

## La sclérose hippocampique des sujets âgés

Hélène Ollat

### A. Introduction

La sclérose hippocampique (SH) se caractérise par une perte neuronale et une gliose importantes dans le secteur 1 de la corne d'Ammon (CA1), qui peuvent s'étendre dans le secteur 4 de cette dernière (CA4), le gyrus dentelé et le subiculum.

On l'a observée d'abord chez des patients jeunes atteints d'une épilepsie temporale, mais on ne sait pas si elle est la cause ou la conséquence de celle-ci.

Puis on l'a aussi observée dans des séries d'autopsies de patients déments âgés. Dans ce cas la SH est rare, peut être bilatérale ou unilatérale, et résulte d'une anoxie/ischémie ou d'une neurodégénérescence. En outre elle est souvent associée à d'autres neuropathologies (tableau). Aussi on utilise le terme de démence sclérose hippocampique (DSH) seulement si la SH est "pure" (sans autres neuropathologies) ou si d'autres neuropathologies associées ne sont pas assez sévères pour rendre compte de la démence. Autrement dit il est possible que la SH i) est la seule cause de la démence ii) est aggravée par d'autres neuropathologies iii) ou encore est associée "au hasard" à ces neuropathologies.

Maladie d'Alzheimer (1-7)
Maladie cérébrovasculaire (1,5,6,8,9)
Démence à corps de Lewy (1,6-8,10)
DLFT-U <sup>(a)</sup> (11,12)
Démence sans étiologie connue (13)
Démence sans histologie particulière (14-16)
Paralysie supranucléaire (7,12)
Atrophie multisystème (12)
Dégénérescence corticobasale (7,17)
Maladie des grains argyrophiles (1,6)
<sup>(a)</sup> Dégénérescence lobaire frontotemporale avec inclusions ubiquitine-positives (voir page 30 de ce numéro)

Tableau.

### B. La clinique de la DSH

Il y a peu d'études portant sur les troubles cognitifs de patients qui développent une démence du fait d'une "SH pure".

Comme attendu on a observé des troubles de la mémoire épisodique, caractérisés par un trouble de la consolidation de la trace mnésique, ce qui est aussi le cas chez les patients alzheimeriens (2,6,18,19). Ceci est aussi bien en accord avec le fait qu'une SH peut être la seule

neuropathologie chez de sujets présentant un *Mild cognitive Impairment* de type amnésique (20,21).

S'y ajoutent souvent des troubles du langage, caractérisés par un déficit de la fluence verbale et de la dénomination, là encore aussi sévère que celui des patients alzheimeriens (8,18).

En revanche les capacités visuo-spatiales et les fonctions exécutives sont variées

i) les scores des sous-types "cubes" et "similitudes" de la WAIS-R ainsi que les scores "construction" de l'échelle de démence de Mattis des patients DSH sont identiques à ceux des patients alzheimeriens (8,18)

ii) les scores "conceptualisation" de l'échelle de démence de Mattis des patients DSH peuvent être identiques à ceux des patients alzheimeriens (8) ou être plus faibles (18)

iii) les patients DSH ont de meilleures performances au Trail Making Test-A que celles des patients alzheimeriens (8,18).

Cependant Blass et coll. ont observé que les troubles cliniques prédominants de la DSH sont ceux d'une dysfonction du lobe frontal : comportements stéréotypés, comportements inappropriés, perte des intérêts, réduction des soins personnels.

En outre l'analyse en aveugle des dossiers de ces patients par des cliniciens a conclu que 57 % de ces cas pouvaient recevoir un diagnostic de démence frontotemporale (DFT), "pure" ou associée à une maladie d'Alzheimer probable.

Aussi les auteurs ont suggéré que les symptômes frontaux résultent de la perte des neurones du CA1 qui affèrentent le cortex orbitofrontal médian.

### C. La pathogénie de la SH

1. On a longtemps pensé que la SH résulte d'une ischémie-hypoxie. En effet le secteur CA1 est irrigué par de petites artéoles finales des artères choroidales antérieures et des artères cérébrales postérieures, et on sait qu'il est très susceptible à une ischémie ou une hypoxie.

D'autre part Volto et Pepito (23) ont observé une ischémie bilatérale du lobe temporal, incluant l'hippocampe et en particulier le CA1, chez deux patients déments qui avaient eu plusieurs infarctus du myocarde.

D'autre part Dickson et coll. (1) ont observé des facteurs de risque vasculaire (incluant une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète, une maladie vasculaire

périphérique, une maladie cardiovasculaire) dans tous ses cas de DSH.

Et Leverenz et coll. (8) ont comparé les antécédents de leurs 16 patients DSH à ceux de 32 patients alzheimeriens : les patients DSH avaient plus d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (56 % versus 25 %) et avaient plus souvent une maladie des petits vaisseaux (25 % versus 6 %), une hypertension artérielle (56 % versus 40 %). En revanche aucun patient DSH avait un diabète, tandis que celui-ci était observé chez 22 % des patients alzheimeriens.

2. Cependant la SH est souvent associée à des maladies neurodégénératives du système nerveux central (tableau), et on pouvait penser que la SH est aussi une maladie neurodégénérative. De fait plusieurs observations confortent cette hypothèse :

- Probst et coll. (24) ont montré que la principale pathologie de leurs 10 patients DSH est la présence d'inclusions neuronales tau-positives (3R et 4R)<sup>(b)</sup> dans tous les secteurs de la corne d'Ammon et le subiculum. En outre s'y ajoutaient parfois des inclusions ubiquitine-positives, contenant également la TDP-43.
- Au contraire les patients de Blass et coll. (22) présentaient le plus souvent des inclusions ubiquitine-positives dans les grains du gyrus dentelé (11).
- Et de même les patients d'Amador-Ortiz (12) présentaient des inclusions TDP-43 positives dans les neurites du gyrus dentelé et du gyrus entorhinal, et dans les noyaux des neurones de ce dernier<sup>(b)</sup>.

## REFERENCES

1. Dickson D.W., Davies P., Benova C. et coll. Hippocampal sclerosis : a common pathological feature of dementia in very old (80 years of age) humans. *Acta Neuropathol* 1994 ; 88 : 212-221.
2. Jellinger K.A. Hippocampal sclerosis : a common pathological feature of dementia in very old humans. *Acta Neuropathol* 1994 ; 88 : 599.
3. Gearing M., Mirra S.S., Hedron J.C. et coll. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part X. Neuropathology confirmation of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995 ; 45 : 461-466.
4. Rasmusson D.X., Brandt J., Steele S. et coll. Accuracy of clinical diagnosis of Alzheimer disease and clinical features of patients with non-Alzheimer disease neuropathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996 ; 10 : 180-188.
5. Barker W.N., Luis C.A., Kashuba A. et coll. Relative frequencies of Alzheimer's disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the state of Florida brain bank. *Alzheimer disease and associated disorders* 2002 ; 16 : 203-212.
6. Beach T.G., Sue L., Scott S. et coll. Hippocampal sclerosis dementia with tauopathy. *Brain Pathol* 2003 ; 13 : 263-278.
7. Amador-Ortiz C., Ahmed Z., Zehr C., Dickson D.W. Hippocampal sclerosis dementia differs from hippocampal sclerosis in frontal lobe degeneration. *Acta Neuropathol* 2007 ; 113 : 245-252.
8. Leverenz J.B., Agustin C.M., Tsuang D. et coll. Clinical and neuropsychological characteristics of hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1099-1106.
9. Chui H. Neuropathology lessons in vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005 ; 19 : 45-52.
10. Jack C.R., Dickson D.W., Parisi J.E. et coll. Ante mortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002 ; 58 : 750-757.
11. Hatanpaa K.J., Blass D.M., Pletnikova O. et coll. Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 2004 ; 63 : 538-542.
12. Amador-Ortiz C., Lin W.L., Ahmed Z. et coll. TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 435-445.
13. Crystal H.A., Dickson D., Davies P. et coll. The relative frequency of "dementia of unknown etiology" increases with age and is nearly 50 % in nonagenarians. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 713-719.
14. Knopman D.S., Mastri A.R., Frey F. et coll. Dementia lacking distinctive histology features : a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990 ; 40 : 251-256.
15. Ishizawa T., Ko L.W., Cookson N. Selective neurofibrillary degeneration of the hippocampal CA<sub>2</sub> sector is associated with four-repeat tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 ; 61 : 1040-1047.
16. Josephs K.A., Jones A.G., Dickson D.W. Hippocampal sclerosis and ubiquitin-positive inclusions in dementia lacking distinctive histopathology. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; 17 : 342-345.
17. Schneider J.A., Watts R.L., Gearing M. et coll. Corticobasal degeneration : neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology* 1997 ; 48 : 959-969.
18. Corey-Bloom J., Sabbagh M.N., Bondi M.W. et coll. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 1997 ; 48 : 154-160.
19. Ala T.A., Beh, G.O., Frey W.H. Pure hippocampal sclerosis. A rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology* 2000 ; 54 : 843-848.
20. Jicha G.A., Parisi J.E., Dickson D.W. et coll. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 674-681.

(b) voir page 31 de ce numéro

21. Sepe-Monti M., De Carolis A., Bomboi G. et coll. MRI evidence of bilateral hippocampal sclerosis in amnesic mild cognitive impairment. Eur J Neurol 2006 ; 13 : 1031-1032.
22. Blass D.M., Hatanpaa K.J., Brandt J. et coll. Dementia in hippocampal sclerosis resembles frontotemporal dementia more than Alzheimer disease. Neurology 2004 ; 63 : 492-497.
23. Volpe B.T., Petito C.K. Dementia with bilateral medial temporal lobe ischemia. Neurology 1985 ; 35 : 1793-1797.
24. Probst A., Taylor K.I., Tolnay M. et coll. Hippocampal sclerosis dementia : a reappraisal. Acta Neuropathol (Berl) 2007 ; 114 : 335-345.

**Mots clés :** *démence, tauopathie, ubiquitine, TDP-43*