



**HAL**  
open science

# Méthode d'indexation qualitative : application à un plan de veille relatif aux thérapies émergentes contre la maladie d'Alzheimer

Nathalie Vaugeois Vaugeois-Sellier

## ► To cite this version:

Nathalie Vaugeois Vaugeois-Sellier. Méthode d'indexation qualitative : application à un plan de veille relatif aux thérapies émergentes contre la maladie d'Alzheimer. Sciences de l'information et de la communication. Université Paris-Est, 2009. Français. NNT : 2009PEST1036 . tel-00534003

**HAL Id: tel-00534003**

**<https://theses.hal.science/tel-00534003>**

Submitted on 8 Nov 2010

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**École Doctorale Information Communication Modélisation et Simulation (ED ICMS  
n° 431)**

**Thèse de doctorat**

**En Sciences de l'Information et de la Communication**

**Nathalie VAUGEOIS SELLIER**

## **Méthode d'indexation qualitative**

**Application à un plan de veille relatif**

**aux thérapies émergentes contre la maladie d'Alzheimer**

***Thèse dirigée par Serge CACALY***

Soutenue le 3 décembre 2009

**Jury :**

Serge CACALY, Maître de Conférences HDR Université Paris-Est Marne La Vallée

Jacky KISTER, Directeur de Recherche CNRS Université Aix-Marseille 3

Henri DOU, Professeur Emérite Université Aix-Marseille 3

Amos DAVID, Professeur Université Nancy 2

Renaud EPPSTEIN, Maître de Conférences Université Paris-Est Marne La Vallée

Christian KRUMEICH, Directeur Scientifique société MAAG

## RESUME

Dans le contexte de recherche et développement d'un nouveau traitement thérapeutique, le chercheur veut surveiller ses thématiques de recherche pour actualiser ses connaissances. Il a besoin d'accéder à l'information qui lui est utile directement sur son ordinateur. La prise en compte de la complexité d'un système biologique, révèle la très grande difficulté à traduire de façon linguistique toute une réflexion hypothétique. Nous proposons dans ce travail, un procédé détaché du système de langue. Pour ce faire, nous présentons une méthodologie basée sur une indexation qualitative en utilisant un filtrage personnalisé. L'index n'est plus d'ordre linguistique mais de type « liaisons de connaissances ». Cette méthode d'indexation qualitative appliquée à « l'information retrieval » contraste avec l'indexation documentaire et l'utilisation d'un thésaurus tel que le MeSH lorsqu'il s'agit d'exprimer une requête complexe. Le choix du sujet d'expérimentation sur la base de données Medline via PubMed constitue une démonstration de la complexité d'expression d'une problématique de recherche. Le thème principal est un traitement possible de la maladie d'Alzheimer. Cette expérience permet de mettre en avant des documents contenus dans Medline qui ne répondent pas ou peu à une indexation en mots-clés. Les résultats obtenus suggèrent qu'une « indexation en connaissances » améliore significativement la recherche d'information dans Medline par rapport à une simple recherche sur Google pratiquée habituellement par le chercheur. Assimilable à une veille scientifique, cette méthodologie ouvre une nouvelle collaboration entre professionnels de l'information et chercheurs.

## MOTS-CLES

Indexation qualitative, recherche d'information, plan de veille personnalisé, métadonnées, forme sémiotique interne, descripteur mémoriel



## RESUME DES CHAPITRES DE LA THESE

### Partie I – Indexer pour la recherche d'information

#### Chapitre 1. Du document à la connaissance

Ce chapitre commence par une description du contexte de la recherche d'information dans la cadre de l'industrie pharmaceutique. Le document, moyen pour transmettre l'information, est défini comme un ensemble de données. L'interprétation dynamique de l'information, sa compréhension et son analyse sont des processus neuronaux à la base de toute connaissance. L'actualisation de la mémoire en fonction du contexte et de l'expérience constitue la reconstruction d'une connaissance. La connaissance est alors présentée comme fondement implicite de l'acte de langage, base de notre approche qualitative de l'indexation.

#### Chapitre 2. Pour une indexation qualitative en recherche d'information

Un aperçu des trois dimensions (forme, sens, médium) du document numérique vient en support de la description de la nature (descriptive et structurale) des métadonnées attachées à l'énoncé. Ce chapitre aborde d'abord l'approche classique de l'indexation pour la recherche d'information, pour finalement mettre en évidence la nécessité de ne pas s'attacher aux mots, mais d'envisager une nouvelle forme d'indexation qualitative.

#### Chapitre 3. « Information Retrieval » (IR) et veille scientifique

Le processus d'IR associe les méthodes de recherche documentaire à celles de la veille scientifique. Dans notre contexte, la mise en évidence de l'importance du demandeur d'information amène à la prise en compte d'un profil de veille personnalisé, en fonction des connaissances et expériences implicites propres au demandeur.

#### Chapitre 4. De l'information utile à une notion de pertinence

Dans ce chapitre la notion de pertinence en lien avec la qualité de l'information est abordée. La pertinence d'un document en réponse à un besoin informationnel est relative à la perception de l'utilisateur. La qualité de l'information est inhérente à la personne et non à la donnée numérique.

## Partie II – La méthode qualitative

### Chapitre 1. Complexité biologique et thérapeutique : simple veille ?

La complexité des phénomènes biologiques amène à des difficultés d'expression d'une requête qui prendrait en compte tous les facteurs biologiques et toutes les hypothèses formulées en réponse à une problématique de recherche. Plutôt que de s'attacher à la requête, il peut être intéressant d'avoir recours à une indexation qui permette de repérer un énoncé selon une interprétation telle qu'elle aurait pu être réalisée par le chercheur dans son acte de lecture.

### Chapitre 2. La méthodologie MEVA

La méthodologie MEVA est une indexation qualitative marquée par l'originalité des descripteurs utilisés. Ils sont dits mémoriels en référence à la similitude avec le processus cérébral de l'interprétation d'un énoncé. L'index MEVA s'apparente donc à un processus de pré-lecture. Il fonctionne par rapport à des niveaux de connaissances traduisant des liaisons thématiques ; si MEVA actualise une liaison thématique qui intéresse le chercheur, le document ressortira pertinent.

### Chapitre 3. Expérimentation sur l'exemple Alzheimer

L'application à une problématique de recherche sur un traitement possible de la maladie d'Alzheimer via une immunoglobuline injectée par voie intraveineuse met en évidence l'avantage de l'indexation MEVA pour apporter des documents pertinents qui ne répondent pas ou peu à une indexation en mots.

En conclusion, le procédé MEVA est qualitatif. Il prend en compte les angles de vue du chercheur et redonne uniquement les documents indexés suivant des descripteurs mémoriels du plan de veille. Cette opération est reproductible et reconductible à différents moments permettant ainsi un suivi et une actualisation des connaissances, elle est aussi répétable sur d'autres bases des données structurées ou encore sur Google. Les perspectives offertes par MEVA sont multiples dans le domaine biomédical. D'autre part, l'apport de la méthodologie MEVA peut faire naître une nouvelle interaction entre chercheurs et professionnels de l'information.

# **Qualitative indexing process**

**Applied to build a search strategy plan about stand out topics on**

**Alzheimer's disease therapy**

## ABSTRACT

In the context of research and development for a new therapeutic treatment, the researcher seeks to monitor relevant research topics in order to update field-specific knowledge. Direct computer access to relevant information is required. The complexity of biological systems increases the great difficulty of translating some hypothetical reflections in a linguistic manner or by semiotics.

In this study, we propose a detached process of the system of language. To do this, we will present a methodology based on a qualitative indexing using personalized filtering. The index is no longer of a linguistic nature but a sort of “connection of knowledge”. This method of qualitative indexing applied to information retrieval is in contrast with documentation indexing systems and the use of thesauruses such as MeSH when it pertains to formulating a complex request. The choice of the experimentation subject using Medline database via PubMed proves the complexity of research problem formulation. The main theme is a possible treatment of Alzheimer’s disease. This experiment makes it possible to highlight the documents contained in Medline which provide few or no answers by indexing keywords. The results obtained suggest that an indexing knowledge significantly improves search results for information via Medline in comparison to “Google” searches habitually carried out by the researcher. Comparable to scientific awareness, this methodology opens new collaboration possibilities between information professionals and research.

## KEYWORDS

Qualitative indexation, information retrieval, personalised search strategy plan, metadata, external semiotic form, memory descriptor

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION .....	16
PARTIE I	
INDEXER POUR LA RECHERCHE D'INFORMATION .....	18
CHAPITRE I	
DU DOCUMENT A LA CONNAISSANCE.....	19
1. LE CONTEXTE GENERAL DE LA RECHERCHE D'INFORMATION.....	19
• <i>Du papier au document numérique</i> .....	19
• <i>Toujours plus d'information</i> .....	19
• <i>...et accessible à tous</i> .....	20
• <i>Sans perdre de temps</i> .....	21
• <i>Des bases structurées ou non</i> .....	21
• <i>A la recherche d'un nouveau traitement</i> .....	22
• <i>Le chercheur face à l'information</i> .....	23
• <i>De l'utilité du professionnel de l'information</i> .....	23
2. LE DOCUMENT SUPPORT COGNITIF DE L'INFORMATION.....	25
3. L'APPRENTISSAGE ET L'INTERPRETATION .....	28
4. L'ACTUALISATION DES CONNAISSANCES ET LA MEMOIRE.....	34
5. LA CONNAISSANCE, FONDEMENT IMPLICITE DE L'ACTE DE LANGAGE.....	40
CHAPITRE II	
POUR UNE INDEXATION QUALITATIVE EN RECHERCHE D'INFORMATION	45
1. LE DOCUMENT NUMERIQUE .....	46
2. LES METADONNEES ATTACHEES A L'ENONCE .....	49
3. L'INDEXATION DOCUMENTAIRE .....	51
4. L'INDEXATION AUTOMATIQUE .....	54
• <i>L'indexation automatique quantitative</i> .....	54
• <i>L'indexation automatique qualitative</i> .....	56
5. UTILISATION D'UN THESAURUS (APPROCHE QUANTITATIVE).....	58
6. VERS UNE AUTRE FORME D'INDEXATION.....	63
CHAPITRE III	
« INFORMATION RETRIEVAL » ET VEILLE SCIENTIFIQUE .....	67
1. LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	68
2. LA VEILLE SCIENTIFIQUE .....	71
3. L'INFORMATION RETRIEVAL .....	75
4. DES USAGES DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	76
5. DIFFERENTS POINTS DE VUE, UNE SEULE RECHERCHE.....	77
CHAPITRE IV	
DE L'INFORMATION UTILE A UNE NOTION DE PERTINENCE.....	79

1.	L'INFORMATION UTILE.....	79
2.	LA QUALITE DE L'INFORMATION.....	81
3.	LA PERTINENCE .....	85

## PARTIE II

LA METHODE QUALITATIVE .....	87
------------------------------	----

### CHAPITRE I

COMPLEXITE BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE : SIMPLE VEILLE ? ..	88
---	----

1.	L'ANALYSE DE L'INFORMATION .....	89
2.	QU'EST-CE QUE LE PLAN DE VEILLE? .....	93
3.	LA MALADIE D'ALZHEIMER, L'EXEMPLE .....	95
4.	LES CIBLES ETUDIEES .....	101
5.	PREOCCUPATION D'UN LABORATOIRE DE RECHERCHE.....	103

### CHAPITRE II

LA METHODOLOGIE MEVA.....	107
---------------------------	-----

1.	CE QUE N'EST PAS MEVA .....	108
2.	METHODE INSPIREE DU MODELE COGNITIF .....	110
3.	PRINCIPE DE L'INDEXATION QUALITATIVE PAR MEVA .....	113
4.	RESUME DE LA METHODOLOGIE MEVA.....	125

### CHAPITRE III

EXPERIMENTATION SUR L'EXEMPLE ALZHEIMER.....	126
--	-----

1.	MEDLINE, LA BASE DE DONNEES.....	127
2.	INTERROGATION SUR MEDLINE : PUBMED.....	131
3.	L'EXPERIENCE .....	133
4.	MISE EN EVIDENCE DE L'ASPECT QUALITATIF .....	149

CONCLUSION .....	154
------------------	-----

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Illustration 1 : Tomographie par émission de positrons (TEP) . . . . .	38
Illustration 2 : Schémas extraits d'ANALOGIQUE & NUMERIQUE Notions de bases . . . . .	46
Illustration 3 : Exemple de structure de l'arborescence du MeSH . . . . .	58
Illustration 4 : Du signe à la forme sémiotique interne . . . . .	65
Illustration 5 : « Alzheimer : une nouvelle molécule » extrait Le Figaro du 30/01/2009 . . . . .	91
Illustration 6 : Extrait de la fiche Medline [ANNEXE 5] . . . . .	92
Illustration 7 : Schéma de fonctionnement de MEVA [SELLIER, 2009] . . . . .	114
Illustration 8 : Extrait d'un plan de veille programmé en première approche (LISP) . . . . .	116
Illustration 9 : Copie d'écran lors de l'utilisation du procédé MEVA . . . . .	119
Illustration 10 : Indexation dynamique à partir d'une requête GOOGLE . . . . .	121
Illustration 11 : Copie d'écrans des résultats suite à une indexation dynamique MEVA . . . . .	122
Illustration 12 : Exemple d'une partie de base index (fsi) après indexation par MEVA . . . . .	123
Illustration 13 : Ecran d'accueil PubMed . . . . .	128
Illustration 14 : Champ de requête via PubMed . . . . .	134
Illustration 15 : Traduction de la requête par le système ATM sur PubMed . . . . .	134
Illustration 16 : Fenêtre des résultats obtenus via PubMed . . . . .	135
Illustration 17 : Fenêtre de résultats obtenus via MEVA . . . . .	142
Illustration 18 : Porportion des titres représentatifs contenant les mots-clés dans la situation PubMed . . . . .	150
Illustration 19 : Porportion des titres représentatifs contenant les mots-clés dans la situation MEVA . . . . .	150
Illustration 20 : Proportions d'articles en fonction de la pertinence déclarée par le chercheur . . . . .	151
Illustration 21 : Nombre d'articles classés en fonction de la pertinence dans le cas PubMed et dans la méthode MEVA . . . . .	152

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cognitives selon Piaget en fonction des tranches d'âge .....	29
Tableau 2 : Exemple de relations sémantiques dans l'arborescence du MeSH .....	60
Tableau 3 : Type d'indexation en fonction des avantages et inconvénients .....	64
Tableau 4 : Etapes de la veille et outils utiles .....	74
Tableau 5 : Critères de qualité de l'information.....	84
Tableau 6 : Nombre de personnes atteintes de MA en fonction de la zone géographique	95
Tableau 7 : Perspectives si rien ne permet de ralentir la tendance actuelle en France .....	95
Tableau 8 : Cibles possibles pour un traitement de la maladie d'Alzheimer .....	101
Tableau 9 : Types d'information à surveiller en fonction des étapes de découvertes du médicament .....	104
Tableau 10 : Références obtenues avec la stratégie 2, Mesh termes .....	137
Tableau 11 : Références obtenues avec la stratégie 1, termes libres .....	138
Tableau 12 : Liste des titres d'articles obtenus avec PubMed selon la requête.....	140
Tableau 13 : Liste des références extraites de Medline via la méthodologie MEVA selon le plan de veille établi .....	143
Tableau 14 : Nombre de titres contenant les mots-clés alzheimer, intraveineux et immunoglobuline.....	150
Tableau 15 : Récapitulatif des nombres d'articles affectés de la valeur de pertinence définie par le chercheur .....	152



## GLOSSAIRE

**Attachement lexical** : fonction de correspondance entre une forme sémiotique interne et les formes sémiotiques externes.

**Base index fsi** : trace de l'indexation ; une entrée de la base index (sous-LISP) est dynamiquement construite pour chaque paragraphe de document. On peut indexer une base index au moyen d'une lexicalisation symbolique

**Connaissance** : interprétation et compréhension de l'information ; créations et interconnexions de réseaux neuronaux.

**Forme sémiotique externe (fse)** : forme sémiotique d'un système de langue

**Forme sémiotique interne (fsi)** : forme sémiotique du langage égocentrique

**Indexation qualitative** : retrouver le document à partir des métadonnées, suite au procédé d'indexation automatique basé sur les thématiques du plan de veille ; champs de descripteurs mémoriels (référence à la mémoire - liaisons de connaissances exprimées sous formes symboliques - de l'auteur du plan de veille).

**Indexation quantitative** : retrouver le document à partir de ses formes sémiotiques externes.

**Indexation semi-qualitative** : retrouver le document à partir des métadonnées suite à la lecture du documentaliste.

**Information retrieval** : recherche d'information selon un angle de vue personnel et réactualisable au cours du temps.

**Mémoriel** : en rapport avec une dynamique neuronale

**MEVA®** : Mémoire Évènementielle d'Actualisation (un évènement correspond à la réalisation d'une liaison de connaissances lors de l'indexation).

**Niveau de connaissance** : forme sémiotique interne caractérisant le niveau de connaissance atteint par la satisfaction d'une liaison de connaissances.

**Schème** : structure cognitive d'acquisition de connaissance (une forme sémiotique interne s'apparente à un schème) ; liaison de connaissances.



## REMERCIEMENTS

Tout d'abord je remercie du plus profond de mon cœur mes filles et mon époux ; durant plus de trois années, ils ont été d'une extrême patience, ils ont su m'encourager et ils ont fait preuve d'une grande compréhension envers mon emploi de temps.

Je voudrais tout simplement remercier Christian Krumeich pour sa disponibilité et ses conseils. Au travers des échanges que nous avons eu tout au long de ces trois années, j'ai appris énormément de choses. Je lui exprime aussi toute ma gratitude pour avoir créé MEVA, méthodologie avec laquelle je compte bien continuer mes recherches.

J'adresse un grand merci à Serge Cacaly qui a dirigé ma thèse dans la continuité de mon Master ; Merci pour ses conseils avisés et son expertise.

Je remercie Henri Dou et Jacky Kister d'avoir accepté d'être mes rapporteurs et pour tout l'intérêt qu'ils ont portés à mon travail. Je voudrais remercier tous les membres du jury et donc en plus des personnes déjà citées, merci à Amos David et à Renaud Eppstein.

Merci à tous, chercheurs et collaborateurs, homologues rencontrés à Pharma-Bio-Med, pour tous vos commentaires et réactions qui m'ont permis d'avancer.

J'ai été particulièrement touchée par toute l'énergie qui débordait de Stéphanie Savina et à laquelle je me raccrochais dans les moments difficiles.

Merci à tous mes amis et particulièrement à Sylvie, Nanou, Nathalie et Gabriel. Je ne peux tous les citer ici mais je saurai les remercier de vive voix.

J'envoie aussi un chaleureux merci à mes parents, sans eux je n'en serai pas là aujourd'hui, ils ont réussi à me transmettre des valeurs et à me rendre plus forte sur tous les chemins de la vie.

## Introduction

---

Medline est une base de données incontournable pour l'industrie pharmaceutique tant du point de vue du chercheur que de celui du professionnel de l'information. Le chercheur l'exploite dans le but d'actualiser son sujet, en exprimant sa requête le plus simplement possible par un choix arbitraire de mots-clés. Le professionnel de l'information utilise de préférence toutes les fonctionnalités proposées par le moteur de recherche PubMed pour interroger Medline associant volontiers les mots du thésaurus MeSH à des mots-clés en combinant des opérateurs booléens. Les résultats obtenus dans les deux cas, sont divers en quantité et en pertinence, selon chaque angle de vue.

Effectivement la qualité de tout document retourné dépend principalement de la lecture du texte et de son interprétation. D'ailleurs si on propose au chercheur de réindexer ce document, il optera sans aucun doute pour une indexation qui lui est propre, reflétant ses connaissances. L'indexation est fortement dépendante de celui qui lit, interprète et actualise éventuellement ses connaissances. Autrement dit, pour qu'un moteur de recherche puisse donner satisfaction à un chercheur il faudrait que l'ensemble des individus (auteurs, éditeurs, indexeurs, lecteurs...) adhère à une unique indexation pour chaque état de connaissance. La réalité est bien différente. La réalité biologique et cognitive de notre cerveau est trop complexe pour concevoir toute universalité sur le sens d'un document ; à chacun son cerveau, à chacun son interprétation.

Dans la première partie nous allons évoquer les processus d'apprentissage, d'interprétation et d'appropriation des connaissances dans le but de mieux comprendre l'acte de lecture. La finalité est d'arriver à une indexation permettant de retrouver le document pertinent. Nous analysons les critères qui fondent toute indexation dans le

contexte de « l'information retrieval ». Nous aborderons aussi le problème de satisfaction du chercheur face aux résultats de ses recherches documentaires, pour mettre en évidence ses propres valeurs de pertinence envers les documents utiles.

Dans la seconde partie, nous proposons un procédé qui permet de mettre en évidence des textes contenus dans Medline, indexés ou non par le MeSH et non retrouvés lors de différentes requêtes plus ou moins avancées via PubMed. Cette méthode est basée sur une indexation dynamique en fonction des connaissances exprimées par la personne désirant exploiter un gisement de données selon ses perspectives de recherche. Il s'agit d'une approche d'indexation qualitative.

Pour conclure, l'application expérimentée lors de nos travaux de recherche se rapporte au cas complexe de l'élaboration d'un plan de veille relatif aux voies de traitements possibles contre la maladie d'Alzheimer. Notre méthodologie qualitative personnalisée se prête à une utilisation dynamique sur tout type de document numérique, structuré ou non et peut être considérée comme une « information retrieval » performante, adaptable à la veille scientifique. C'est aussi peut-être une solution d'avenir des professionnels de l'information dans les industries pharmaceutiques jouant un rôle actif non seulement au niveau de l'information mais aussi par leurs compétences scientifiques.

Finalement, les perspectives se concentrent sur l'enrichissement que pourrait apporter des outils infométriques dans la construction d'une interface plus actuelle et fonctionnelle. Notre espérons que notre thèse participera plus ou moins à la mise en valeur d'une nouvelle méthode d'indexation attachée à la qualité donc au sens plutôt qu'aux mots au sein des sciences de l'information et de la communication.

# Partie I

## **Indexer pour la recherche d'information**

## Chapitre I

### Du document à la connaissance

---

#### **1. Le contexte général de la recherche d'information**

- Du papier au document numérique

Révolution technologique oblige, le XXIème siècle s'engage sur l'ère du numérique. Le papier apparu en Chine et introduit en Espagne au XIème siècle, est resté pendant presque dix siècles le moyen usuel de conserver et de diffuser l'information. Sur une échelle humaine cette grande période a pourtant éprouvé plusieurs changements : fabrication de la pâte à papier, systèmes de reliure, naissance de l'imprimerie, etc. Autant d'améliorations qui font du papier, le support favori de tout type de documents, même s'il conserve une petite faiblesse au niveau de la longévité (record détenu par le papyrus, pouvant dater de 4000 avant Jésus-Christ).

Pour corriger cette faille du papier, aujourd'hui la tendance est à la numérisation des données. Le support informatique permet de stocker une grande quantité d'informations, dans un espace réduit. L'incertitude et la variabilité sur la qualité de restitution dans le temps ne stoppe pourtant pas sa croissance exponentielle : la dématérialisation est d'actualité. La diffusion de l'information à l'échelle mondiale est de l'ordre de quelques fractions de secondes. L'accès aux nouvelles technologies de l'information et de la communication se démocratise à tous les niveaux de la vie. En conséquence le document numérique s'étend à tous les pays et à tous les domaines.

- Toujours plus d'information...

En septembre 2009, le nombre de sites web mondiaux était estimé à plus de 226 millions<sup>1</sup>.

Le réseau Internet<sup>2</sup> représente donc une formidable source pour la recherche

---

<sup>1</sup> Source Netcraft, consultable sur <http://news.netcraft.com/archives/2007/05/index.html> (visité le 01/10/09)



d'information. De nombreux moteurs de recherche existent pour permettre aux utilisateurs de fouiller la masse d'information mise à disposition sur le Web<sup>3</sup>. Ces outils utilisent tous des algorithmes dont les critères sont d'ordre quantitatif comme par exemple, l'ordre des mots d'une requête, le nombre d'occurrence du terme demandé ou encore l'indice privilégiant les pages les plus cliquées. Les moteurs de recherche sont constitués de robots d'exploration collectant le contenu des pages Web, d'un système d'indexation automatique pour la création d'un index contenant généralement tous les mots, et d'un module d'interrogation de l'index où l'utilisateur entre un ou plusieurs mots-clés. Une requête peut ainsi amener un nombre très impressionnant de réponses considérées comme pertinentes par le moteur. Il est donc souvent nécessaire d'y adjoindre des logiciels traitant automatiquement l'information et reposant sur une modélisation mathématique et sur l'analyse statistique.

- ...et accessible à tous

La démocratisation d'Internet accompagnée dans les années quatre-vingt dix par un développement rapide des procédures destinées à en faciliter l'usage, a autorisé une ouverture sur les bibliothèques, devenues de gigantesques gisements de données virtuelles, réparties dans le monde. Chacun peut à tout moment accéder à un immense réseau de ressources documentaires. La mise à disposition de moteurs de recherche facilite la prospection au travers de cette profusion de documents. Ces outils offrent une possibilité d'exploration sans besoin de classification, sans catalogage...il suffit juste de taper deux ou trois mots-clés dans le champ d'interrogation pour obtenir plusieurs milliers de documents ! C'est facile, sans contrainte et à la portée de tous.

---

<sup>2</sup> INTERNational NETwork, interconnexion des réseaux utilisant le même protocole de communication

<sup>3</sup> World Wide Web, système basé sur les liens hypertextuels permettant l'accès au réseau Internet

- Sans perdre de temps

Par contre un inconvénient majeur apparaît dès qu'il s'agit de lire les résultats : il faut passer du temps pour traiter chaque document et naviguer de page en page. Pour trouver la réponse à la question que l'on se pose, il faut souvent reformuler sa requête en fonction des documents rendus (pour éliminer les mots qui ne répondent pas), ôter toute confusion par une interrogation plus « avancée », ne pas se laisser distraire par une autre information que celle recherchée, bref il faut passer du temps. Chacun admettra qu'un tel usage de recherche documentaire demande inévitablement beaucoup plus de temps qu'une recherche classiquement entreprise dans une bibliothèque ou un centre de documentation. Devant un écran connecté sur Internet, nous voulons tous obtenir une information immédiatement disponible, de façon rapide et suffisante pour satisfaire notre besoin de connaissance.

- Des bases structurées ou non

L'information électronique via Internet est hétérogène par la multitude de supports (textes, images, documents sonores, vidéo) et par la variété de formats d'encodage. Elle est fragmentée : documents légaux, officiels, validés et information diverse non vérifiée. Elle peut être constituée de bases de données structurées formelles ou d'une information non structurée informelle. De plus, une certaine dynamique rend le contenu du web éphémère. Les mises à jour peuvent être extrêmement aléatoires. Enfin, les multiples langues des documents du Web constituent un obstacle infranchissable au niveau du champ d'investigation. Les signes arabes ou chinois par exemple, ne sont pas pris en compte par les versions des systèmes de recherche disponibles dans les pays occidentaux, occultant toute une partie de documents valables dans ces langues. Les outils de traduction proposés, ne permettant pas de franchir cet obstacle.

- A la recherche d'un nouveau traitement

Dans l'industrie pharmaceutique, comme dans tout autre domaine de recherche où l'innovation est une préoccupation constante, la connaissance et l'information sont des matières précieuses, sources de découvertes. Elles permettent de comprendre une certaine complexité biologique et d'établir des stratégies de recherche. La connaissance des phénomènes « du vivant » associée à celle des causes d'une maladie véhicule une série d'hypothèses sur les voies possibles de traitement. Déchiffrer cette complexité et s'approprier le savoir ou l'échec de telle expérimentation, réactualiser sans cesse ses propres connaissances sur le sujet constituent les actions quotidiennes des chercheurs des laboratoires de recherche et développement des industries biopharmaceutiques. Il faut compter entre dix et quinze ans pour la mise sur le marché d'un médicament, en partant du stade de découverte jusqu'à la prescription d'un traitement. A cette longue période s'ajoute une phase variable pour l'identification et l'analyse de l'origine (et/ou du mécanisme) de la maladie. Au niveau stratégique enfin, l'étude de faisabilité de la recherche tant en terme d'économie qu'en terme de réglementation peut s'étendre sur plusieurs mois et se révéler être un échec. Un médicament n'est pas un produit comme les autres : pour dix milles molécules sélectionnées, une seule deviendra un médicament. L'investissement en recherche et développement représente chaque année en moyenne 12.3 %<sup>4</sup> du chiffre d'affaire total de ce secteur. Les chercheurs sont très impliqués mais leur motivation médicale envers les malades n'est probablement plus leur seule préoccupation. Ce secteur est industriel. Il se doit d'être rentable pour perdurer. Par conséquent les chercheurs apportent les idées, les connaissances et l'innovation, avec une double contrainte de performance et une rentabilité vitale pour leur laboratoire.

---

<sup>4</sup> Chiffres disponibles sur le site du LEEM <http://www.leem.org/medicament/accueil.htm>

- Le chercheur face à l'information

Au cœur de cet environnement, les chercheurs ont toujours été actifs avec l'information. Elle représente leur source pour l'actualisation de connaissances. Ils produisent, ils parcourent et lisent l'information scientifique, ils sélectionnent celle qui leur est utile, ils l'analysent puis enfin se l'approprient pour créer, innover et découvrir de nouvelles molécules, de nouvelles techniques ou procédés. Bref, ils sont acteurs de l'information scientifique et technique (IST). Leur méthode de lecture n'a pas changée pendant les années « revues au format papier ». Chacun est abonné à quelques revues centrales du domaine de compétence, reçues à la bibliothèque ou diffusées selon une liste préétablie par la hiérarchie (avec risque de perte). La première étape consiste à feuilleter les revues, découvrir les sommaires et sélectionner quelques articles intéressants. La phase de lecture est accompagnée d'une sélection de l'information pertinente, puis souvent d'une demande de copie de l'article pour conserver cette trace dans un coin du bureau, à la portée de son esprit. Avec l'arrivée des nouvelles technologies de l'information et la démocratisation d'Internet, le format électronique des revues a fait naître un changement de la méthode de lecture. Les revues scientifiques papier ne sont plus entassées sur le bureau du collègue qui ne trouve pas de temps pour les feuilleter, elles sont directement accessibles sur chaque bureau via les ordinateurs. Plus besoin de feuilleter une revue pour s'informer, chaque éditeur propose un moteur de recherche dans lequel il suffit d'entrer deux ou trois mots-clés pour obtenir une série de résultats archivés ou non. Le chercheur ne fait plus face à la recherche d'information, il en est submergé.

- De l'utilité du professionnel de l'information

Devant ce flux d'information, la première réaction du chercheur fût de faire appel au service du documentaliste, spécialiste de l'interrogation en mode avancé et créateur

d'alertes<sup>5</sup>. Déchargé de la première étape de sa méthode de lecture, le chercheur pouvait alors consacrer plus de temps de lecture à chaque article présélectionné par le documentaliste. C'était avant l'arrivée de l'ordinateur « personnel » au bureau. Aujourd'hui, le constat est clair : la « Google Mania »<sup>6</sup> est responsable en partie de l'apparente facilité avec laquelle le chercheur recherche l'information sur l'ordinateur. Ainsi le chercheur navigue, feuillette, explore le Web via Google. Il fait de moins en moins appel à l'intermédiaire d'un tiers, professionnel de l'information, pour ses recherches. Et lorsqu'on lui demande pourquoi il se détourne du service de documentation, les arguments sont les suivants : « je perds beaucoup de temps à expliquer ce dont j'ai besoin, encore plus si la personne n'est pas scientifique, je veux une information immédiatement accessible sur mon ordinateur, je suis le seul à pouvoir juger de la pertinence ou non des documents »<sup>7</sup>. Lors de la dernière conférence regroupant les professionnels de l'information du secteur pharmaceutique (Pharma-Bio-Med™ 2008<sup>8</sup>), plusieurs services de documentation au travers d'unités de toutes tailles ont fait ce même constat ; les débats sur ce changement d'habitude de lecture reflètent une inquiétude générale sur le devenir du métier.

En effet, il est évident que le métier de professionnel de l'information tel qu'il était il y a quelques années, subit ce mouvement vers la dématérialisation et vers le tout électronique. Il est tout à fait compréhensible et souvent satisfaisant pour les professionnels de l'information, de vivre cette mutation et de soutenir les chercheurs vers plus d'autonomie pour leurs recherches documentaires. D'ailleurs certains d'entre nous se

---

<sup>5</sup> Il s'agit de remarques formulées sur la base de notre propre expérience, partagées avec plusieurs collègues lors des congrès annuels de Pharma-Bio-Med 2007 et 2008.

<sup>6</sup> Terme populaire sur Google (535 000 réponses pour googlemania ou « google mania », le 26/09 /09) pour faire référence au succès du moteur de recherche Google

<sup>7</sup> Propos recueillis auprès des chercheurs du Centre de Recherche et Développement Cephalon lors de l'enquête sur les besoins des utilisateurs du centre d'information scientifique, 2005

<sup>8</sup> Pharma-Bio-Med™ est une conférence pour les professionnels de l'information des industries pharmaceutiques, biotechnologiques, biomédicales et médicales – <http://www.pharma-bio-med.com>

tourment vers le métier de formateur pour transmettre certaines connaissances des modes d'interrogation et ainsi faciliter ce travail de recherche vers l'information utile. Mais il très déstabilisant pour toute une profession qui a déjà subi de véritables changements depuis l'arrivée des ordinateurs sur chaque bureau, puis avec l'accès à Internet, les moteurs de recherche et la transformation de leur fonds documentaires en bases de données de revues scientifiques virtuelles.

Notre étude permettra peut-être de mettre en avant une nouvelle aptitude du professionnel de l'information, usant de sa double compétence scientifique et documentaliste pour un nouveau métier reprenant le terme anglophone : « Information Scientist ».

## ***2. Le document support cognitif de l'information***

Il existe de multiples définitions des notions de document, d'information et de connaissance siégeant au cœur du domaine des Sciences de l'Information et de la Communication (SIC). Le chercheur Chaim ZINS<sup>9</sup>, qui s'intéresse à la cartographie des sciences de l'information, apporte la preuve de cette diversité. Dans un article paru en 2007, il a fait référence à une étude menée auprès de 57 experts du domaine, sélectionnés dans 16 pays. Il a mis ainsi en évidence 130 concepts différents des trois mots-clés : donnée, information, connaissance. En d'autres termes, des disparités sur le sens de concepts fondamentaux, au sein d'une même communauté d'experts, peuvent persister. Est-ce l'influence de la personnalité de chacun d'eux qui permet une telle diversité ? Est-ce le contraste des langues maternelles de chacun ? Cet article ne nous

---

<sup>9</sup> Knowledge Map of Information Science... What is the meaning of "data", "information" and "Knowledge". Disponible sur <http://www.success.co.il/is/dik.html>

autorise pas à répondre à ces questions, mais témoigne de l'importance de la compréhension du sens des mots.

Le mot et ce qu'il signifie en contexte, bien que parfois très fortement liés, sont deux « entités » pouvant prendre une multitude de valeurs selon l'individu qui les exprime. Les dictionnaires arborent bien plusieurs définitions pour un même mot selon le contexte. On essaie de rapprocher un sens dans tel contexte pour tel mot. Tout cela avec pour seul objectif : un consensus social qui doit nous simplifier la communication inter individus. Rappelons d'ailleurs que dans notre société, l'enseignement scolaire du français comprend des « règles » pour interpréter et trouver le sens d'un mot<sup>10</sup> ; soit l'enfant cherche dans un dictionnaire pour y trouver la définition « qui convient dans le contexte » dans lequel se situe le mot, soit il « devine » d'après la phrase et sa restitution dans l'ensemble du texte.

Le document constitue un moyen pour transmettre l'information. Le premier support cognitif de l'information dans notre histoire humaine est issu d'un système de langue. Les supports de l'information se sont aussi diversifiés au cours de l'évolution et des avancées technologiques, notamment avec les productions d'écrits. C'est ainsi qu'on pouvait traiter puis diffuser une information. Aujourd'hui devenu un objet dans notre société, le document peut se trouver sous différents formats tels que papier, image, son et même matériel informatique lorsqu'il est constitué par une photo, une conversation ou un fichier.

Le document peut aussi n'être le support que de données brutes. Par exemple, un relevé de température au cours du temps peut constituer une série de données qui prendront sens dans le cerveau du technicien chargé de la maintenance. Ces données constitueront pour lui un document support d'information. Par contre pour une autre personne cet ensemble de données ne signifiera rien de plus qu'une série de chiffres dépourvue de

---

<sup>10</sup> *Tout savoir au CM2*, Hatier, 2006

sens. Sans la signification, la donnée reste un simple signe, ou forme sémiotique externe, sur un support. Avec du sens, la donnée devient information. Son support passe au statut de document. Au centre des SIC, la notion de document est strictement liée à celle d'information au moins depuis l'apparition de l'expression « recherche d'information<sup>11</sup> » (information retrieval en anglais). Quelques décennies plus tard, Internet a ouvert la diffusion de l'information via un support de l'information qui aujourd'hui se trouve le plus largement diffusé à travers notre planète : le fichier informatique, ou document numérique. Dans nos travaux de recherche, l'information est donc caractérisée par un ensemble de connaissances liées aux données. L'information prend du sens pour celui qui la reçoit. L'information a pour vocation d'être transmise, elle est au cœur de la communication interhumaine. L'information est immatérielle ; elle est invisible, insaisissable, impalpable. Elle ne se matérialise que par une interprétation possible d'une personne généralement avisée par le contexte.

L'information est par conséquent, inséparable de l'interprétation du document.

« L'information est, en final, une pure subjectivité en ce sens qu'elle n'est que le regard de quelqu'un sur quelque chose, à un moment donné, dans un contexte donné... » Jean MICHEL<sup>12</sup>.

Le terme information est toujours ambigu car on ne peut pas enregistrer l'information en tant que telle, on ne peut pas enregistrer une interprétation cognitive d'un ensemble de données.

---

<sup>11</sup> La première utilisation du nom « Information retrieval » est communément attribuée à Calvin Mooers qui l'employa dès 1948 dans ses travaux de thèse *Application of random codes to the gathering of statistical information* Massachusetts Institute of Technology. Extrait consultable sur <http://hdl.handle.net/1721.1/12664>

<sup>12</sup> MICHEL Jean, *Analyse de la valeur et management de l'information, vers la « value information »*, La valeur des produits et services, 1998



Par conséquent, le document est formé d'un ensemble de données. Il peut constituer le moyen pour transmettre l'information. L'information n'existe qu'au travers d'une interprétation humaine, de la compréhension des données et de leur analyse au niveau cérébral.

### ***3. L'apprentissage et l'interprétation***

Selon le constructivisme Piagétien, apprendre c'est construire des schèmes mémoriels pour l'acquisition des connaissances au cours de son développement biologique, c'est acquérir les outils conceptuels pour comprendre le monde et c'est aussi s'approprier les objets qui se découpent dans son environnement. L'apprentissage s'initie lors de l'émergence de la fonction symbolique dans le développement de l'enfant.

L'apprentissage consiste en une adaptation de nos schèmes de pensée à de nouvelles données du réel soit par assimilation, soit par accommodation. L'assimilation consiste à interpréter les nouveaux événements à la lumière des schèmes de pensée déjà existants. Par exemple un enfant de moins de deux ans, comprend l'objet qu'il a dans les mains en le touchant, le lançant, le mettant à la bouche, et va très vite saisir son hochet préféré avec les doigts d'une main et le lancer pour qu'il fasse du bruit. Tout nouvel objet subira le même traitement. Avec l'accommodation qui représente le processus complémentaire à l'assimilation, la structure cognitive change pour intégrer un nouvel objet ou un nouveau phénomène. A ce stade, si un ballon se trouve devant l'enfant, il va essayer de l'attraper avec une seule main, comme il fait pour son hochet, et s'apercevoir que cette préhension ne convient pas, il pourra alors peut-être découvrir que l'usage des deux mains est préférable.

Conformément à l'école Piagétienne, chez l'enfant les processus de compréhension du monde qui l'entoure s'étalent sur quatre périodes de sa vie globalement explicitées dans le tableau suivant :

**Tableau 1 : Caractéristiques cognitives selon Piaget en fonction des tranches d'âge**

Etapas - âges approximatifs	Caractéristiques cognitives
1 <sup>er</sup> stade = sensorimoteur de la naissance à 2 ans	contact avec le monde environnant
2 <sup>ème</sup> stade = préopératoire entre 2 et 6 / 7 ans	représentation des choses en termes symboliques ou avec des mots (symboles phonétiques du langage égoцентриque)
3 <sup>ème</sup> stade = opérations concrètes entre 6 ans et 12 ans	conceptualisation et création de raisonnements logiques, en rapport direct avec le concret
4 <sup>ème</sup> stade = opérations formelles à partir de 11 / 12 ans	utilisation d'une logique formelle et abstraite, raisonnements hypothético-déductifs

C'est un passage constant de l'assimilation à l'accommodation qui structure l'apprentissage durant l'enfance.

S'opposant à Jean PIAGET<sup>13</sup>, Lev Semenovitch VYGOTSKI a considéré que le langage était «d'abord social et intersubjectif». En effet, l'enfant construit son intelligence en passant par différents stades, mais aussi par une relation à autrui qui se définit par le langage. Il affirme que la conceptualisation correspond à la signification des mots, mais également que la signification des mots dans la langue courante est à distinguer du sens des mots. Cette réflexion prend toute son importance dans la compréhension de la fonction « élaboration du langage » dans le cerveau et démontre la force du signe comme outil médiateur de la construction de la pensée chez l'être humain, dans un univers culturellement marqué.

« Le rapport de la pensée au mot est avant tout non une chose, mais un processus, c'est le mouvement de la pensée au mot et inversement du mot à la pensée. » [VYGOTSKI, 97]

<sup>13</sup> Jean PIAGET répondra aux critiques de Lev VIGOTSKI que lorsqu'il parlait du langage égoцентриque, il entendait langage conçu pour soi et non pas langage qui est fait pour soi.

Le mot pour VYGOTSKI n'est pas un mot au sens du vocabulaire, c'est un symbole associé à un schème.

Ce concept de développement cognitif, le constructivisme, a fait l'objet de plusieurs autres critiques relatives aux périodes des stades de développement. Nous proposons donc d'en exprimer notre interprétation pour définir l'apprentissage en prenant en compte plusieurs points :

- l'environnement socioculturel dans lequel vit l'enfant et avec lequel il interagit joue un rôle prédominant dans son développement.
- c'est donc au sens large, qu'il faut décrire l'environnement culturel de l'enfant et laisser une place importante au langage égocentrique, moyen indispensable pour transmettre des connaissances.
- à mesure que l'apprentissage de l'enfant progresse, son langage évolue par la pratique d'un langage externe qui devient l'outil par lequel la connaissance est transmise.

Cette argumentation sur l'apprentissage chez l'enfant est très importante pour mieux comprendre les étapes qui mènent de la reconnaissance et de l'identification des sons (la parole venant avant l'écriture) à la distinction entre les unités linguistiques et à l'apparition des premiers mots identifiés. Les connaissances ne sont pas inscrites dans le cerveau à la naissance, elles ne sont pas non plus une copie conforme à la réalité. Les connaissances se construisent par et avec l'expérience. La signification des mots n'est donc pas contenue dans le message lui-même, mais elle dépend des structures cognitives qui lui préexistent : « le sens précède le signe » [KRUMEICH, 2005]

Au niveau du langage, l'utilisation par l'enfant d'un langage externe va lui permettre dans un premier temps d'exprimer ce qu'il voit et de prendre en compte le mot dans une langue donnée. Notons toutefois que depuis son acquisition de la fonction sémiotique, il utilise

son langage interne (langage symbolique) qui est plus élaboré et permet de réfléchir et de structurer ce qui est dit. Le langage devient inventif, il peut concevoir une diversité infinie de phrases à partir de symboles et de règles syntaxiques de nature phonétique. Il est signifiant et représentatif des idées et permet la communication entre individus.

Comprendre cette intersubjectivité fait partie de l'étude du développement et de l'acquisition des connaissances. «La notion d'intersubjectivité est une notion relativement récente ou plutôt, une notion qui a connu un développement considérable dans le champ de la psychologie développementale et de la psychiatrie du nourrisson..» [GOLSE, 99].

Pour Bernard GOLSE<sup>14</sup> cette différenciation extra psychique permet l'accès à l'intersubjectivité et se reflètera ultérieurement, vers l'âge de deux ans, par l'acquisition du "Je" :

- Pouvoir dire "Je" témoigne en effet de l'acquisition du sentiment d'exister en tant que personne singulière, spécifique et unique.
- Pouvoir dire "Je" signifie que l'enfant se vit comme séparé et distinct d'autrui.

Cela suppose à la fois une reconnaissance de l'autre comme d'un objet à part entière et une prise en considération de l'écart existant entre soi et l'autre. C'est avec son langage que l'enfant va pouvoir lier un symbole à une forme sémiotique. Il va ainsi pouvoir échanger et communiquer.

L'acte de lecture qui intervient plus tard dans l'enfance est aussi la construction de la signification d'un texte. L'enfant établit alors une relation entre forme sémiotique externe et une ou plusieurs interprétations. Le sens apparaît donc ici comme l'aboutissement d'un processus sémiotique d'interprétation. Paul RICOEUR montre l'articulation entre le premier acte de la compréhension qui s'apparente plutôt au fait de deviner le sens, et les procédures de validation mettant à l'épreuve cette première intuition. [RICOEUR, 1995]

---

<sup>14</sup> Bernard Golse, Professeur d'Université, est médecin, pédiatre, pédopsychiatre et psychanalyste à l'Hôpital Necker de Paris.

C'est d'ailleurs une réalité biologique présentée par Gérald EDELMAN<sup>15</sup>, dans toute son œuvre : les enfants ont une pensée logique, « ils comprennent d'abord les situations et les intentions humaines, et seulement après ce qui se dit » [EDELMAN, 92].

Tout ce raisonnement sur le développement cognitif de l'enfant apporte à nos travaux de recherche un argumentaire sur la compréhension des processus d'interprétation mis en œuvre à l'âge adulte lors de la prise de connaissance d'un document. L'apprentissage est un processus dynamique où les expériences relatives à notre environnement sont les bases pour comprendre et interpréter les informations. L'interprétation est l'acte indispensable pour s'approprier les connaissances contenues dans le langage ou dans l'énoncé. Communication et lecture sont liées.

Ainsi la maîtrise d'une langue étrangère ne se résume pas dans l'apprentissage des règles de grammaire et du vocabulaire, mais est étroitement liée aux capacités du traducteur à interpréter ce qu'il entend pour ensuite le retranscrire dans une autre langue. Les théories avancées par Danica SELESKOVITCH<sup>16</sup> et Marianne LEDERER<sup>17</sup> apportent une nouveauté dans le domaine de la traduction. Le traducteur passe par une étape de déverbalisation, où les unités de sens existent dans son esprit mais sans être attachées à une formulation, ni dans la langue de départ ni dans la langue d'arrivée. Ce n'est qu'ensuite que la réexpression du sens se fait en langue d'arrivée, avec la même spontanéité raisonnée de l'écrivain cherchant ses mots pour bien exprimer sa pensée. « Les unités de sens se succèdent en se chevauchant dans l'esprit de l'interprète, de simultanées pour produire le sens général, elles se transforment en connaissances

---

<sup>15</sup> Gérald M. EDELMAN, prix Nobel de médecine en 1972, dirige « The Neurosciences Institute » en Californie.

<sup>16</sup> Danica SELESKOVITCH a posé les bases de la théorie moderne de l'interprétation, elle était Professeur émérite Université Sorbonne Nouvelle Paris III.

<sup>17</sup> Marianne LEDERER, lauréate 2002 du prix Danica Seleskovitch, est l'auteur de *La traduction simultanée*, Edition Lettres modernes, Paris, 1981.

déverbalisées au fur et à mesure qu'elles s'intègrent en des unités plus vastes, en des idées plus conséquentes...» [LEDERER, 94].

« Ce souvenir qui est celui du sens, éclaire le processus de toute compréhension ; la prise de notes en interprétation consécutive révèle simplement le rapport qui existe toujours entre les perceptions et leur compréhension. » [SELESKOVITCH, 1975].

En traitement informatique de la langue, la notion de sens semble représentée dans une logique relationnelle au mot. Les ontologies pour la représentation des connaissances lexicales sont fondées sur des notions de concepts et de relations entre concepts. Un concept n'existe que par l'ensemble des relations dans lesquelles il intervient. Le choix des concepts reste arbitraire, puisqu'il dépend à la fois des analyses linguistiques, des groupements de données disponibles, des contraintes techniques et de considérations de pertinence pour un domaine particulier. Dans les réseaux sémantiques, la connaissance est représentée par des nœuds (correspondant à des concepts), des arbres et des relations. Une représentation de connaissances est toujours supposée. L'intelligence artificielle (IA) utilise ces réseaux sémantiques dans la représentation des connaissances sur la base d'un système définissant une série de symboles et une série d'opérations sur ces symboles. En tant que représentations, les symboles ont un contenu sémantique mais les opérations qu'on leur associe ne sont déterminées que par leur syntaxe. Dans cette logique mathématique, les règles de valuation (associée une valeur – vrai ou faux - à une formule de langage IA) sont indispensables. [CHAMPAVERE, 2009]. Dans le cadre de nos travaux de recherche cette représentation de la mémoire ne correspond pas à notre interprétation qui se rapporte plus aux caractéristiques biologiques du cerveau humain : à chacun ses réseaux de neurones<sup>18</sup>. Un autre article publié en 2007, utilise l'EEG<sup>19</sup>

---

<sup>18</sup> Expression extraite de Sciences et Avenir n° 727, septembre 2007 intitulé *Nouvelles découvertes sur le cerveau*.

comme mesure lors de l'acte de traduction, et montre par l'enregistrement d'ondes thêta et alpha, que lors de la traduction d'une langue il y a une implication certaine d'un processus de « lexicalisation sémantique » cérébral.

« La parole que l'on entend évoque le savoir que l'on possède de la signification individuelle des mots, mais elle n'est comprise qu'au travers de la connaissance et de l'expérience que l'on a du domaine auquel se rapporte le message. A toute perception ponctuelle s'associe un schème beaucoup plus vaste, et la résultante de cette association est à la fois compréhension et souvenir » [SELESKOVITCH, 1975]

#### ***4. L'actualisation des connaissances et la mémoire***

En [Annexe 1] on trouvera des illustrations de la biologie du cerveau, que nous ne traiterons que succinctement dans notre thèse.

La mémoire est une des fonctions du cerveau. Elle collecte, traite, catégorise, hiérarchise, analyse, reformule, et rappelle à des fins d'interprétation toute « information » de façon consciente ou non. La mémoire est utile et indispensable à l'être humain pour apprendre et se souvenir.

Dans nos travaux préliminaires de recherche [SELLIER, 2006], nous avons montré le rôle de la mémoire dans l'apprentissage et son implication dans l'acte de langage. Depuis, d'autres découvertes sur les phénomènes biologiques liés à la mémoire et au cerveau ont été faites ; des revues et articles scientifiques révélant les dernières innovations en

---

<sup>19</sup> Electroencéphalogramme. EEG pendant l'acte de traduction, Roland H. Grabner, Brain Research Bulletin 2007 (72) p57-65

matière de fonctionnement de la mémoire et du cerveau sont très nombreux. C'est même un thème assez populaire qui apparaît dans des revues telles que *Science&Vie*, *ça m'intéresse*, *Pour la Science* ou encore le numéro spécial de *La Recherche* de Juillet - Août 2009.

Biologiquement notre mémoire correspond à l'activité particulière de certains réseaux de neurones ayant des connexions renforcées entre eux par des jonctions singulières appelées synapses. A l'âge adulte, le cerveau humain a profité de la mise en place des connexions neuronales indispensables réalisées durant la période de l'enfance à l'adolescence. Mais la plasticité cérébrale perdure durant toute la vie. Elle permet notamment d'enregistrer tous les souvenirs des épisodes de la vie, tout l'apprentissage sémantique comme l'acquisition de nouveaux concepts, mais aussi de consolider toute la partie procédurale par la succession des répétitions qui réorganisent et renforcent les réseaux neuronaux. Depuis la découverte en novembre 1998, de cellules souches neuronales dans l'hippocampe du cerveau humain<sup>20</sup>, les neurobiologistes ont montré que les nouveaux neurones produits étaient capables de réagir de façon plus efficace aux stimulations, ceux qui n'étaient pas utiles pour conserver une information étaient détruits.

La théorie de la plasticité synaptique a été énoncée dans un premier temps par Donald O. Hebb<sup>21</sup> en 1946, indiquant que si une synapse fait partie d'un réseau souvent utilisé, sa perméabilité devient plus grande et par conséquent augmente son efficacité. Plus le réseau neuronal est stimulé, plus il devient performant. Les expériences produites ensuite par plusieurs équipes de recherche ont permis de valider cette théorie. Le mécanisme moléculaire fondamental de la plasticité synaptique a été mis en évidence. A ce réseau de neurones, s'ajoute les cellules gliales (dix à quinze fois plus nombreuses que les

---

<sup>20</sup> *Le cerveau ne vieillit pas inexorablement* de Pauline Lena publication électronique du 26/03/2009 consultable sur <http://www.medecinews.com/2480/le-cerveau-ne-vieillit-pas-inexorablement.html>

<sup>21</sup> Donald O. Hebb, psychologue et neuropsychologue canadien, auteur de *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*, Wiley, New York, 1949.



neurones), qui ont des fonctions essentielles à la survie des neurones : nourrir, protéger, supporter. Découvertes en 1891 par Santiago Ramon y Cajal, l'activité des cellules gliales concernait uniquement une fonction d'assistance aux neurones. En 2006, Stéphane Olié<sup>22</sup> démontrait le rôle important des cellules gliales dans l'activité de mémoire et d'apprentissage où les liaisons du glutamate sur ses récepteurs, déclenchent le passage de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre. Les cellules gliales sont aussi impliquées dans la plasticité cérébrale.

En fait les signaux qui forment les souvenirs et les pensées se déplacent à travers le neurone sous forme de minuscules charges électriques.

Lorsqu'une charge électrique atteint une synapse, celle-ci peut déclencher de minuscules impulsions de substances chimiques appelées neurotransmetteurs. Les neurotransmetteurs traversent la synapse pour porter le message à d'autres cellules. Les scientifiques ont identifié des dizaines de neurotransmetteurs.

La biologie dynamique du cerveau humain et de ses fonctions cognitives est très complexe, prenant en compte des influx électriques et chimiques.

Lors de l'apprentissage d'un mot, des circuits de neurones sont modifiés dans le cerveau. Les synapses facilitent le passage de l'influx nerveux dans un circuit particulier. Le circuit du cortex visuel est sollicité pour la reconnaissance orthographique, celui du cortex auditif pour entendre la prononciation, et enfin d'autres régions associatives du cortex permettent de relier ce mot à d'autres connaissances.

Cet apprentissage repose alors sur cette plasticité neuronale décrite précédemment. Cette plasticité se résume par la capacité des neurones à modifier de façon durable l'efficacité de leur transmission synaptique, certains contacts entre neurones disparaissent tandis que d'autres apparaissent. Le cerveau traite de l'information dans des réseaux de

---

<sup>22</sup> Cell 2006, 125 p775-784

synapses modifiées et la récupère en activant ces réseaux. Les neurones impliqués dans l'établissement d'un réseau doivent déjà être connectés par des synapses pour que celles-ci soient renforcées ou affaiblies. Le façonnage d'un réseau s'effectue donc à partir et grâce à un câblage préexistant. Certains de ces réseaux pré câblés, comme ceux de l'hippocampe par exemple, jouent d'ailleurs un rôle clé dans la formation des souvenirs. Aucun neurone isolé ne contient en lui-même l'information nécessaire à la restitution d'un souvenir. La trace mnésique est plutôt latente, ou encore virtuelle, dans la mesure où son existence ne peut être mise en évidence que lorsqu'un réseau de plusieurs neurones interconnectés est activé. Plusieurs souvenirs peuvent être encodés à l'intérieur du même réseau de neurone par différents modèles de connexions synaptiques. De même, un souvenir peut aussi faire appel à l'activation simultanée de plusieurs assemblées de neurones réparties dans différentes aires du cerveau.

Globalement, la mémoire humaine constitue une association de différents sous-systèmes en constante interaction. Toute cette fonction mémorielle est démontrée et reconnue biologiquement en 2000, avec les travaux d'Eric KANDEL<sup>23</sup> récompensé pour avoir montré l'importance des synapses et les mécanismes moléculaires qui commandent les processus d'apprentissage et de mémorisation chez un mollusque. Cette découverte a permis d'extrapoler les interactions entre biologie et psychisme chez l'homme.

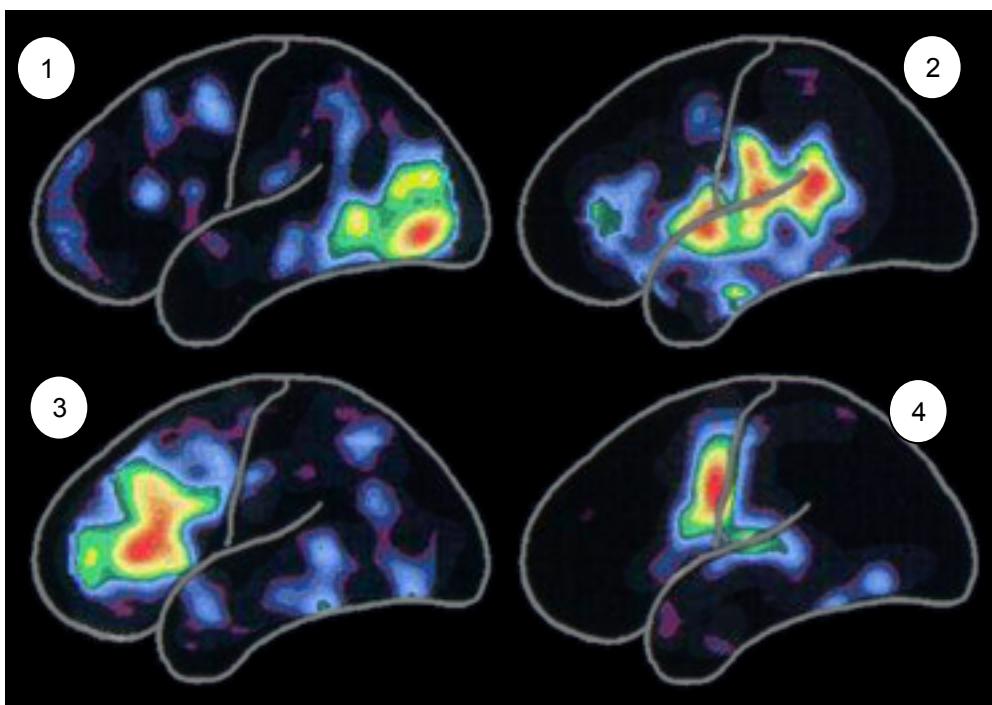
Les progrès en imagerie neuro-fonctionnelle permettent de cartographier de plus en plus précisément les aires cérébrales qui sont impliquées dans les fonctions cognitives, tels que par exemple les processus mentaux mis en jeu dans le langage, la mémoire, le calcul, l'apprentissage de la lecture. La compréhension du cheminement de l'information et son mode de traitement dans le cerveau commence à être visualisé (c'est l'exemple de la

---

<sup>23</sup> Eric KANDEL, médecin et professeur de physiologie et de psychiatrie, il a reçu le prix Nobel de Physiologie et Médecine en 2000, co-auteur avec Larry SQUIRE de *Memory: from mind to molecules*, Scientific American Library, New York, 1999

plateforme NeuroSpin<sup>24</sup>) : on peut ainsi suivre en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle le réseau cérébral impliqué lorsque nous évoquons un souvenir et constater qu'il s'agit du même réseau engagé lorsque nous formons des projets. Des faisceaux de connexions permettent ainsi la transmission de l'activation entre différentes régions cérébrales. L'illustration 1 réalisée par le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) montre les schémas normaux d'activité cérébrale activés lorsque:

- |                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| 1. Nous lisons des mots    | 2. Nous entendons des mots  |
| 3. Nous pensons à des mots | 4. Nous prononçons des mots |



**Illustration 1 : Tomographie par émission de positrons (TEP) © 2009 Alzheimer's Association.**

L'activité est plus intense dans les zones rouges et les autres couleurs de l'arc-en-ciel, du jaune au bleu violacé, indiquent une diminution progressive de cette activité. Les schémas associés à une activité spécifique évoluent tout au long de notre vie, au fil des nouvelles rencontres et expériences et de l'acquisition de nouvelles aptitudes. Les schémas

<sup>24</sup> Centre d'imagerie cérébrale du CEA en France, NeuroSpin : Comprendre le cerveau par l'image

changent aussi lorsque la maladie d'Alzheimer ou un trouble apparenté perturbe les cellules nerveuses et les connexions entre elles.

L'imagerie est aussi un moyen privilégié pour connaître comment l'information est codée dans le cerveau. Ce codage repose sur une organisation très structurée et à la fois extrêmement modulable pour permettre l'adaptation à l'environnement et à l'apprentissage. L'article publié dans le *Pour la Science* de février 2007 [\[NICOLELIS, 2007\]](#) a montré à l'aide d'expérimentations sur les rats et leur vibrisses, la manière dont le cerveau traduit le code d'impulsions électriques (il s'agit des signaux électriques transportés par les nerfs vers les structures cérébrale constituées par le circuit neuronal) en des perceptions très précises (système somatosensoriel responsable des sensations tactiles). Il a été aussi mis en évidence que les propriétés d'un neurone peuvent changer en fonction de l'environnement sensoriel, des perceptions présentes et passées du rat, de la dynamique de son cerveau. Comme le rat, « l'homme navigue dans son environnement sensoriel grâce à des réseaux de neurones complexes qui produisent des représentations du monde qui l'entoure et modulent sa perception en fonction de son attention, de sa motivation, de son humeur et de ses expériences sensorielles antérieures. » [\[NICOLELIS, 2007\]](#)

L'actualisation au niveau de la mémoire est une mise à jour en fonction du contexte. La connaissance est alors une reconstruction.

## **5. La connaissance, fondement implicite de l'acte de langage**

Le cerveau contrôle aussi tous les aspects du langage, du processus de production à celui de la compréhension (sans parler des aspects mécaniques de la production du langage qui sont sous contrôle nerveux mais en dehors du sujet traité). G. Hegel dans Philosophie de l'esprit, Ballière, 1897 : « c'est dans les mots que nous pensons »

Communiquer avec des mots, c'est lier la pensée au langage et donc déjà faire référence à l'une des fonctions spécifiques du cerveau qui est la production et la compréhension du langage. L'association de la dynamique neuronale à l'acte de parole démontre l'importance du signe comme outil médiateur de la construction de la pensée chez l'humain, dans un univers culturellement marqué. Pour mieux comprendre les relations entre cerveau et langage, des études sur l'implication des aires cérébrales chez des sujets utilisant le langage des signes [\[NEVILLE, 1998\]](#) , [\[SODERFELDT, 1997\]](#) permettent de faire quelques constats surprenants : l'hémisphère cérébral gauche joue un rôle dominant aussi bien dans le langage parlé que dans le langage signé, cette activité de l'hémisphère gauche n'est pas visible chez des sujets entendants qui observent des sujets communicants par le langage des signes et une réduction des phrases produites est observée chez des sujets sourds dont l'hémisphère gauche est lésé, ceci de façon comparable avec des sujets entendants.

L'hémisphère gauche humain semble donc bel et bien spécialisé dans la représentation et la communication symbolique en général, peu importe si les voies d'accès et d'expression de cette langue sont sonores ou visuelles. Plutôt que d'être programmés exclusivement pour la parole, les humains semblent donc être programmés pour le langage en général, qu'il soit gestuel ou verbal. D'ailleurs les enfants congénitalement sourds de parents sourds utilisant la langue des signes babillent avec leurs mains (en faisant des gestes qui

sont les précurseurs des vrais signes) exactement comme le babillage vocal des bébés entendants !

Le langage devient inventif, nous pouvons une diversité infinie de phrases à partir de symboles et de règles grammaticales. Il est signifiant et représentatif des idées et permet la communication entre individus. A ce propos, Christian KRUMEICH emploi cette phrase « Le sens précède le signe ».

Par contre nous nous différencions du modèle de représentation des thématiques fondé sur la notion d'univers de discours, univers attaché une description verbale constitué d'un ou plusieurs critères directifs et contraignants l'interprétation [BIHAULT, 2007].

L'acte de langage implique une dynamique neuronale qui laisse une trace propre à chaque individu. Pour exprimer une pensée, le déterminant est l'état des connaissances acquises par apprentissage à l'instant même de l'acte de parole.

Le Petit Robert donne une définition qui renvoie au mot connaître, en dessous duquel on peut lire « se documenter, s'informer, se renseigner, sonder... apprendre... ». Pour nous aussi, la connaissance ne peut pas être dissociée d'un complexe liant l'information à la faculté d'interprétation ou de compréhension du sujet. On ne peut occulter la part importante que prend l'étude des fonctions cognitives depuis les trente dernières années. La connaissance est un processus très complexe, mettant en œuvre des fonctions cérébrales dynamiques et qui sont difficiles à mettre à jour avec des moyens techniques de plus en plus performants, s'enfonçant constamment vers l'infiniment petit. On passe du simple au complexe : de l'organe depuis longtemps disséqué, indispensable à nos fonctions vitales dans son activité de coordination de nos organes, à la complexité des fonctions cognitives qui nous permettent d'agir sur notre environnement.

Le cerveau est composé de la matière grise, le cortex, qui correspond aux corps cellulaires des neurones, et de la matière blanche, équivalente aux axones myélinisés, qui s'assemblent en faisceaux pour former les nerfs. Notre système nerveux est constitué d'une centaine de milliards de neurones dont l'activité principale est de transmettre l'information au travers d'un réseau complexe où chaque neurone est en liaison avec dix milles autres neurones. C'est ce réseau qui est le « cœur » de notre pensée. Les découvertes récentes sur la correspondance entre les fonctions biologiques et les fonctions cognitives, supportées par des progrès en exploration fonctionnelle, sont très encourageantes. On a vu auparavant que les progrès en imagerie neuro-fonctionnelle ont permis de cartographier les aires cérébrales qui sous tendent certaines fonctions cognitives, de comprendre le cheminement et le mode de traitement de l'information dans le cerveau, d'élucider le code neural ou bien évidemment de mieux comprendre les pathologies cérébrales.

A l'image de notre cerveau où le cortex joue le rôle central dans le traitement des informations, la connaissance joue un rôle central dans la manière dont nous traitons toutes informations passant par nos sens et aboutissant inévitablement dans notre cerveau.

« La connaissance, ce n'est pas une simple information qu'on traite, diffuse, classe, stocke comme un objet. C'est la réappropriation par un être humain, par le biais de sa culture, de son milieu socioprofessionnel, de sa représentation personnelle, de son affectivité... Elle devient vivante, elle s'enrichit au fur et à mesure de ses échanges.» Jean-Yves PRAX<sup>25</sup>

---

<sup>25</sup> Jean-Yves PRAX, un des pionniers français en knowledge management, est maître de conférences à la direction de la recherche de l'Ecole National d'Administration et PDG du cabinet de conseils Polia Consulting.

Le vrai problème est de comprendre comment se construit une connaissance. La connaissance n'est pas un objet défini et fixe que l'on peut facilement appréhender. La connaissance n'est pas palpable, elle est liée à l'interprétation de chacun, dans un contexte donné selon l'expérience propre à chacun, déjà vécue et future. Elle est un processus complexe. C'est l'intersubjectivité du phénomène.

En anglais nous trouvons la définition de la connaissance comme une information qui a été comprise et évaluée selon sa propre expérience, et dans la compréhension intellectuelle que l'on a du sujet.

«Knowledge is information that has been comprehended and evaluated in the light of experience and incorporated into the knower's intellectual understanding of the subject.

»<sup>26</sup>

Pour conclure ce chapitre, il était important de situer le contexte de nos travaux de recherche, d'établir les définitions des matières premières sur lesquelles nous travaillons : document numérique et connaissance.

L'histoire des dernières découvertes sur la compréhension du fonctionnement du cerveau est une formidable aventure humaine, en phase avec celle de l'avancée technologique qui permet aujourd'hui d'espérer en apprendre toujours plus sur le cerveau, la mémoire, le langage et tous les aspects neuropsychologiques et cognitifs qui nous permettent de penser, d'agir, de communiquer [ALBRIGHT, 2000]. C'est aussi une très grande interaction entre toutes les sciences qui s'intéressent au cerveau. Nous ne sommes plus dans la démarche d'affectation de telle ou telle aire cérébrale à telle ou telle fonction cognitive. Il existe une réalité de la dynamique neuronale. Cette plasticité neuronale est à la base de tout apprentissage, de tout souvenir et par conséquent de toute notre mémoire.

---

<sup>26</sup> Dictionary for Library and Information Science by Joan M. Reitz available on <http://lu.com/odlis>



L'interdépendance entre l'acte de langage et la connaissance est tout aussi réaliste. Le mot n'est que la forme sémiotique externe d'une information que nous souhaitons communiquer. Celui qui la reçoit, l'interprète selon le contexte ou selon sa propre expérience. Il s'en approprie pour finalement en faire une de ses connaissances. La pensée précède le langage, le sens précède le signe.

## Chapitre II

### Pour une indexation qualitative en recherche d'information

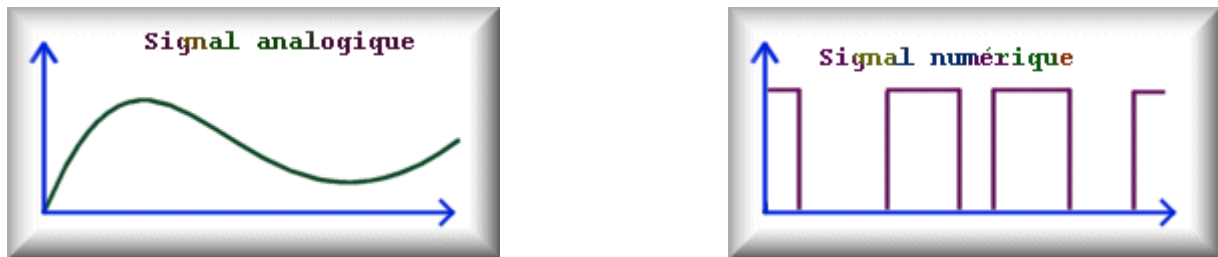
---

Nous pourrions insister sur le fait que la masse d'information accessible sur le web semble chaotique sur plusieurs points : la forme structurée ou non, répartie aléatoirement tant au niveau de sa validité que de sa quantité, multi format (au sens informatique) et multilingue ; nous préférons considérer que cette masse d'information électronique est à l'origine d'une multitude de moteurs de recherche, d'annuaires et d'autres outils toujours plus évolués proposés pour nous aider à trouver l'information qui nous est utile.

Dans ce chapitre nous exposons un état des lieux du document numérique, de ces métadonnées et de l'indexation. Puis nous nous attacherons à comprendre pourquoi il s'avère souvent difficile de trouver l'information qui nous manque, alors qu'une quantité toujours plus fonctionnelle d'outils est mise à notre disposition. De notre expérience, tous ces outils procèdent de manière trop éloignés de l'acte de langage tel que nous l'avons décrit dans le chapitre précédent. Les réalités biologiques, psychiques et cognitives ne sont absolument pas prises en compte par les outils d'analyse quantitative. Notre vision exploratoire du document numérique nous entraîne plutôt vers la compréhension de la trace, de son énoncé en tant que forme, en tant que sens et en tant que media. La métadonnée attachée au document est là pour faciliter la description de cet ensemble structuré, sa forme, son contenu, sa localisation sont autant de données qui peuvent être traitées à leur tour par d'autres outils.

## 1. Le document numérique

Le document numérique est avant tout un support cognitif de l'information sous un format électronique, c'est-à-dire dont les signaux sont numériques (en opposition aux signaux analogiques).



**Illustration 2 : Schémas extraits d'ANALOGIQUE & NUMERIQUE** Notions de bases  
Consultable sur <http://fcosinus.free.fr/articlenum/numerique.html>

Le signal analogique est une grandeur électrique variable en fonction de la durée, mais reproduit le même signal que celui enregistré, sur un support magnétique (exemple une cassette vidéo ou audio).

Le signal numérique est électrique et fonctionne selon la logique binaire du tout ou rien (impulsion électrique ou pas d'impulsion). Il est d'ailleurs à la base du langage avec lequel on stocke et utilise toute l'information contenue dans un ordinateur. Ce format digital permet une manipulation automatique par des machines et des ordinateurs. L'avantage du numérique par rapport à l'analogique est la possibilité de stockage, de transformation et de restitution des données sans que celles-ci soient altérées par le fait de les copier.

Le document numérique peut être directement créé en signaux numériques, peut avoir été numérisé ou bien être une combinaison des deux (le document mixte).

Le bit<sup>27</sup> est la plus petite unité d'information manipulable par un ordinateur. Un bit vient préciser si le courant passe ou non. Sa valeur est 0 ou 1. Un bit tout seul ne signifie pas grand chose, mais groupés par huit, les bits forment des octets qui sont à même de représenter différentes informations comme les lettres de l'alphabet (code ASCII<sup>28</sup>) et les chiffres. Le processeur ou le microprocesseur de l'ordinateur manipule ces signaux.

Ces traitements se font via des outils informatiques. Par exemple, il est facile de comptabiliser ces signaux, de calculer l'occurrence d'un mot (fréquence d'apparition des signaux numériques attribués à ce mot). Même s'il impose des exigences à la fois administratives, fonctionnelles et technologiques en matière de création, de gestion et de conservation (surtout dans le domaine de l'archivage), il offre aussi des possibilités énormes pour la diffusion de l'information, son partage entre plusieurs utilisateurs, son accessibilité à distance et les consultations en simultané.

Le document numérique reste avant tout un document écrit (dans le domaine de l'IST) et par conséquent couvre aussi la notion d'information écrite par l'homme à destination d'un acte de lecture. Il ne change pas fondamentalement la notion de document décrite dans le chapitre 1. Le groupe de travail du CNRS, Roger T. Pedauque<sup>29</sup> a distingué les trois dimensions du document :

-1- la forme (valeurs au sens de la structure des données) ; comprend les « approches qui analysent le document comme un objet, matériel ou immatériel et qui en étudient la structure pour mieux l'analyser, l'utiliser ou le manipuler. »

[PEDAQUE, 2003] ; la forme du document numérique tend à rendre le document en

---

<sup>27</sup> En anglais : binary digit

<sup>28</sup> ACII : American Standard Code for Information Interchange, est la norme d'encodage informatique des caractères alphanumériques de l'alphabet latin. Ce code est consultable sur <http://www.table-ascii.com/>

<sup>29</sup> Travail de fond sur la notion de document est mené par ce réseau de scientifiques francophones issus des sciences humaines et sociales ainsi que des sciences et techniques de l'information et de la communication (RTP-DOC).

tant qu'objet de plus en plus immatériel. Cette virtualité amène à la notion de base de données (bd)

*Document numérique (XML) = données structurées (bd) + mise en forme (style)*

-2- le signe (interprétation par rapport aux connaissances : le sens) ; « comme porteur de sens et doté d'une intentionnalité ; ainsi le document est indissociable du sujet en contexte qui le construit ou le reconstruit et lui donne sens ; en même temps, il est pris dans un système documentaire ou un système de connaissances.» [PEDAUQUE, 2003] ; c'est l'ensemble de formes sémiotiques (systèmes de langue, systèmes symboliques, langages artificiels...) porteurs de sens pour toute personne sachant l'interpréter

-3- le médium (légitimité du document, sa valeur sociale) ; « le document est une trace, construite ou retrouvée, d'une communication qui s'est affranchie de l'espace et du temps ; en même temps, il est un élément de systèmes identitaires et un vecteur de pouvoir.» [PEDAUQUE, 2003] ; vecteur de la communication.

Et donne une définition du document numérique comme étant « un ensemble de données organisées selon une structure stable associée à des règles de mise en forme permettant une lisibilité partagée entre son concepteur et ses lecteurs. » [PEDAUQUE, 2003]

On comprend donc que ce ne sont pas les données en elles-mêmes qui changent mais la structure du document dans sa numérisation. Mais là encore il faut distinguer deux phases :

- Celle de la numérisation, phase où les métadonnées prennent toute leur importance dans la structure interne du document.

- Celle de la création directement numérique du document, insistant sur le format XML (eXtensible Markup Language) qui intègre la structure mais pas la forme.

Finalement retenons que le document numérique se caractérise par trois dimensions :

>> Forme = métadonnées, ergonomie, style, présentation

>> Sens = interprétation par rapport aux connaissances de l'interprétant

>> Médium = communication, valeur sociale

## **2. Les métadonnées attachées à l'énoncé**

Les métadonnées sont constituées par « l'ensemble structuré d'informations décrivant la forme, le contenu ou la localisation d'une ressource » [\[CACALY, 2004\]](#). En ce qui concerne le document, elles permettent le descriptif selon le contenu et l'ergonomie. Elles facilitent ainsi l'accès au document lui-même. Cette définition couvre aussi la métadonnée en tant que formats de description et de découverte des ressources. Il s'agit de la métadonnée descriptive. Elle était déjà attachée aux fonds documentaires dans les bibliothèques ou autres centre de documentation, sous la forme de notices descriptives ou d'index.

Pour le document numérique, les métadonnées reprennent cette fonction descriptive en s'adaptant à la nature des ressources (documents en ligne), à leur matérialisation (fichiers informatiques) et à leur comportement (documents évolutifs, dynamiques). Dans ce cas aussi elles servent à organiser, à classer, à diffuser son contenu.

D'autre part, dans le document numérique les métadonnées recouvrent aussi les données véhiculées par le document lui-même. Il peut s'agir de balises HTML<sup>30</sup> (tags en anglais)

---

<sup>30</sup> HTML : Hyper Text Markup Language

qui contiennent des mots-clés pour caractériser la page web (référencement par un moteur de recherche par exemple). Elles peuvent aussi être le reflet de l'organisation (ou structuration) du document ou d'un ensemble des documents (par exemple d'un site Web) à des fins d'analyses par des outils informatiques. Ces métadonnées structurales correspondent aux schémas descriptifs développés notamment dans les langages SGML<sup>31</sup> ou XML.

Ainsi, les éléments de base du web sont par exemple le XML ou le RDF (Ressource Description Framework), des langages destinés à mieux décrire et indexer les contenus des documents circulant sur Internet, afin de faciliter l'analyse des pages. Les applications capables de tirer parti du XML et RDF sont toujours plus nombreuses. Ces formats supportent des champs de métadonnées et peuvent permettre d'enrichir le document. Ils favorisent aussi la transmission d'un système informatique à un autre et par conséquent aident à l'interopérabilité.

Pour faciliter l'universalité indispensable à la cohérence des différents systèmes informatiques, il a fallu définir une liste précise de quelques métadonnées liées aux pages Web. Ce jeu de métadonnées fut surnommé le « Dublin Core metadata »<sup>32</sup> et constitue la méthode de codage la plus répandue sur le Web [ANNEXE 2].

Ces deux types de métadonnées (descriptives et structurales) correspondent à deux finalités distinctes : l'une vise le traitement documentaire de n'importe quelle ressource Internet, l'autre permet d'éviter de créer n'importe quelle ressource. De plus les métadonnées structurales constituent d'excellentes métadonnées descriptives, ce qui explique sans doute la confusion terminologique régnante aussi bien en français qu'en

---

<sup>31</sup> SGML : Standard Generalized Markup Language

<sup>32</sup> Dublin Core, code défini lors d'une réunion à Dublin (Ohio, Etats-Unis, 1995) et consultable sur <http://www.dublincore.org/>

anglais. Dans le document numérique les métadonnées attachées à l'énoncé sont donc de natures descriptives et structurales.

### **3. L'indexation documentaire**

L'indexation est définie par Suzanne WALLER comme étant « l'opération destinée à représenter par les éléments d'un langage documentaire ou naturel des données résultant de l'analyse du contenu d'un document ou d'une question. » [WALLER, 1999]. Elle contribue à présenter des données caractérisant l'information contenue dans un document. Les usages de l'indexation ont été modifiés par l'arrivée des systèmes informatisés. En effet, l'index d'un livre n'a rien à voir avec l'index d'une base de données où l'application principale est de servir à retrouver une information à partir de son sujet caractérisé par un ou plusieurs mots-clés. Il est nécessaire de rappeler certains facteurs spécifiques de l'indexation documentaire.

Tout d'abord, l'indexation de document a pour but « de faciliter l'accès à une information, une donnée ou au contenu d'un document ou d'un ensemble de documents à partir d'un sujet ou d'une combinaison de sujets ...appartenant à un langage documentaire ou au langage naturel » [CACALY, 2004]

L'indexation peut être manuelle (faite par un humain), automatique (créée par un programme informatique), ou à divers degrés intermédiaires « assistée » ou semi-automatique (par exemple créée par un humain assisté d'un programme proposant des termes).



L'indexation manuelle a pour intérêt qu'un opérateur humain analyse et interprète le contenu pour le synthétiser et le reformuler. Elle consiste à comprendre le texte et à en traduire le contenu avec son propre langage, avant d'utiliser un langage documentaire. Les langages documentaires sont créés avec des représentations de notions et de relations entre ces notions. Ils formalisent les données contenues dans les documents et dans les demandes des utilisateurs. Ils sont normalisés et sont dits contrôlés lorsque les mots qui les composent, sont utilisés à la fois pour l'analyse et pour la recherche documentaire. Les langages documentaires sont de deux types :

- Classificateurs, pour subdiviser une collection de documents en un nombre limité de classes. Chaque classe comprend alors un ensemble d'objets ayant au moins un caractère commun. Ils sont basés sur un code numérique. Il s'agit par exemple de la classification décimale de Melvil DEWEY<sup>33</sup> dans son application pour le classement. On parle alors de langages à structure hiérarchique utilisant des indices symboliques.
- Combinatoires, basés sur des termes dits représentatifs du contenu du document (mots du langage naturel), classés par ordre alphabétique (comme par exemple les listes d'autorité). Les descripteurs représentent des concepts (au sens de lexiques) et peuvent être liés entre eux par des relations sémantiques d'équivalence et hiérarchiques (thésaurus).

La méthodologie d'indexation classique est souvent l'apanage des documentalistes. Elle se fait habituellement en deux étapes : comprendre l'énoncé (ce qui signifie se l'approprier et en extraire le contenu avec son propre langage) puis utiliser un langage documentaire pour l'indexation. La première phase prend donc en compte un acte de lecture dans lequel entre en jeu l'interprétation du documentaliste selon les connaissances et expériences qui sont dans sa mémoire. Les formes sémiotiques externes de l'énoncé vont donc prendre

---

<sup>33</sup> Melvil DEWEY (1851 - 1931), bibliothécaire créateur de la *Dewey Decimal Classification*.

du sens pour le documentaliste. Il doit retranscrire en langage naturel cette signification dans un résumé. De ses compétences (ses connaissances et ses expériences) dépendent la sélection des mots qu'il utilisera ensuite pour construire et rédiger un nouvel énoncé. Ce dernier devient à son tour une base pour le choix des termes en langage documentaire. La question qui se pose alors est : comment choisir ces termes qui serviront de référents lors de l'indexation ?

Le vocabulaire contrôlé a permis de sélectionner selon une liste de concepts, de mots et de termes prédéfinis, celui ou ceux qui sont susceptibles de rendre le « contenu » de l'énoncé primaire. On imagine combien cette tâche peut s'avérer difficile même si la maintenance du vocabulaire contrôlé autorise des ajouts argumentés et des mises à jour continues. On sélectionne aussi des documentalistes selon leurs compétences (juridique, médicales, chimie, etc.) en correspondance avec la thématique principale de l'énoncé (article de code pénal, essai clinique, nouveauté moléculaire, etc.). Cela demande d'énormes moyens financiers et humains, sans garantie d'un résultat probant pour l'indexation. Car la finalité de l'indexation est bien évidemment de retrouver l'énoncé primaire parmi une multitude d'autres documents. L'autre contrainte dépend de l'indexeur : quel que soit le documentaliste, un même énoncé doit être toujours indexé de la même façon, selon la même sélection de mots-clés ou de termes du vocabulaire contrôlé, et ce quelque soit le moment où ce choix est fait. Cette universalité est quasiment impossible. Il faudrait que l'interprétation de l'énoncé soit universelle. Or chaque interprétation appartient à cerveau pris en l'état à un temps donné : à chacun son cerveau, à chacun son interprétation.

Une étude publiée en 1995, avait pour but de fournir une analyse approfondie de la tâche d'indexation et de tester les connaissances acquises par les indexeurs durant leur travail. Les résultats montraient que les indexeurs professionnels choisissaient d'indexer en

fonction de la nature du langage documentaire proposé et des futurs utilisateurs potentiels. Mais des difficultés persistaient notamment au niveau du choix du vocabulaire selon le sens que l'indexeur comprenait. Il était ainsi suggéré d'étudier la compatibilité entre les domaines de connaissance représentés dans ce vocabulaire et les représentations que se faisaient les indexeurs des énoncés [BERTRAND, 1995].

L'indexation documentaire devrait permettre de rendre compte sous une forme concise des informations stockées dans un fonds documentaire (numérique ou non). Elle permet de faire le lien entre l'offre de ressources et la demande provenant des questions posées par les utilisateurs. Enfin, elle conduit à élaborer des outils de recherche documentaire permettant une sélection de documents répondant à une question.

#### ***4. L'indexation automatique***

Pour s'abstraire de la contrainte sur la qualité de l'indexeur, il peut être judicieux d'utiliser des outils d'indexation, un système reproductible et constant dans le temps, autorisant des mises à jour : un système informatisé.

- **L'indexation automatique quantitative**

L'indexation automatique repose sur des algorithmes qui associent automatiquement des descripteurs à des parties de document. Elle utilise des méthodes logicielles pour établir un index des documents. Ces méthodes consistent à rechercher les mots correspondant au mieux au contenu informationnel d'un document. On admet généralement qu'un mot qui apparaît souvent dans un texte représente un concept important. Ainsi, la première approche consiste à choisir les mots représentants selon leur fréquence d'occurrence.

Cependant, quand on fait la statistique d'occurrence, on s'aperçoit que les mots les plus fréquents sont des mots fonctionnels (ou mots outils, mots vides). En français par exemple il s'agit des mots : de, un, les, etc. Ce phénomène suit la loi de ZIPF<sup>34</sup>. La fréquence d'occurrence  $f(n)$  d'un mot est liée à son rang  $n$  dans l'ordre des fréquences par une loi du genre :

$$n \times f(n) = K \text{ où } K \text{ est une constante}$$

Il est évident que l'on ne peut pas garder ces mots à haute fréquence et vides de sens en termes de description informationnelle. Généralement, le filtrage est une étape préliminaire indispensable avant l'indexation automatique. Mais, l'algorithme tel qu'il est compris dans le contexte de l'indexation automatique, est avant tout un moyen quantitatif d'effectuer dans un ordre donné des actions. Il constitue une écriture des étapes dans un langage de programmation et est à la base de tout programme informatique.

Pour le document numérique, deux processus d'indexation automatique cohabitent :

- L'indexation libre dite en langage naturel où la machine (moteur de recherche) cherche à faire correspondance un mot de la requête (il y a un champ d'interrogation) à un mot de l'énoncé. Il s'agit d'une concordance plus morphologique, que sémantique mais où l'avantage est que tous les mots de l'énoncé peuvent constituer l'index. Il n'y a dans ce cas aucune interprétation de l'énoncé. La contrainte principale résulte de la dépendance du système de langue de l'énoncé qui doit être identique pour l'index et la requête tant du point de vue morphologique que linguistique.
- L'indexation contrôlée consiste à représenter un document selon les mots choisis parmi une liste fixée. Le système informatique va donc pouvoir procéder selon deux méthodes. Soit le document est préalablement indexé et chaque terme de la liste

---

<sup>34</sup> En 1949, George Kingsley ZIPF a étudié la statistique appliquée aux différentes langues et a observé une relation constante entre la fréquence et le rang des mots.

d'autorité va jouer le rôle de question, tout terme alors retrouvé dans l'énoncé est un terme candidat pour l'indexation ; soit les termes de la liste d'autorité sont indexés, le système cherche alors à les apparier avec les termes de l'énoncé.

Ces processus d'indexation automatiques ne font appel qu'à la morphosyntaxe des termes de l'index ou de l'énoncé. Le terme SOURIS peut donc permettre d'indexer un énoncé dans lequel il fait référence à l'animal, à un boîtier connecté à l'ordinateur, à un sourire, à une jeune femme, ou encore au muscle charnu de l'extrémité du gigot<sup>35</sup>.

L'article de George McMURDO rend compte de la mise en place chronologique de procédures telles que ftp, Gopher et WWW, pour finalement conclure sur l'idée qu'une indexation et une recherche sur le Web serait plus efficace lorsqu'elle est effectuée par un groupe d'agents d'exploration coopératifs plutôt que par des robots [McMURDO, 1995]

Dans le cas d'une recherche documentaire, une indexation manuelle ou automatique, n'est pas suffisante pour répondre de façon exhaustive et satisfaisante à la question issue de la pensée de l'utilisateur. Des contraintes liées tant au système de langue, qu'à la difficulté de sortir de l'emprise de la linguistique sur « l'information », s'expriment au travers d'une incompatibilité des langages d'indexations exploités par différentes bases de données, ou encore au travers des différences d'interprétation et d'analyse documentaire d'un individu à l'autre.

### • L'indexation automatique qualitative

Dans le paragraphe précédent, l'indexation s'attache aux mots. C'est une contrainte très importante. Il faudrait imaginer un consensus universel sur le mot pour attribuer à chaque

---

<sup>35</sup> Suivant les définitions du mot SOURIS trouvées dans le nouveau Petit Robert de la langue française, édition Le Robert, 2008.

énoncé un ou plusieurs mots, pour que la recherche par mots puisse ensuite permettre de retrouver ce document.

Depuis plusieurs années les acteurs de l'indexation essaient de s'entendre sur le vocabulaire ou les termes à utiliser. Ainsi, il existe plusieurs documents ou projets, comme ceux présentés en annexe [\[ANNEXE 3\]](#) qui peuvent servir de référents en vocabulaire. Nous avons constaté lors de nos travaux de recherche que cette normalisation n'était pas suffisante pour permettre au chercheur de retrouver le document qui lui est utile. D'ailleurs notre exemple pris avec le thésaurus MeSH (Medical Subject Headings) en est caractéristique. Ce thésaurus est à la fois un outil d'indexation, de recherche et de classement de la base Medline<sup>36</sup> (MEDical literature analysis and retrieval system on LINE). Bien qu'il soit le plus grand répertoire au monde de résumés biomédicaux et le plus utilisé par les chercheurs dans ce domaine, le nombre de publications dont l'objet est d'améliorer sa méthode d'interrogation amène à penser que ce thésaurus ne donne pas pleine satisfaction aux utilisateurs. Notre propos n'est pas de comparer cette méthode à notre approche, mais plutôt de faire le constat qu'il existe des publications sur ce sujet qui sont toujours actuelles en dépit des améliorations constantes du MeSH. Sa double indexation manuelle et automatique ne résout pas les difficultés pour retrouver le document utile au chercheur. Dans la pratique, il faut souligner que nous avons observé qu'en fait le chercheur se contente de ce qu'il trouve même si sa requête n'est pas formulée en suivant toutes les fonctionnalités offertes par le MeSH. Pour mieux appréhender l'indexation quantitative nous proposons dans le chapitre suivant, un très court aperçu du thésaurus avec l'exemple particulier du MeSH.

---

<sup>36</sup> Base de données du domaine biomédical produit par la National Library of Medicine, USA

## 5. Utilisation d'un thésaurus (approche quantitative)

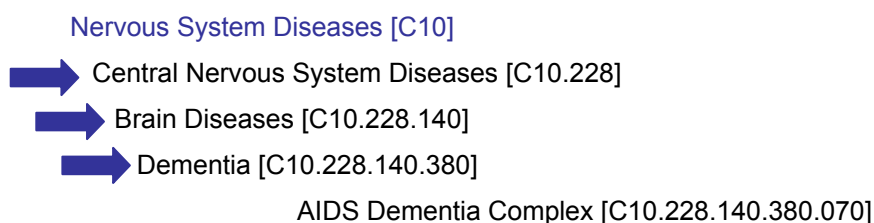
L'INSERM<sup>37</sup> définit un thésaurus tel qu'un répertoire organisé de termes sélectionnés et normalisés pour l'analyse de contenu et le classement des documents d'information. Les termes sélectionnés sont nommés descripteurs parce qu'ils sont destinés à décrire de manière précise et spécifique le contenu d'un document.

Un thésaurus est donc un outil d'indexation par excellence. Il donne un aperçu structuré d'une discipline, d'un domaine et constitue à lui seul un outil de recherche. Commun de l'indexeur et de l'utilisateur qui l'interroge, le thésaurus est caractérisé par la nature et le nombre de relations existant entre les termes appelés descripteurs :

- Une relation d'équivalence concernant le vocabulaire permet une exclusion ou non d'un terme ; un même terme peut se référer à plusieurs concepts et un même concept peut être représenté par plusieurs termes.
- Une relation hiérarchique structure les descripteurs en grande famille sémantique selon une arborescence exprimant ainsi les rapports de subordination entre deux notions ; il s'agit de rapports de généralisation et de spécialisation entre les notions.
- Une relation d'association indique les analogies entre les termes et établit une correspondance entre des sujets différents rapprochés par leurs usages.

Une fiche extraite du thésaurus MeSH est proposée en annexe [\[ANNEXE 4\]](#). Il s'agit de celle du descripteur « Alzheimer disease ». Cet exemple nous montre ainsi un exemple de structure en arborescence suivi par ses relations sémantiques :

**Illustration 3 : Exemple de structure de l'arborescence du MeSH**



<sup>37</sup> INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

- ➔ [Alzheimer Disease \[C10.228.140.380.100\]](#)
  - Aphasia, Primary Progressive [C10.228.140.380.132]
  - Creutzfeldt-Jakob Syndrome [C10.228.140.380.165]
  - Dementia, Vascular [C10.228.140.380.230] +
  - Kluver-Bucy Syndrome [C10.228.140.380.326]
  - Lewy Body Disease [C10.228.140.380.422]
  - Pick Disease of the Brain [C10.228.140.380.615]

#### Nervous System Diseases [C10]

- ➔ Neurodegenerative Diseases [C10.574]
  - ➔ [Alzheimer Disease \[C10.574.150\]](#)
    - Hereditary Degenerative Disorders, Nervous System [C10.574.500] +
    - Lewy Body Disease [C10.574.531]
    - Motor Neuron Disease [C10.574.562] +
    - Multiple System Atrophy [C10.574.625] +
    - Olivopontocerebellar Atrophies [C10.574.750]
    - Paraneoplastic Syndromes, Nervous System [C10.574.781] +
    - Parkinson Disease [C10.574.812]
    - Postpoliomyelitis Syndrome [C10.574.827]
    - Prion Diseases [C10.574.843] +
    - Shy-Drager Syndrome [C10.574.875]
    - Supranuclear Palsy, Progressive [C10.574.890]

#### Mental Disorders [F03]

- ➔ Delirium, Dementia, Amnesic, Cognitive Disorders [F03.087]
  - ➔ Dementia [F03.087.400]
    - AIDS Dementia Complex [F03.087.400.050]
    - ➔ [Alzheimer Disease \[F03.087.400.100\]](#)
      - Aphasia, Primary Progressive [F03.087.400.125]
      - Creutzfeldt-Jakob Syndrome [F03.087.400.300]
      - Dementia, Vascular [F03.087.400.350] +
      - Kluver-Bucy Syndrome [F03.087.400.431]
      - Lewy Body Disease [F03.087.400.512]
      - Pick Disease of the Brain [F03.087.400.675]



**Tableau 2 : Exemple de relations sémantiques dans l'arborescence du MeSH**

Relation d'équivalence	
Termes choisis : descripteurs	Termes exclus : non descripteurs
Nervous System Diseases Mental Disorders	CNS diseases
Relation hiérarchique	
Premier champ sémantique	Second champ sémantique
Nervous System Diseases Central Nervous System Diseases Brain Diseases Dementia AIDS Dementia Complex Alzheimer Disease Aphasia, Primary Progressive Creutzfeldt-Jakob Syndrome Dementia, Vascular Kluver-Bucy Syndrome Lewy Body Disease Pick Disease of the Brain	Mental Disorders Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders Dementia AIDS Dementia Complex Alzheimer Disease Aphasia, Primary Progressive Creutzfeldt-Jakob Syndrome Dementia, Vascular Kluver-Bucy Syndrome Lewy Body Disease Pick Disease of the Brain
Relation d'association	
Termes descripteurs	Termes associés
Confusional Senile Dementia Dementia, Alzheimer Type Dementia, Senile Presenile Alzheimer Dementia Senile Dementia, Alzheimer Type Alzheimer Disease, Early Onset Alzheimer Disease, Late Onset Alzheimer Type Senile Dementia Alzheimer's Disease Alzheimer's Disease, Focal Onset Dementia, Presenile Dementia, Primary Senile Degenerative Early Onset Alzheimer Disease Focal Onset Alzheimer's Disease Late Onset Alzheimer Disease Primary Senile Degerative Dementia Senile Dementia, Acute Confusional	Amyloid beta-Protein Amyloid beta-Protein Precursor Aphasia, Primary Progressive Cerebral Amyloid Angiopathy Kluver-Bucy Syndrome Neurofilament Proteins tau Proteins

Nous avons choisi le thésaurus MeSH dans le contexte de notre application au domaine médical. C'est un vocabulaire contrôlé utilisé par plusieurs bases de données et mis à jour chaque année.

La base de données Medline produite par la Nationale Library of Medicine (NLM) est la plus grande bibliothèque médicale mondiale. NLM est une ressource nationale américaine pour toutes les bibliothèques des sciences de la santé. Les collections se composent

d'articles, de livres, journaux, rapports techniques, manuscrits, microfilms, photographies et images, et couvrent tous les domaines biomédicaux, biologie, biochimie, médecine clinique, santé publique, éthique, économie, pharmacologie, psychiatrie, toxicologie, odontologie, médecine vétérinaire. Il s'agit d'une ressource dont la version américaine est entièrement gratuite et accessible via Internet.

Cette base est indexée à la fois automatiquement en texte intégral sur les mots de titre et du résumé et manuellement par des indexeurs qui assignent des termes MeSH sur le contenu global de chaque article. Ce thésaurus est composé de plusieurs types de termes :

- *MeSH Headings* les descripteurs principaux ; 24 000 titres qui représentent les principaux concepts trouvés dans la littérature biomédicale
- *Subheadings* qualificatifs permettant de préciser un aspect particulier d'un descripteur, ils y sont toujours associés, mais tous les qualificatifs ne sont pas associables à tous les descripteurs (exemple « diagnostic » et « therapeutic use » seront associés respectivement aux descripteurs « disease » et « drug »)
- *Supplementary Concept Records* : plus de 172 000 termes inclus dans un thésaurus dédié chimie.
- *Publication Types* : pour décrire le type de publication comme par exemple :  
*Letter, Review, Randomized Controlled Trial*

Une équipe dédiée au MeSH révisé et met à jour ce thésaurus. Chaque spécialiste de cette équipe est expert et responsable d'un domaine des sciences de la santé. Avec les indexeurs et autres responsables de la NLM, ils collectent dans la littérature médicale et scientifique des nouveaux termes puis ils définissent les limites de ces termes dans le contexte existant et recommandent leur ajout dans le MeSH. Pour attribuer les termes MeSH à un document tel qu'un article scientifique, les indexeurs procède ainsi :

- 1- sélectionner des descripteurs principaux pour représenter tous les concepts qui sont discutés dans l'article, en moyenne une douzaine de termes.
- 2- associer des qualificatifs appropriés à chaque descripteur principal
- 3- marquer des concepts les plus importants comme majeurs : *majors*
- 4- s'assurer que les descripteurs obligatoires (*checktags*) sont bien sélectionnés
- 5- tout cela en suivant les instructions détaillées du manuel d'indexation.

L'assignation automatique de termes MeSH a été longuement décrite dans la littérature [DEERWESTER, 1990], [ARONSON, 2004], [RAK, 2007], [NEVEOL, 2009]. Il en résulte une complexité certaine d'indexation des documents de Medline. La création automatique d'index MeSH par des machines expertes ne suffit pas pour une indexation seule automatique des documents. Pour l'instant, la qualité du thésaurus est interdépendante d'une double indexation. Les outils mis en œuvre sont souvent utilisés par les indexeurs dans l'interface de création d'indexation des références bibliographiques dans Medline.

On retrouve aussi beaucoup de tutoriaux, de sessions de formations pour l'interrogation de Medline. Plus surprenant, nous avons aussi recensé un article intitulé « conseils aux auteurs pour la rédaction d'un article » dans lequel les auteurs [JOHNSON, 2009] suggèrent aux auteurs de publications d'aller chercher le mot-clé le plus approprié dans le MeSH, de l'attacher à leur publication pour permettre de retrouver facilement cet article dans Medline.

PubMed référence plus de 16 millions d'articles et de résumés de Medline couvrant une période qui s'étale du milieu des années 60 à aujourd'hui (1,5 millions de références publiées avant 1950). « ENTREZ » est une interface d'accès et de recherche multi-bases, pour un accès spécialisé pour les sciences de la vie.

Il n'en demeure pas moins que les résultats de la recherche documentaire via PubMed se montrent encore aujourd'hui très variables selon les chercheurs qui la mettent en œuvre.

Une équipe du centre de recherche sur la cognition et l'apprentissage<sup>38</sup> [VIBERT, 2009] a montré un faible impact du propre niveau de connaissance du chercheur dans le domaine pour lequel il formule sa requête sur les résultats obtenus. La façon dont chacun conduit sa recherche sur PubMed ne résulte pas de son savoir faire avec PubMed. Ce moteur de recherche était plus fréquemment utilisé avec ses fonctions basiques plutôt qu'expertes. Et finalement ils concluent que la performance dépend peut-être de l'âge du chercheur, de la capacité de sa mémoire de travail. On en déduit que le processus actuel d'indexation n'est pas en phase avec le processus cérébral du chercheur.

## **6. Vers une autre forme d'indexation**

Quelque soit la méthode d'indexation utilisée, le langage documentaire pratiqué est contraignant à plusieurs niveaux :

- au niveau classificatoire ; système rigide et figé (comme les relations hiérarchiques préétablies) ; applications spécifiques sur le web tel que les annuaires.
- au niveau combinatoire ; proximité avec le langage naturel mais syntaxe compliquée par exemple des listes d'autorités (usage réservé plutôt aux professionnels de l'information)

Le tableau ci-dessous permet de présenter les éléments positifs des différents types d'indexations au regard des contraintes qu'elles sous tendent.

---

<sup>38</sup> CNRS UMR 6234, université de Poitiers, France

**Tableau 3 : Type d'indexation en fonction des avantages et inconvénients**

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Classifications	système universel  regroupement des notions sous numéro-indice  classement des ressources particulièrement adapté aux supports non numériques	rigidité  évolution difficile (pas d'introduction de nouveaux indices)  complexité des indices  volume important  informatisation non adaptée
Listes (mots-clés)	souple  indexation fine  mise à jour facile  informatisation	fichier matière encombrant  manque de hiérarchisation  recherches difficiles  pas de classement possible
Thésaurus	souple  partage de l'indexation (utilisateurs et indexeurs)  hiérarchisation  informatisation	gestion très lourde du fait de la complexité et du nombre important de termes  mise à jour difficile donc pas réalisable à court terme

L'indexation manuelle met en jeu les actes de lecture et de langage propres à l'homme et par conséquent semble être complémentaire de l'indexation automatique du fait qu'elle n'est pour l'instant pas réalisable en tant que telle par une machine. L'interprétation humaine semble bénéfique non seulement pour indexer mais aussi pour rechercher l'information.

L'idée est donc de partir des apports cognitifs décrits dans le premier chapitre, pour envisager une indexation située non plus au niveau de l'énoncé, mais au niveau cognitif de l'interprétation. Un index pourrait être « le résultat d'une interprétation construite par une ou des liaisons entre des connaissances, interprétation qui anticipe un sens induit à partir de la présence explicite ou implicite de contextes remarquables référencés par l'énoncé. » [KRUMEICH, 2005]

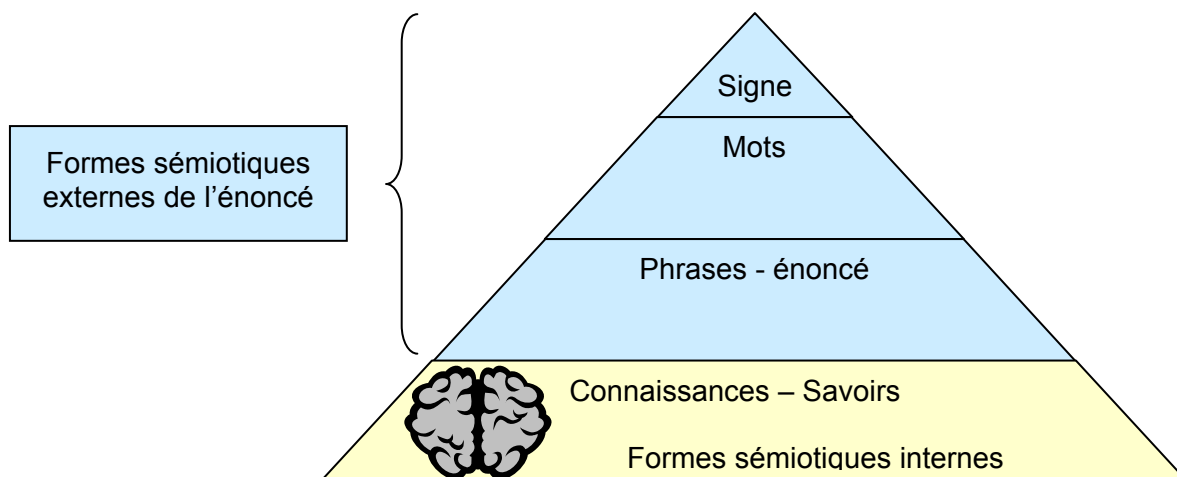
On peut donc imaginer qu'au lieu de s'attacher aux mots de l'énoncé pour indexer ou rechercher un document, l'approche cognitive pourrait s'attacher à l'interprétation individuelle de l'énoncé. Dans ce cas, se placer au niveau de l'interprétation (mettant en jeu tous les processus cérébraux et mémoriels de l'acte de langage) pourrait permettre de se tourner vers le niveau même de la connaissance tirée de l'interprétation de l'énoncé.

Un procédé d'indexation interprétative se situe en amont du champ linguistique ou des SIC. Il s'attache au contexte constructiviste et neurobiologique, dans le champ actuel des neurosciences et de la biologie moléculaire et cellulaire.

Le facteur d'innovation qui caractérise une telle approche de l'indexation interprétative consiste à considérer l'acte de langage comme le fondement de la cognition, en faisant l'hypothèse forte d'un changement de nature, au niveau sémiotique, entre le symbole (valeur de seuil déclenchant une configuration synaptique propre à l'actualisation des connaissances) et le signe (représentation culturelle externe d'un référent variable) réel ou virtuel dépendant d'un contexte discursif attendu.

« Comprendre, et a fortiori indexer, ce n'est pas se livrer à l'analyse de la valeur d'usage de chaque signe du texte, comprendre c'est interpréter, en langage intérieur, les liaisons symboliques actualisées explicitement ou implicitement par la parole» [KRUMEICH, 2009].

Illustration 4 : Du signe à la forme sémiotique interne



Situer l'indexation au niveau cognitif de l'interprétation et non au niveau de l'énoncé, apportera-t-elle une innovation au niveau des méthodes traditionnelles d'indexations ?

L'expérimentation décrite et synthétisée dans la seconde partie de cette thèse a été entreprise dans le but de répondre à cette hypothèse.

Finalement, ce chapitre a permis d'établir qu'au niveau actuel de documentation numérique présente et accessible via Internet, les méthodes d'indexations quantitatives basées sur celles utilisées avant l'ère du numérique, avaient des contraintes liées particulièrement aux signes utilisés dans l'énoncé. Les apports des outils d'indexation automatisée n'ont pas été suffisants pour s'abstraire de ces contraintes : gestion complexe et lourde à tous les niveaux (utilisateurs et indexeurs). D'autre part, même lors d'une indexation faite par un indexeur, le choix des mots-clés majeurs qui devront représenter les « informations » contenues dans l'énoncé sont des tâches compliquées et peu efficaces sur les résultats des recherches faites par les utilisateurs. Les résultats d'une interprétation ne sont pas authentifiés dans l'indexation quantitative, nous nous attacherons donc à nous tourner vers une autre forme d'indexation, une méthode d'indexation qualitative.

## Chapitre III

### « Information retrieval » et veille scientifique

---

Dans ce chapitre nous avons souhaité présenter les problématiques de recherche d'information à la fois dans un cadre de veille et dans celui du contexte de l'industrie pharmaceutique. Comment accéder à l'information qui nous sera utile dans notre recherche ? Au regard des articles publiés dans les revues au cœur des SIC, ce problème semble se poser à tous ceux qui sont à la recherche d'information ; ce n'est plus la préoccupation d'une seule profession centralisée autour du métier de veilleur.

Dans l'industrie pharmaceutique, chaque collaborateur participe à la veille plus ou moins directement et rares sont les petites et moyennes structures qui peuvent s'offrir le service d'un département interne consacré à la recherche d'information et à la veille. A tous les niveaux organisationnels (de la direction au technicien qui contrôle la qualité des matières premières et la fabrication du médicament) et à tous les domaines professionnels (de la surveillance des brevets à la recherche d'une nouvelle cible moléculaire), l'information gagne sa valeur dans son utilité pour le décideur, le chercheur ou encore le technicien.

Dans un premier temps il nous paraît indispensable d'encadrer notre problématique par les démarches et méthodes qui concourent à la recherche d'information et à la veille scientifique. Puis nous produirons quelques réflexions sur les usages de la recherche documentaire dans notre contexte pour finalement conclure sur l'importance du demandeur d'information.



## 1. *La recherche documentaire*

« Action, méthodes et procédures ayant pour objet de retrouver dans des fonds documentaires les références des documents pertinents »<sup>39</sup> telle est la définition normalisée de la recherche documentaire.

Elle est alors considérée comme différente de la recherche de l'information dont L'ADBS<sup>40</sup> donne la définition suivante : « Ensemble des méthodes, procédures et techniques permettant, en fonction de critères de recherche propres à l'utilisateur, de sélectionner l'information dans un ou plusieurs fonds de documents plus ou moins structurés. Toute recherche d'information suppose trois phases successives :

- a) une recherche bibliographique des références de documents pertinents
- b) une recherche documentaire, c'est-à-dire une recherche bibliographique complétée par la recherche (l'acquisition) des documents eux-mêmes
- c) et enfin le repérage de l'information dans les documents sélectionnés (recherche de l'information). »

Cette dernière, prend en compte, dans un sens plus large, toute opération (ou ensemble d'opérations) ayant pour objet la recherche, la collecte et l'exploitation d'informations en réponse à une question sur un sujet précis.

De notre point de vue, avec Internet, des confusions sur ces deux notions sont apparues.

Le Web offre indubitablement des possibilités diverses :

- rechercher des références de documents : recherche bibliographique ou recherche documentaire classique.
- rechercher des documents entiers, sous forme numérique

<sup>39</sup> Vocabulaire de la documentation, AFNOR, 1987

<sup>40</sup> ADBS : Association des professionnels de l'information et de la documentation

- rechercher des informations (au sens d'exploitation des documents)

La recherche documentaire dans une base de données de références est différente de la recherche de l'information avec un moteur de recherche, même si les deux sont pratiquées en ligne et parfois utilisent des outils d'indexation équivalents. Cette différence s'établit plutôt entre les différences des types de documents retrouvés : des références bibliographiques avec résumés, des textes intégraux issus de publications scientifiques validées contre une multitude de formats possibles pour une information de type moins formelle via le Web. Ce qui explique que l'on parle surtout de recherche de l'information sur Internet, pour signifier la numérisation du document et la primauté apparente accordée désormais à l'information sur le document, au contenu sur le contenant.

La recherche documentaire reste pour nous proche de sa méthodologie d'origine puisée dans les bibliothèques et centre de documentation au niveau des fonds documentaires principalement constitués d'ouvrages et de revues scientifiques. D'ailleurs c'est un peu en ce sens que certains persistent aujourd'hui à restreindre les fonctions du documentaliste en entreprise du médicament. La phase de recherche des références bibliographiques est pratiquement toujours l'attribut du chercheur lui-même ; il a été formé durant ses études à une utilisation plus ou moins rudimentaire des bases de données en IST, il a accès sur son bureau à Internet et aux bases de données « offertes » par le service de documentation ; il conduit donc lui-même sa recherche informationnelle, puis demande au documentaliste de lui fournir les copies de documents qu'il n'a pas directement en ligne.

Par contre, la recherche de l'information proprement dite est « réservée » aux professionnels de l'information. Elle s'apparente à « l'ensemble des méthodes, procédures et techniques ayant pour objet d'extraire d'un document ou d'un ensemble de documents les informations pertinentes ».

La méthodologie de recherche documentaire en ligne dépend principalement du besoin informationnel du chercheur mais suit généralement les mêmes étapes :

- Découverte du sujet et construction d'une problématique

L'explicitation du sujet et sa contextualisation en dialoguant avec le chercheur permettent de mettre en avant les différentes idées ou notions importantes. La définition de la problématique (reformulation du sujet sous forme de question) afin de trouver ce qui pose problème.

- Identifier les besoins

L'identification des besoins en rapport avec le sujet conditionne la démarche de recherche et le type d'information à rechercher. Ces besoins sont fonction de la forme du travail à réaliser (rapport, synthèse, analyse...), du degré de profondeur du travail demandé (survol pour une simple découverte, état de l'art, synthèse succincte, synthèse approfondie...), de la nature de l'information cherchée (définitions, données chiffrées, expérimentations...), du niveau de l'information cherchée (de simple à expertise) et aussi des connaissances préalables de celui qui cherche sur cette problématique (notions scientifiques, langue différente...), enfin il faut souvent tenir compte de certaines contraintes de temps, de budget et éventuellement d'organisation.

- Choisir les sources d'information

En fonction des besoins identifiés précédemment, il faut sélectionner le type de document (articles, thèses, brevets, normes, ...), la source (internet, bases de données, ...) et les outils d'interrogation (moteur de recherche, annuaire, ...) en fonction du type de document recherché.

- Décliner les concepts en mots clés

Tout outil de recherche s'interroge à l'aide de mots-clés, le travail sur le vocabulaire est donc essentiel pour une recherche d'information efficace.

- Rédiger les équations de recherche

Les équations de recherche permettent de combiner différents mots-clés et/ou descripteurs, de préciser et d'affiner la requête par des choix de limitation (période, essai clinique, test sur animal...)

- Analyser les résultats

A l'aide ou non d'outils bibliométriques, infométriques pour créer une information élaborée

- Diffuser les résultats et demander le *feed-back*

Les résultats sont alors transmis au chercheur. Il lui est demandé un retour critique sur l'information qu'il reçoit pour un réajustement éventuel.

La principale difficulté dans cette méthodologie réside dans la reformulation de la requête en langage adapté au moteur de recherche utilisé. C'est-à-dire qu'après avoir suscité le dialogue avec le chercheur, le documentaliste devra comprendre, interpréter, s'approprier la demande de cet utilisateur ; il devra en outre, reformuler cette demande en langage documentaire. Ces paramètres de cognition sont déterminants pour optimiser la recherche documentaire et transmettre une information qui sera utile au chercheur.

## **2. La veille scientifique**

Pour nos travaux de recherche, il est utile de préciser que par veille scientifique, nous entendons toute activité continue sur une période définie, visant une surveillance active de l'environnement du médicament sur les étapes de découverte, de recherche, de développement, de mise sur le marché ou de suivi des potentiels concurrents et génériques. Elle n'inclut pas l'activité d'information médicale au sens de la pharmacovigilance. Dans notre contexte pharmaceutique les ouvrages de François JAKOBIAK, de François LAINEE, ainsi que celui écrit sous la direction d'Hélène

DESVALS et d'Henri DOU sont et restent au fil des années, les références à notre travail de veille [JAKOBIAK, 1991], [LAINÉE, 1991], [DESVALS, 1992].

En France, la veille technologique a certainement été l'un des premiers concepts de veille à faire son apparition à la fin des années 80. Rattaché d'ailleurs à l'IST [FROCHOT, 2006], il semble très vite nécessaire de le décliner selon les spécialités concernées : économie, juridique, chimie, sociale...les termes plus larges de veille informative ou de veille stratégique, ont été peu à peu remplacés par celui de veille stratégique, plus représentatif pour les chefs d'entreprise et décideurs. Aujourd'hui le terme le plus répandu dans les médias est celui d'intelligence économique. Depuis la définition officielle donnée par le rapport Martre<sup>41</sup> « l'intelligence économique est l'ensemble des actions coordonnées de recherche, de traitement, de distribution et de protection de l'information obtenue légalement, utiles aux acteurs économiques en vue de la mise en œuvre de leurs stratégies individuelles et collectives ». Suivi en 2003, par le rapport « Intelligence économique, compétitivité et cohésion en sociale »<sup>42</sup> où la veille participe à l'intelligence économique mais ne s'y identifie pas.

La veille scientifique se caractérise donc par un certains nombre de facteurs. Contrairement à la recherche documentaire la veille scientifique gère également des informations informelles (par exemple des informations orales entendues lors d'un congrès). Elle concerne une information qui sera utile à la réaction de demandeur. Elle est soumise à des contraintes de temps. Elle s'applique à des hypothèses (par exemple de thérapie) qui peuvent parfois n'être qu'à l'état ovulaire dans la littérature (nécessiter de lier les connaissances)

---

<sup>41</sup> Rapport du groupe présidé par Henri MARTRE, *Intelligence économique et stratégique des entreprises*, La Documentation Française, Paris, 1994

<sup>42</sup> Rapport de Bernard CARAYON, La Documentation Française, Paris, 2003

Sa méthodologie suit des étapes plus ou moins interconnectées entre elles adaptables à chaque sujet de veille selon les contraintes de temps et de moyens dédiés à ce travail :

- Définition de la stratégie de veille

Cet axe consiste à délimiter la partie de l'environnement que le chercheur veut mettre sous surveillance. Il faut évidemment savoir et comprendre ce qui faut chercher.

- Collecte

L'identification des sources, la mise à contribution du réseau dans lequel information formelle ou non circule.

- Sélection et validation des informations

Elle consiste à ne retenir, parmi les informations recueillies, que les informations correspondant exactement à la stratégie de veille.

- Traitement de l'information

C'est une phase importante car elle va permettre une représentation globale des informations. Cette représentation peut être soit une note de synthèse, soit le résultat d'un traitement informatique des informations avec des logiciels de type datamining, soit des représentations basées sur des relations entre les mots pour améliorer la compréhension et générer des propositions de solutions créatives.

- Diffusion

Le partage des informations par la communauté impliquée dans le même axe de recherche peut permettre d'activer des réactions en faveur de telle ou telle décision.

- Décision

Le processus de décision dépendra de la qualité de l'information diffusée.

Les outils de veille prennent une place de plus en plus grande sur le marché de l'information. Ce sont des logiciels qui permettent d'une part d'automatiser les processus

liés aux tâches répétitives et d'autre part de faciliter la manipulation, l'analyse des documents retenus.

Ils mettent en œuvre de technologies informatiques, documentaires, mathématiques, statistiques, linguistiques, sémantiques, d'intelligence artificielle, de cartographie. Ils interviennent sur les différentes étapes du processus de veille [THOMAS, 2008], comme dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Etapes de la veille et outils utiles**

Étapes du processus de veille	Fonction des outils	Types d'outils
Collecte	Récupération de contenu Alertes	Bases de données Moteurs de recherche Listes de diffusion, newsletters Flux RSS
Analyse	Analyse automatique du contenu	Text mining Calculateurs Graphiques
Diffusion et partage	Diffuser l'information dès qu'elle est disponible  Collaboratifs	Push (messagerie électronique) Pull (portail documentaire personnalisé)  Liaison du processus de collecte au processus d'analyse

En conclusion, il ressort que le processus de veille scientifique est un processus mis en place par le professionnel de l'information à la demande du chercheur, où les différentes étapes sont étroitement liées aux connaissances de ces deux acteurs sur le sujet. Il s'affine et s'améliore au fur et à mesure des pratiques et des retours critiques. Dans le secteur de la santé, les particularités résident dans les facteurs de la complexité d'expression des problématiques sur les systèmes biologiques, d'une perpétuelle mise à jour effective à grande vitesse sur les nouveautés (pouvant radicalement modifier une analyse des informations), d'une anticipation liée à l'évolution rapide des technologies et des découvertes fondamentales et enfin de la lenteur avec laquelle la publication validée est diffusée par rapport à sa découverte effective<sup>43</sup>.

<sup>43</sup> Remarques tirées de la Journée d'étude ADBS-SANTE, le 6 octobre 2005, Marseille

### 3. *L'information retrieval*

L'information retrieval (IR) est une expression anglophone qui exprime plus qu'un processus de recherche documentaire. L'IR constitue un croisement interdisciplinaire dans lequel on retrouve les recherches issues des domaines tels que l'informatique, mathématiques, documentation, SIC, la psychologie cognitive, la linguistique, les statistiques... D'où la relation étroite qui existe entre les processus de recherche documentaire et ceux de la veille, les systèmes d'indexation automatiques et tous les outils informatiques disponibles pour le grand domaine des systèmes d'IR (IR systems).

« Information retrieval deals with the representation, storage, organization of, and access to information items » [BAEZA-YATES, 1999]. Comme le rappellent les auteurs eux-mêmes, ils ont repris la distinction entre « recherche de données » (*data retrieval*) et « recherche d'information » (information retrieval) faite en 1979 par VAN RIJSBERGEN<sup>44</sup>. Nos travaux de recherche ne se placent pas dans la catégorie des systèmes d'IR, même si on peut considérer comme beaucoup de personnes attachées au domaine biomédical que PubMed constitue à lui seul un système d'IR.

L'information retrieval c'est trouver l'information utile. Il s'agit donc d'associer les méthodes de recherche documentaire et de veille scientifique pour aboutir à un processus d'IR.

*Information retrieval = recherche documentaire + veille scientifique*

---

<sup>44</sup> C. J. VAN RIJSBERGEN, auteur de *Information Retrieval*. Butterworth, Londres, 1979.



#### **4. Des usages de la recherche documentaire**

Aujourd'hui chacun arrive à satisfaire un certain niveau de besoin d'information, là où avant il fallait faire appel à un documentaliste ou à un veilleur. C'est en observant les chercheurs dans leur recherche d'information, que l'on se rend compte qu'ils utilisent souvent des moteurs dits généralistes tels que GOOGLE, plutôt que spécifiques. Certains se sont penchés sur cette question notamment pour rendre plus attrayant tous les moteurs de recherche de publications tels que PubMed. De ce fait, l'approche auprès des utilisateurs finaux est de rendre simple toute recherche qui il y a encore quelques années pouvait s'avérer complexe (utilisation d'un vocabulaire contrôlé, d'opérateurs booléens, ou encore de fonctions d'interrogation - de type BEST dans Dialog)

La requête initiale exprimée par le chercheur est donc souvent exprimée par deux ou trois mots-clés, sans apport des opérateurs booléens, ou des descripteurs du MeSH : "People enter a few short search statements into online IR systems. Generally, their queries bear two to four words. Boolean operators are uncommon. Boolean operators are even fewer in number in the searches of end users who receive training in system use. End users rarely use advanced system features and when they do, they are quite likely to use them incorrectly." [MARKEY, 2007]

La pratique d'interrogation lors d'une recherche d'information est donc assez différente selon que l'on soit formé ou non à la recherche documentaire. Nous avons souvent été surpris d'observer le chercheur dans cette pratique, remarquant une tendance à vouloir réduire sa demande, son besoin, non pas en une expression compliquée mais par deux ou trois mots.

“The initial query that end users enter into online IR systems is usually a broad-based concept or idea, and they then follow up with words and phrases that are more specific.”

[MARKEY, 2007]

Ceci induit une recherche souvent effectuée en fonction des résultats obtenus avec la première requête, le chercheur ajustant constamment cette requête initiale dans l'espoir d'affiner sa recherche. Cet ajustement cognitif n'est pas forcément réalisable avec les systèmes de recherche d'information figés sur les requêtes par mots-clés et l'indexation en fonction de ces mots.

“Instead of using a database's controlled vocabulary, users search for the first terms that come to mind.” [MARKEY, 2007]

### ***5. Différents points de vue, une seule recherche***

Dans le contexte d'un centre de recherche et développement, on s'aperçoit que l'information est présente à tous les niveaux de l'étude ou de l'expérimentation. Les problématiques de recherche d'information varient selon les départements auxquels appartiennent les chercheurs. Ainsi on peut s'interroger sur les molécules déjà découvertes sur telle ou telle cible proche de notre préoccupation. On peut aussi souhaiter résoudre un problème de solubilité ou de formulation, entreprendre une étude de toxicité, ou encore questionner le centre de documentation pour un problème technique rencontré en analysant la pharmacocinétique du médicament. Toutes ces préoccupations sont souvent discutées au sein du département. Il manque cependant une communication interdépartementale qui permettrait de prendre en considération différents points de vue

pour une même recherche. Dans ce cas, c'est généralement le professionnel de l'information qui joue un rôle de liaison entre tous les chercheurs. Leurs différents angles de vue sont effectivement omis lors de leur requête : un chimiste parlera implicitement au niveau moléculaire ou atomique, un toxicologue au niveau organisme cellulaire et être vivant entier, etc. "Users cannot always describe what they really want or have in mind."

[MARKEY, 2007]

L'évolution de la recherche d'information est de prendre en compte des profils différents, et de s'orienter vers une « intelligence scientifique » au service d'un ensemble dynamique de recherche sur le médicament.

En guise de conclusion pour ce chapitre, nous souhaitons nous appuyer sur cette citation de K. MARKEY : "Users cannot always describe what they really want or have in mind." [MARKEY, 2007]. Si les utilisateurs finaux ne peuvent pas décrire ce qu'ils veulent réellement ou ce qu'ils ont à l'esprit lors d'une demande de recherche d'information, alors peut-on vraiment entreprendre un processus de recherche d'information ?

Notre réponse est oui, il faut entreprendre un dialogue explicite avec le chercheur pour prendre en compte un ensemble de connaissances implicites dans l'expression de sa problématique. La problématique du chercheur ne peut pas se réduire à quelques mots-clés, c'est plus complexe.

## Chapitre IV

### De l'information utile à une notion de pertinence

---

Dans cette quantité d'information disponible au format électronique, la question du choix des articles utiles au chercheur et pertinents, semble primordiale. Pour le professionnel de l'information c'est habituellement un vrai casse-tête. Le choix de tel ou tel article, pour répondre à une demande de recherche d'information n'est pas évident. Il faut se tourner vers le chercheur pour cibler au mieux des critères qui feront que l'on considérera le jugement comme pertinent ou non.

Nos travaux de recherche mettent en avant le jugement propre au chercheur. Considérant que lui seul, a cette capacité de jugement face à son besoin d'information.

Dans un premier temps il convient donc de voir ce qu'est l'information utile. Puis nous nous attacherons à expliciter notre point de vue sur la notion de qualité de l'information. Enfin nous rappellerons ce que représente la pertinence de l'information.

#### ***1. L'information utile***

Pour le chercheur d'information, l'objectif est de retrouver un document qu'il qualifiera de pertinent selon ses propres valeurs. Sa démarche de recherche passe le plus souvent par l'utilisation de mots-clés associés ou non, puis par un recadrage personnel en fonction des premiers résultats obtenus et ce, jusqu'à trouver l'information pertinente. La recherche d'information est donc une suite d'actions liées entre elles par le chercheur. Chaque action influe sur le cours de la recherche, et ainsi affecte le résultat final. Par conséquent, le

raisonnement du chercheur est la clé du succès d'un processus de recherche d'information.

Ce que veut le chercheur ? Une information qui lui soit utile dans ses recherches, une information de qualité ou encore une information qui lui apporte des connaissances ?

Les facteurs rendant une information utile ou pleine de sens pour le chercheur, ou son environnement professionnel (l'équipe, le service,...) sont multiples. L'information en elle-même ne résout pas la problématique du chercheur, mais elle peut y contribuer fortement. Tout d'abord il est évident que la valeur même de l'information entre en jeu ; il s'agit avant tout d'une valeur personnelle, d'une sensibilité propre au chercheur. Il attachera une valeur à certaines sources, même si leur véracité ne reflète pas nécessairement la réalité. Il doit être conscient des facteurs qui affectent l'utilité de l'information pour lui-même, en vue de développer la capacité d'obtention et d'analyse d'une information qui lui est potentiellement utile.

Les facteurs affectant l'utilité de l'information peuvent être :

- La source : une même information produira un impact différent selon sa source
- Le format /médium : une même information aura plus de crédibilité selon sa forme, par exemple écrite ou parlée
- Pertinence : une information pertinente est utile ; mais la pertinence peut varier
- Capacité : trouver l'information est un besoin, la déchiffrer pour qu'elle ait un sens et une valeur est nécessaire.

- Confiance : il s'agit là de la confiance que chacun peut avoir en son propre savoir. Une information ne sera utile que si le bénéficiaire a le désir de la demander puis de l'utiliser.

On peut donc agir sur quelques facteurs tels que le format ou la source pour améliorer l'utilité de l'information, mais finalement c'est bien la personne qui la reçoit qui la rend utile.

## **2. La qualité de l'information**

La qualité de l'information peut prendre en compte plusieurs variables dont la plupart sont étroitement liées aux données. Dans le domaine biomédical et au niveau du numérique, les principaux critères s'appliquent à : la source de l'information, sa validation, sa mise à jour. Par ailleurs, toute l'information ne bénéficie pas toujours du même niveau de qualité.

On peut ainsi résumer les principaux points de qualité :

- Le producteur de l'information

La présence de mention du nom et des références : organisme ou personne qui a produit l'information (institution publique, hôpital, université, laboratoire de recherche, réseau de recherche, laboratoire pharmaceutique, association de patients, éditeur, bibliothèque médicale, page personnelle...) est un critère de qualité au sens de la fiabilité de l'information, par exemple la lecture de l'adresse URL peut se révéler un bon indice pour repérer le type d'organisme qui a réalisé le site, par exemple .gouv pour une source gouvernementale, .univ pour une source universitaire...

- La source de financement

Indications des sources de financement, publiques ou privées. Cette indication permet de juger des possibilités de conflits d'intérêt : les limites sont souvent floues entre diffusion de l'information, éducation, promotion et publicité.

- La source de l'information

L'information biomédicale est d'une grande hétérogénéité. Elle peut comporter des articles originaux, signés par des experts, des guides de bonnes pratiques, produits par des établissements publics mais aussi de très nombreuses pages anonymes, pour lesquelles aucun auteur n'est cité.

- La validation de l'information

Rechercher comment est validée l'information biomédicale diffusée par le site : présence ou non d'un comité éditorial (médical ou scientifique), présentation des membres du comité avec leur titre et leur appartenance et rôle éditorial du comité.

- La mise à jour de l'information

La date de mise à jour d'un document d'information est un des critères essentiels de qualité, surtout pour les domaines très sensibles où la recherche évolue très rapidement. Il y a deux niveaux à prendre en compte : la date à laquelle l'information a été produite, et la date de mise à jour (critère souvent indispensable sur l'information non validée quelque soit son producteur)

- Les liens vers d'autres sites

Afficher des liens vers d'autres pages est la caractéristique et l'intérêt du web. Quand leur sélection a été faite selon des règles strictes, ils contribuent à élargir le champ des informations données à l'utilisateur ; mais ces liens peuvent l'entraîner, sans même qu'il s'en rende compte, d'un site validé à un site qui ne respecte aucun critère de qualité. (Interopérabilité)

- les diverses mentions

Elles sont soumises au contrôle des autorités ou à des procédures. Il s'agit entre autre de la mise en garde (bonne pratique pour mettre en garde les patients que celle-ci ne peut en aucun cas se substituer à une consultation avec un médecin), de la confidentialité des informations (l'information de type nominatif est soumise aux dispositions légales françaises concernant les traitements nominatifs, régies par la CNIL<sup>45</sup>

Toute notion de qualité fait toujours référence à des valeurs mesurables ou évaluables. Ainsi il existe des modélisations d'évaluation qui concernent souvent la plus petite unité de base mesurable. Dans le cas de l'information, on parle pratiquement toujours de la donnée. Cela implique des systèmes de calculs en constante évolution, qui sont décrits dans la littérature.

Dans l'article intitulé *Un modèle de la qualité de l'information* [HARRATHI, 2006] une définition de la qualité de l'information est donnée comme étant propre à l'utilisateur et relative à la satisfaction. Mais malheureusement, ce modèle est en fait calquer sur les critères de qualité de la donnée comme le montre le tableau suivant extrait de cet article :

---

<sup>45</sup> Commission Nationale Informatique et Libertés





### **3. La pertinence**

Les technologies de l'information, les systèmes d'information, et la recherche d'information changeront encore, dans un avenir proche ou plus lointain. La pertinence restera toujours d'actualité, car de son niveau dépend la qualité de la recherche d'information au sens de service rendu et d'utilité.

Les systèmes de recherche d'information prennent en compte l'expression de la requête exprimée en mots-clés et ils appliquent à chaque document retourné une fonction de correspondance. Cette fonction de correspondance détermine du point de vue du système une certaine adéquation avec la requête. Les modélisations en ce sens sont nombreuses. Nos travaux de recherche ne veulent tenir compte que du point de vue du chercheur, c'est lui qui détermine librement le niveau d'adéquation entre sa demande et les résultats qu'on lui retourne.

Indépendamment de l'utilisation d'un système de recherche d'information, le concept de pertinence s'exprime sous un angle de vue cognitif.

Selon ses connaissances actuelles, le chercheur peut identifier les informations qui lui seront utiles dans le cadre de sa problématique. Le processus consiste en une évaluation en sélectionnant certains documents plutôt que d'autres, en fonction de leur capacité à résoudre un problème ou à répondre à une attente. Le chercheur exprime un jugement de pertinence qui peut recouvrir deux aspects :

- La nuance entre deux documents pertinents. Elle se traduit par une évaluation au même niveau de pertinence, mais pour des raisons différentes.
- La relation entre l'ensemble de documents parmi lequel se trouve le document pertinent. Ce document extrait d'un autre corpus peut ne plus être évalué pertinent.

Donc la situation dans laquelle la pertinence est jugée par le chercheur, est une valeur importante.

En conséquence, pour nous la pertinence est relative au qualitatif et au degré de connaissance. Nous parlons de pertinence épistémologique.

Pour conclure cette première partie, nous avons souhaité faire un rapide rappel sur les points forts de l'indexation dans le contexte de la recherche d'information :

- La connaissance
- L'indexation
- Selon un angle de vue
- Pour une pertinence épistémologique

Ces points sont essentiels à nos travaux de recherche, la méthodologie MEVA dont nous allons décrire le processus est avant tout un procédé qui prend en compte une indexation selon les connaissances du chercheur et celles de documents recherchés, avec un angle de vue personnel pour une pertinence optimale.

## Partie II

### La méthode qualitative

## Chapitre I

### Complexité biologique et thérapeutique : simple veille ?

---

Dans ce chapitre notre objectif est de montrer qu'il est toujours très compliqué de définir en trois ou quatre mots-clés tous les facteurs à prendre en compte lors d'une recherche d'information (au sens d'information retrieval) faite à la demande d'une équipe de recherche. La validation du plan de veille personnalisé, par l'équipe en question, est une étape indispensable pour la poursuite de la recherche d'information. Mais qu'est-ce qu'un plan de veille ?

Sa finalité est de faciliter l'analyse de l'information et de se baser sur les cas similaires déjà exploités : il n'invente rien, mais il permet juste de mettre en relation des connaissances. Dans un premier il s'agit de définir l'analyse de l'information, pour soutenir notre méthodologie d'indexation qualitative. Puis nous montrerons par la réalisation d'un plan de veille expérimental, qu'obtenir à un moment donné, une couverture d'hypothèses de recherches, soutient une recherche d'information utile au chercheur, avec la possibilité d'un suivi « à jour » donc d'une veille scientifique. L'exemple choisi est la maladie d'Alzheimer, les cibles à étudier sont multiples. Finalement la préoccupation d'un laboratoire de recherche selon une stratégie donnée est toujours liée à la problématique de l'équipe de chercheurs en charge de la découverte d'un nouveau traitement possible. Le simple fait de veiller sur les hypothèses, facilite la mise en relation de connaissances qui ne seraient peut-être pas explicites pour l'équipe focalisée sur un axe de recherche.

## 1. L'analyse de l'information

Analyser : c'est action définie par Suzanne WALLER se résume en une « division, séparation d'un corps, d'un ensemble, d'une phrase, d'un texte d'un raisonnement en autant d'éléments qui le constituent, ces éléments faisant l'objet d'étude, de mesure, d'identification. » [WALLER, 1999]

L'analyse documentaire selon l'AFNOR est « l'opération qui consiste à présenter sous une forme concise et précise des données caractérisant l'information contenue dans un document ou un ensemble de documents. »<sup>46</sup>

Qu'elle soit manuelle ou automatique, l'analyse s'applique dans ce cas au document, il s'agit d'une analyse du contenu. L'action est donc de repérer l'information explicite, strictement basée sur ce qu'a écrit l'auteur. Elle s'attache aux mots, comme le montre bien sa méthodologie :

- observer avant de lire ; la typologie avec la présentation, la ponctuation du document ; il s'agit de bien repérer les caractéristiques, l'auteur, la revue, l'éditeur, la date, la langue, etc.
- lire ; là encore il s'agit d'une approche de caractérisation du contenu, classer les documents selon la typologie : descriptive ou problématique.
- La compréhension du contenu ; dans cette partie Suzanne WALLER spécifie qu'il s'agit avant tout de se remémorer, considérant que « le rôle du documentaliste n'est pas d'accumuler des connaissances pour lui-même, mais de les reconnaître, de les sélectionner et de les mettre en forme pour autrui. » [WALLER, 1999] ; de notre point de vue et avec les explications données dans les chapitres précédents, nous ne considérons pas que la mémoire du

---

<sup>46</sup> AFNOR, Vocabulaire de la documentation, 1987.

documentaliste est de nature différente que celle du chercheur. Le processus intellectuel de compréhension d'un énoncé est identique, ce qui diffère sera de l'ordre d'activation des réseaux neuronaux propres à chacun et ainsi, même deux chercheurs auront une compréhension différente d'un même énoncé au sens de l'appropriation de connaissances.

L'analyse documentaire diffère donc de l'analyse de l'information en ce qu'elle peut complètement aujourd'hui être pratiquée par des outils informatiques ; ce n'est pas le cas de l'analyse de l'information qui fait appel à toutes les références cognitives intervenant dans l'acte de lecture. Ce dernier précède obligatoirement la compréhension en tant qu'appropriation de contenu ou d'énoncé.

Nous considérons donc que toute recherche d'information, nécessite un acte d'analyse de l'information contenue dans l'énoncé.

Prenons l'exemple d'un passage paru dans le journal *Le Figaro* du 30/01/2009, titré « Alzheimer : une nouvelle molécule » et dont un extrait est reproduit ci-après.

A première lecture, on pourrait penser qu'il s'agit de la découverte d'une nouvelle molécule dans le sens d'un nouveau traitement contre la maladie d'Alzheimer. Ce n'est pas le cas. Il s'agit d'une molécule impliquée dans le processus d'inhibition de la formation d'une protéine elle-même impliquée dans la maladie d'Alzheimer.

Une molécule permet de rétablir chez une souris atteinte de la **maladie d'Alzheimer** les capacités cognitives perdues, en faisant disparaître les plaques amyloïdes à l'origine de la maladie, selon des chercheurs.

La recherche a été menée conjointement par le laboratoire "Apoptose, cancer et développement" du CNRS à Lyon et par l'"Institut Buck pour la recherche sur le vieillissement" aux Etats-Unis, et publiée dans la revue américaine *Cell death and differentiation*, a indiqué le CNRS dans un communiqué.

Les causes de la maladie d'Alzheimer sont inconnues mais le mécanisme qui conduit à la démence est établi, avec notamment la présence de plaques "amyloïdes" liée à la production anormale d'un peptide, ou "petite protéine" (le peptide amyloïde-béta).

L'équipe de Patrick Mehlen, du CNRS, qui travaille sur différentes molécules impliquées dans la régulation des cancers, a découvert que la netrin-1, une protéine connue pour intervenir à la fois au cours du développement du système nerveux et dans la régulation des cancers, pouvait inhiber la formation du peptide toxique amyloïde-béta

#### **Illustration 5 : « Alzheimer : une nouvelle molécule » extrait Le Figaro du 30/01/2009**

Cet article reprend une information contenue dans l'article original de la revue *Cell Death and Differentiation* publié en le 16 janvier 2009 [LOURENÇO, 2009].

Il est clairement indiqué que les auteurs contribuent à cette publication de façon égale. Il s'agit des trois équipes « La Ligue » du CNRS (URM5238, université de Lyon, France), de Buck Institute for Age Research (Novato, CA, USA) et de celle de Institute for Pharmacy and Molecular Biotechnology (IPMB, université de Heidelberg, Allemagne). D'autre part il s'agit d'une expérimentation réalisée bien avant Juillet 2008 par ces équipes (article reçu chez l'éditeur le 10/07/2008). Dans l'introduction de l'article on peut se rendre compte que la netrin-1 est en fait une molécule déjà connue des chercheurs, depuis au moins 1994 (référence à l'article *Cell* 1994, 78 :409-424). Puis l'expérimentation montre que la protéine précurseur de la  $\beta$ -amyloid (APP) est un récepteur fonctionnel de la netrin-1. Autrement dit ces deux protéines sont liées par une relation fonctionnelle. De plus la netrin-1 régule négativement le niveau d'amyloïde- $\beta$  dans le cerveau adulte, et que par conséquent il se pourrait que la netrin-1 soit un élément stratégique dans l'expression phénotypique de la maladie d'Alzheimer. D'ailleurs il s'agit d'une expérimentation sur un modèle transgénique de souris.



Il est vrai que Le Figaro vulgarise une information pour des lecteurs non experts dans ces domaines bio-physico-chimiques de la maladie d'Alzheimer.

Mais on peut constater quelques données pour le moins erronées ou omises (soulignées dans le texte d'explication ci-dessus). Si l'on se place du point de vue du lecteur lambda du Figaro cela n'aura sans doute aucune incidence. Mais si l'on se place du point de vue d'un dirigeant d'une petite entreprise de biotechnologie qui s'attache à la recherche génétique dans le cadre des maladies neurodégénératives d'apparition précoce, avec l'énoncé du Figaro, il ne pourra certainement pas faire de rapprochement entre les préoccupations de son équipe de recherche et la réelle importance que peut prendre cette découverte annoncée de la netrin-1. D'autant plus que son équipe de recherche, même en veillant sur le domaine des découvertes génétiques, aurait eu peu de chance de retrouver l'article original dans une base de donnée car il est indexé selon les mots-clés : Alzheimer's disease, netrin-1, amyloid- $\beta$ , amyloid precursor protein. Ceux issus de la base de données Medline ne reprennent même pas le mot Alzheimer.

MeSH Terms:

- [Amyloid beta-Protein/metabolism\\*](#)
- [Amyloid beta-Protein Precursor/metabolism\\*](#)
- [Animals](#)
- [Brain/pathology](#)
- [Cell Line](#)
- [Disease Models, Animal](#)
- [Humans](#)
- [Mice](#)
- [Mice, Knockout](#)
- [Mice, Transgenic](#)
- [Nerve Growth Factors/administration & dosage](#)
- [Nerve Growth Factors/metabolism\\*](#)
- [Recombinant Proteins/administration & dosage](#)
  
- [Transcription, Genetic](#)
- [Transfection](#)
- [Tumor Suppressor Proteins/administration & dosage](#)
- [Tumor Suppressor Proteins/metabolism\\*](#)

**Illustration 6 : Extrait de la fiche Medline [ANNEXE 5]**

On comprend donc que de l'analyse de l'information dépend de la façon dont l'énoncé est interprété, mais aussi que cette analyse humaine reste indispensable dans l'association des connaissances à réaliser pour être porteur de nouvelles informations.

## ***2. Qu'est-ce que le plan de veille?***

Le plan de veille est l'ensemble des caractéristiques qui vont permettre de cerner, selon le point de vue du chercheur (ou d'une équipe), une ou plusieurs problématiques par des liaisons de connaissances, le suivi de l'opinion, des découvertes, etc.

Les usages du plan de veille sont bien sûr inscrits dans la réalisation de toute veille scientifique.

Pour établir un niveau de connaissance qui sera considéré comme niveau de départ (Knowledge de niveau 1 – Kn1), la mise en place d'un questionnement pour fouiller les phénomènes et caractériser les contextes est indispensable. L'objectif étant de calquer la démarche analytique du chercheur et de mettre en relation les différents contextes exprimés.

En fait on interroge le chercheur sur ce qui l'intéresse, dans quelles conditions, avec toute une série de questions qui proviennent des interrogations que peut avoir celui qui va utiliser le plan de veille pour rechercher l'information. On ajuste en fait des connaissances selon les besoins du chercheur. Ce dialogue est unique.

Notre premier exemple de réalisation d'un plan de veille sur une problématique de cancer du sein est démonstratif. Le chercheur exprimait sa problématique concernant les innovations thérapeutiques en cours pour soigner le cancer du sein, dans une prise en

charge de plus en plus précoce par rapport à l'évolution de la maladie. Lors du dialogue, il ne parlait que du mot cancer, y ajoutant quelques synonymes, néoplasme, carcinome, sarcome, néoplasie, néoformation. Puis nous indiquant une voie de recherche intéressante à son sens, il nous décrivit l'angiogénèse (capacité de la tumeur à susciter la création de nouveaux vaisseaux sanguins). Il expliquait enfin que l'angiogénèse dépend d'un facteur de croissance (VEGF ou vascular endothelial growth factor) libéré par la cellule initiée. Ces recherches documentaires restaient assez focalisées sur les publications de deux ou trois équipes connues et quelques mots-clés tels que VEGF, et quelques synonymes. Notre remarque suivante allait déstabiliser sa démarche de recherche ; il n'avait jamais indiqué à un moment ou à un autre qu'il parlait de tumeur cancéreuse et plus généralement de cancer du sein. Evidemment il se plaçait au niveau cellulaire, de par sa formation de chimiste, sa recherche d'une nouvelle molécule qui pourrait bloquer l'angiogénèse était trop restrictive. En effet, de notre côté le cancer était avant tout une tumeur, un amas de cellules qui subissaient une croissance anarchique : nous nous positionnions au niveau pharmacologique dans un ensemble de contexte beaucoup plus large que celui de la cellule. Cette anecdote est la preuve que chacun focalise sa recherche sur ses propres connaissances acquises. Cette mise à plat des connaissances sur un sujet permet de faire des liaisons avec d'autres connaissances, établissant ainsi des niveaux différents, mettant à jour des détails importants pour la construction du plan de veille.

### 3. La maladie d'Alzheimer, l'exemple

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence chez la personne âgée. Elle a été reconnue en France grande cause nationale en 2007.

Les enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux sont décrits dans un ouvrage d'expertise collectif de l'INSERM<sup>47</sup>. Une partie importante de la population risque d'être touchée. Avec 12,5 millions de personnes âgées de plus de 60 ans en 2006, l'étude prévoit qu'en 2060 ils seront 22,4 millions représentant plus de 35% de la population en France. La fréquence élevée de la maladie sans toutefois avoir des chiffres justes démontre à la fois une complexité biologique et psychique face de la maladie.

Zone géographique	Nombre de personnes atteintes de maladie d'Alzheimer
Monde	25 000 000
France	860 000
France	32 000 cas avant 60 ans (forme précoce)

**Tableau 6 : Nombre de personnes atteintes de MA en fonction de la zone géographique**

La dépense moyenne actuelle pour la prise en charge d'un patient est de 22 000 euros. Dans le tableau ci-dessous, une incidence de 225 000 nouveaux cas par an permet de prévoir qu'en 2040 plus de deux millions de personnes seront atteintes de cette maladie en France.

année	Nombre de personnes atteintes	Dépenses médicales par rapport au PIB
2009	860 000	0,6 %
2020	1 200 000	0,8 %
2040	2 100 000	1,8 %

**Tableau 7 : Perspectives si rien ne permet de ralentir la tendance actuelle en France**

Faute de traitement efficace, la prise en charge médico-sociale constituait jusqu'à récemment, le seul moyen d'aide apporté aux malades. Avec les progrès dans le

<sup>47</sup> INSERM, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale ;  
Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux – ouvrage consultable en ligne sur  
<http://ist.inserm.fr/basisrapports/alzheimer.html>

diagnostic, le traitement et la prise en charge de plus en plus en précoce, la médecine peut aujourd'hui proposer de ralentir l'évolution de la maladie.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative, autrement dit les neurones dégèrent et meurent. Ces neurones servent à programmer un certain nombre d'actions ; en disparaissant il apparaît une perte de ces capacités cérébrales.

On associe souvent la maladie d'Alzheimer à la perte de mémoire car ce sont nécessairement les neurones localisés dans la région de l'hippocampe, siège de la mémoire, qui sont les premiers atteints. Petit à petit d'autres zones du cerveau sont touchées. La disparition progressive des capacités d'orientation dans le temps et dans l'espace, de reconnaissance des objets et des personnes, d'utilisation du langage, de raisonnement, de réflexion... à terme, la maladie provoque une détérioration de l'état général. Les troubles de déglutition et les difficultés de déglutition sont souvent à l'origine d'un amaigrissement important avec altération des défenses immunitaires. Cela favorise les complications infectieuses à l'origine du décès.

Le terme de maladie d'Alzheimer est aujourd'hui utilisé pour évoquer différentes maladies où apparaissent ces mêmes troubles, en particulier lorsqu'ils surviennent au-delà d'un certain âge. C'est un abus de langage.

Dans la presse spécialisée, les données sur la maladie d'Alzheimer sont très nombreuses. Une alerte faite avec le simple mot-clé *Alzheimer* sur Google ramène jusqu'à une vingtaine de messages quotidiens depuis trois ans, à tous les niveaux de recherche : mieux être du patient, nouveauté dans le suivi psychologique, information sur les découvertes tant au niveau de la maladie elle-même que dans les domaines de recherche biomédicale.

Sur le site Web Information Hospitalière<sup>48</sup> (publication électronique à destination du personnel de santé) on retrouve des informations diverses dans le dossier Alzheimer dont un extrait est représenté ci-dessous :

- *Une nouvelle piste thérapeutique pour traiter la maladie d'Alzheimer*

*2009-02-03 - Le laboratoire Apoptose, cancer et développement (CNRS/Université Lyon 1/Centre anticancéreux L.Berard) et le Buck Institute for Age research, aux Etats-Unis, ont découvert une molécule capable de se fixer au récepteur membranaire neuronal impliqué dans la maladie d'Alzheimer. Son injection conduit chez la souris atteinte d'Alzheimer à une perte des plaques amyloïdes, dont la présence dans le cerveau est caractéristique de la maladie, et à un rétablissement des capacités cognitives perdues. Ces travaux, publiés dans la revue Cell death and differentiation, ont fait l'objet d'un brevet CNRS/Buck Institute et une licence a été cédée à une entreprise américaine pour développer un mimétique de la molécule comme médicament contre la maladie d'Alzheimer.*

- *"Pionnier Technologique 2009" - AC Immune annonce avoir franchi des étapes cliniques importantes dans le développement de ses traitements thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer*

*2008-12-11 - LAUSANNE, Suisse, December 4/- AC Immune sélectionnée en tant que "Pionnier Technologique 2009" par le World Economic Forum, - Autorisation d'entrée en clinique phase II de la molécule ACI-91, - Premier patient recruté pour l'étude clinique phase I utilisant l'anticorps anti-Abéta. Etape clinique significative occasionnant un paiement de la part du partenaire Genentech Inc.*

- *Une nouvelle société pharmaceutique s'attaquera à la maladie d'Alzheimer*

*2008-10-22 - SARASOTA, Floride, October 22 /PRNewswire/ -- Une équipe de scientifiques de renommée mondiale a annoncé aujourd'hui le lancement d'Archer Pharmaceuticals, Inc., nouvelle société qui aura recours à des technologies modernes pour identifier de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer.*

---

<sup>48</sup> <http://www.informationhospitaliere.com/>

- Intellect Neurosciences, Inc. octroie à une société pharmaceutique internationale de premier plan un droit d'option portant sur l'acquisition des droits sur certains brevets et demandes de brevets liés au traitement de la maladie d'Alzheimer

2008-10-08 - NEW YORK, October 8 /PRNewswire/ -- - Cet accord fait suite à l'octroi récent par Intellect de certains droits de licence à Wyeth (NYSE : WYE) et Elan Pharma International Ltd.

- L'Alzheimer's Foundation of America fait la promotion d'une initiative mondiale de sensibilisation

2008-09-25 - NEW YORK, September 25 /PRNewswire/ -- Alors que les membres de l'Assemblée générale des Nations Unies se réuniront cette semaine, l'Alzheimer's Foundation of America (AFA) encourage les leaders étrangers à se joindre à un effort mondial visant à promouvoir l'instauration d'un dialogue dans le but de minimiser l'impact de la maladie d'Alzheimer sur les 26 millions de personnes, partout dans le monde, qui vivent actuellement avec la maladie et sur celles qui en seront atteintes dans l'avenir.

- Des neurones « hyperactifs » impliqués dans la maladie d'Alzheimer.

2008-09-24 - L'étude du cerveau de souris modèles pour la maladie d'Alzheimer révèle une classe de neurones « hyperactifs » associés aux symptômes de la maladie indiquent les chercheurs.

- La technique automatisée IRM est utile dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

2008-08-29 - OAK BROOK, Ill. – Une nouvelle étude publiée dans l'édition du mois de Juillet du journal *Radiology*, a montré qu'un système automatisée pour mesurer le tissu cérébral avec la technique IRM (Imagerie par résonance magnétique) aiderait les médecins à diagnostiquer plus efficacement la maladie d'Alzheimer à un stade précoce.

On retrouve dans la première dépêche l'information offerte dans le Figaro prise en exemple dans le paragraphe 1 (L'analyse de l'information). Ici cette information est plus tournée vers la possibilité d'une nouvelle voie thérapeutique mais apparaît sur ce site plus tardivement (parue en février). Tous les sujets autour de la maladie sont représentés, du diagnostic précoce aux dernières nouveautés sur les traitements possibles. Suivre ce type

d'information plus générale est un atout pour actualiser au mieux ses connaissances dans l'environnement de son sujet de recherche.

D'autre part une recherche rapide dans une base de données spécialisée sur les médicaments en voie de développement (Adis R&D) effectuée le 10/02/2009 donne 892 résultats à la requête « THERAPEUTIC = 'Alzheimer's Disease and Cognition Disorders' », la même requête lancée en septembre 2009 donne 933 résultats, c'est-à-dire 933 molécules ou médicaments en développement. On remarque très vite que dans ces résultats, plus de 400 molécules sont déjà en développement interrompu ou sans données sur la phase de développement. Une autre requête donne 1212 essais cliniques en cours avec pour indication la maladie d'Alzheimer.

On se rend alors compte qu'un traitement contre la maladie d'Alzheimer est au cœur des préoccupations de beaucoup de laboratoires de recherche en vue de la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Mais que le développement d'un médicament n'est pas si simple. Plusieurs échecs sont comptabilisés.

Quelques données plus spécifiques issues de la littérature récente vont nous permettre d'établir les bases d'un pré-projet de plan de veille.

- Caractéristiques générales de la maladie d'Alzheimer (MA) [BARBARA, 2007]:

- MA est une neuropathologie
- Diagnostiquée par la présence de plaques séniles et par les dégénérescences neurofibrillaires :

Plaque sénile est une accumulation extracellulaire de peptide A $\beta$  (Abeta).

Dégénérescence neurofibrillaire est une accumulation intracellulaire de protéines tau.

- Abeta et la protéine tau sont des constituants cellulaires normaux ; elles sont anormalement accumulés chez les patient atteints de MA.



- C'est la région cérébrale hippocampe – cortex entorhinal qui est touchée en premier
- Ces lésions sont associées à une perte synaptique précoce et à une mort neuronale
- MA est une maladie poly factorielle : interaction entre environnement et terrain génétique
- Implication des gènes : formes de MA monogéniques rares et précoces (formes autosomiques dominantes) ; facteurs de risque génétique (polymorphisme de l'ADN)

- Les thérapeutiques actuelles

- Voie métabolique

La voie métabolique (en anglais : metabolic pathway) est un concept recouvrant un ensemble de réactions biochimiques liées par un produit ou un substrat. C'est un ensemble ordonné d'enzymes (protéines) et de substrats. Elle comprend un substrat de base et conduit à un produit final, avec une ou plusieurs étapes intermédiaires entre les deux molécules.

- Stratégie antiacétylcholinestérase pour éviter la dégradation de l'acétylcholine, neurotransmetteur dans le cerveau
- Stratégie anti-glutamate pour empêcher une concentration trop élevée de glutamate, neurotransmetteur dans le cerveau

- Les thérapeutiques en voie de développement

- Stratégie anti-Abeta pour prévenir l'accumulation du peptide Abeta ou de ses fragments
- Stratégie d'immunothérapie pour vacciner le patient avec un peptide Abeta agrégé
- Stratégies visant à inhiber les enzymes libérant le peptide Abeta

- Stratégies favorisant le clivage de cette protéine
- Stratégie de dégradation du peptide Abeta
- Et de nombreuses autres voies liées aux cibles présentées dans le paragraphe suivant.

La recherche est donc en ébullition du côté des voies possibles ou envisagées pour traiter le patient atteint de MA. C'est donc dans cette difficile mise en relation des connaissances entre des cibles hypothétiques, des hypothèses de stratégies et du mode de fonctionnement de la maladie que réside une complexité biologique et thérapeutique. Il est donc d'autant plus important de réaliser une analyse de qualité pour la pratiquer sans discontinuité à partir du plan de veille créé pour le chercheur demandeur.

#### **4. Les cibles étudiées**

La liste des cibles pour traiter Alzheimer est assez imposante avec des références bibliographiques très nombreuses, elle est donc détaillée en [\[ANNEXE 6\]](#)

**Tableau 8 : Cibles possibles pour un traitement de la maladie d'Alzheimer**

Acetylcholinesterase (AChE)
AMPA Receptor (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)
beta Amyloid (Abeta)
Androgen Receptor (AR)
BCAT (Branched chain amino acid-dependent amino transferase)
Butyrylcholinesterase (BChE) inhibitors
Calcium Channels (N-, P/Q-, R- and T-type), Voltage-Gated
Cannabinoid Receptor 1 (CB1)
Cyclooxygenase (COX)
Cyclin-Dependent Kinase 5 (cdk5)
Dopamine Receptors
Estrogen Receptor
Free Radical
GABA Receptors
Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3)
Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)
Histamine H3 Receptor
HMG-CoA Reductase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase)
c-Jun N-Terminal Kinase (JNK)

Insulin
Monoamine Oxidases (MAO) A & B
Muscarinic Acetylcholine M1 Receptor (m1AChR)
Nerve Growth Factor (NGF)
Nicotinic Cholinergic Receptors (nAChR)
Nitric Oxide (NO)
NMDA Receptor
Nuclear Factor kappaB (NFkappaB)
Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) gamma
Phosphodiesterase 4 (PDE4)
Phosphodiesterase 5 (PDE5)
Phospholipase A2 (PLA2)
Pin1
RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products)
Secretases
Serotonin (5-HT) and Receptors
Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta)

Cette liste est longue et met en avant une multiplicité des voies possibles d'études, donc une multitude d'hypothèses de recherche.

Dans notre recherche, notre attention est attirée par un article publié le 9 juillet 2009 [[AISEN, 2009](#)]. L'auteur y fait état des récents résultats négatifs sur des essais cliniques de phase III (étape de développement du médicament, comprenant des essais chez l'homme).

Il pose littéralement la remise en question de la stratégie thérapeutique et de l'erreur possible de cible. Les produits concernés sont :

- Tramiprosatee
- Tarenflurbil
- Bapineuzumab

Les deux premiers étaient issus de la stratégie anti-Abeta pour prévenir l'accumulation du peptide Abeta ou de ses fragments, le troisième était un anticorps monoclonal spécifique du peptide Abeta.

Deux autres produits Remeber et Dimebon sont en phase II et seront peut-être évincés faute d'un nombre représentatif de patients à l'étude. C'est le constat principal de cet

article, il y aurait peut-être besoin de redéfinir certains facteurs des essais cliniques tels que la détermination de la population à étudier pour chaque étude, réviser la validation des bio marqueurs, les mesures cognitives et cliniques.

La complexité d'expression d'une problématique relative à la découverte d'une voie possible de traitement contre la maladie d'Alzheimer est donc réelle. Les mots-clés ne permettent pas de prendre en compte toutes ces connaissances énoncées qui ne constituent qu'une toute petite part dans l'esprit du chercheur.

### ***5. Préoccupation d'un laboratoire de recherche***

Il convient de rappeler quelques notions sur la recherche et le développement d'un médicament. Les étapes de recherche d'un médicament en relation avec les documents disponibles qui serviront de base à toute « information retrieval ». L'information est très souvent une information validée. La recherche et le développement d'un médicament sont soumis à toutes sortes de « Bonnes Pratiques » (de laboratoire, de fabrication) et de réglementations internationales, locales et européennes, dès le dépôt de brevet les expérimentations sont toujours explicitées aux autorités par le biais par exemple des audits vétérinaires et de qualité. Les agréments sont toujours sujets à être annulés si toute infraction à ces réglementations est constatée. D'ailleurs aujourd'hui la pharmacovigilance (surveillance du médicament après sa mise sur le marché) ainsi que la force de vente suivent aussi des procédures et des références de qualités.

Dans le tableau ci-après figurent les trois étapes de la vie du médicament, les phases de développement précliniques et essais cliniques ne sont pas détaillées, elles sont très longues et demandent de gros moyens car très coûteuses. Tout échec de la molécule à l'une des ces phases est souvent signe d'un arrêt définitif de son développement.

Tableau 9 : Types d'information à surveiller en fonction des étapes de découvertes du médicament

	Etape I	Etape II	Etape III
	<p>Découverte</p> <p>Molécule efficace sur une cible thérapeutique, screening.</p> <p>Diffusion en interne de la découverte.</p> <p>Dépôt d'un brevet.</p>	<p>Phases précliniques</p> <p>Etudes de toxicité, pharmacologiques et mutagènes (<i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>)</p> <p>Durée de 5 à 6 ans</p>	<p>Essais cliniques chez l'homme</p> <p>Phase I Phase II Phase III Pre-registered Launched Phase IV</p> <p>Durée 4 à 5 ans pour I, II, III</p> <p>Phase IV dure toute la durée de commercialisation du médicament</p>
Type de publication à surveiller pour états/faits sur molécule puis médicament	<p>Résumés de conférences.</p> <p>Information grise</p> <p>Information brevet</p> <p>Articles scientifiques Réglementaire (autorités)</p>	<p>Résumés de conférences.</p> <p>Articles scientifiques</p> <p>Traités (Handbook)</p> <p>Conférences</p> <p>Thèses</p> <p>Réglementaire (autorités)</p>	<p>Rapports par le labo</p> <p>Conférences</p> <p>Résumés de Conférences</p> <p>Articles scientifiques</p> <p>Traités (Handbook)</p> <p>Presse</p> <p>Information médicale disponible auprès du laboratoire Autorités de santé</p> <p>Réglementaire (autorités)</p>
Type de base de données où l'information peut être recherchée	<p>Chimie</p> <p>Brevets</p> <p>« Drugs in developement »</p> <p>Bibliographiques</p>	<p>Chimie</p> <p>Brevets</p> <p>« Drugs in developement »</p> <p>Biomédicales (Medline)</p> <p>Bibliographiques</p>	<p>Chimie</p> <p>Brevets</p> <p>« Drugs in developement »</p> <p>Biomédicales (Medline)</p> <p>Essais cliniques</p> <p>Bibliographiques</p>

La préoccupation d'un laboratoire est donc de faire en sorte que la durée maximale entre la découverte et la mise sur le marché soit la plus brève possible soit une dizaine d'années. Au-delà, la rentabilité du médicament se trouve entaillée par l'arrivée possible des génériques sur le marché.

Nos travaux de recherche se situent sur ces trois étapes. Mais l'économie n'entre pas en considération dans la demande, notre intervention s'attachant à relier différentes hypothèses possibles sans distinction dans ces étapes. Cependant nous avons commencé par l'analyse qualitative de l'information sur une base de données commune aux trois étapes : Medline.

La problématique exposée par une équipe de recherche d'un grand laboratoire français spécialisé dans les produits sanguins est évidemment globalement la même que celle de nombreux centres de recherche. Mais elle nous a été exposée dans un contexte particulier à une équipe de recherche.

Il s'agissait de mettre en avant toutes les hypothèses pouvant conduire vers un futur traitement de la maladie d'Alzheimer avec la contrainte d'une formulation sous intraveineuse (iv) et dans l'intérêt du laboratoire, pour le développement d'un produit sanguin de type immunoglobuline.

Pour conclure ce chapitre, il faut noter que la complexité des phénomènes biologiques n'est peu ou pas prise en compte lors d'une requête par mots-clés. En effet il semble impossible de considérer une réalité épistémologique en quelques mots. Les hypothèses à prendre en compte sont multiples. Elles peuvent aussi être décalées entre le moment où la diffusion de l'information a lieu et l'antériorité où l'expérimentation a été réalisée. Ce décalage entre publication et instant de découverte n'est à priori pas visible dans la recherche d'information par mots-clés. Lors de son interprétation de lecture le chercheur va implicitement établir une liaison entre des lectures passées et des faits présents, il peut selon son point de vue lier des hypothèses, des événements et des expérimentations. On comprend alors que réaliser un plan de veille en vue d'une indexation est fait dans l'intention de répondre à la problématique individuelle, selon un angle de vue particulier, sensible à l'évolution personnelle des connaissances implicites et explicites. Il faut que cette indexation permette de repérer un énoncé selon une interprétation et une analyse similaire à celle que ferait le chercheur.

## Chapitre II

### La méthodologie MEVA

---

MEVA pour Mémoire Événementielle d'Actualisation, est une méthode existant officiellement depuis 1989 et conçue par Christian KRUMEICH<sup>49</sup>. Connue sous différentes appellations selon ses utilisations (Taïga, OpenMEVA), et destinée dans un premier temps à l'analyse des situations militaires (langages normalisés OTAN), la méthodologie a fait également ses preuves d'efficacité dans le domaine de la géopolitique. En 2002 c'est dans le domaine de l'IST que la méthode MEVA est de nouveau appliquée à l'ONERA.<sup>50</sup> Ces sept dernières années, la démarche expérimentale de MEVA s'est inscrite dans les neurosciences, dans le but de faciliter la vie des chercheurs dans le domaine de la veille scientifique.

La méthode MEVA n'est pas issue des modélisations formelles (bien qu'elle s'implémente en exploitant le lambda-calcul de McCarthy - 1953). Nous listerons des exemples de ce que n'est pas MEVA, toutes ces applications qui ne retiennent pas la subjectivité comme concept fondamental. Puis en référence à l'approche théorique de la subjectivité, nous apporterons les arguments déterminants des perspectives constructivistes et neurobiologiques d'où émane le procédé MEVA. Dans une troisième phase, la méthode d'indexation sera explicitée, pour finalement aborder le processus méthodologique global.

---

<sup>49</sup> Christian KRUMEICH, directeur de recherche Société MAAG.

<sup>50</sup> Office national d'études et recherches aérospatiales



## 1. *Ce que n'est pas MEVA*

- Un outil d'analyse sémantique

L'analyse d'une langue naturelle passe par plusieurs opérations communes aux linguistes et aux informaticiens :

- L'analyse lexicale (ou morphologique) consiste à identifier les lexèmes, c'est à dire les unités signifiantes les plus fines. Il s'agit des mots et des expressions (les ensembles de mots qui ont une signification fixe).
- L'analyse syntaxique est l'étude de la structure de la phrase, dans le but de définir comment les lexèmes sont organisés et quelles fonctions ont les mots qui servent à les mettre en relation. Les lexèmes sont réunis en syntagmes, des groupes de mots dont la fonction est connue.
- L'analyse sémantique (et en informatique l'analyse pragmatique) tente de découvrir de façon plus générale le sens des phrases ou de textes entiers. Elle utilise souvent des thésaurus pour déterminer les thèmes dominants d'un texte, ainsi qu'à des algorithmes complexes permettant d'évaluer les relations entre les différentes idées d'un texte donné.

- Un système d'intelligence artificielle

C'est créer des interfaces entre les langues naturelles et la machine. La machine doit être capable de mieux interpréter le langage humain. L'exemple des systèmes TAL (Traitement Automatique de la Langue) montre que ce n'est pas toujours possible : un bon système de TAL doit passer le test de Turing, c'est à dire que la machine doit pouvoir discuter avec l'homme sans que ce dernier ne se rende compte que son interlocuteur n'est pas humain (test réfuté par ailleurs par SEARLE). Dans le domaine de la recherche d'informations, les applications sont plus performantes. Les outils de recherche intègrent peu à peu la sémantique dans leurs techniques d'indexation pour améliorer sans cesse leurs méthodes.

- Ce n'est pas du web sémantique

Défini en 1999 par Tim Berners-Lee, le web sémantique est une amélioration du web actuel par le biais de métadonnées. Mais des données suffisent-elles pour apporter du sens aux mots ou à l'énoncé ?

- Ce n'est pas un système expert

Comme par exemple le système informatique d'aide au diagnostic nommé MYCIN. Dans ce système, il a fallu préalablement définir plus de 500 règles. L'hypothèse formulée par Edward FEIGENBAUM<sup>51</sup> était que l'intelligence reposait sur le stockage de grandes quantités de connaissances, et que la connaissance pouvait se représenter sous forme de règles. L'entrée d'une donnée (et non pas d'une requête) implique une réponse de type OUI ou NON. Si c'est OUI, MYCIN pose une question à l'utilisateur qui donne une autre donnée, cela implique de nouveau une réponse de type OUI ou NON.

- Une ontologie

Modélisation d'un ensemble de « connaissances » dans un domaine, employée en IA, dans le web sémantique ou encore l'informatique biomédicale. En effet les relations de liaison des concepts qu'elles soient taxonomiques ou sémantiques sont trop rigides, les définitions des termes ne laissant pas de place à la subjectivité.

Toutes ces modélisations formelles qui ne retiennent pas la subjectivité comme concept fondamental pour l'indexation interprétative, ne participent pas à la méthodologie MEVA.

---

<sup>51</sup> Edward FEIGENBAUM, est souvent considéré comme le « père » des systèmes experts

## **2. Méthode inspirée du modèle cognitif**

Dans la première partie de cette thèse nous avons considéré l'acte de langage comme fondement de la cognition. On a ainsi considéré que comprendre c'est interpréter, en langage intérieur (forme sémiotique interne), les liaisons symboliques actualisées explicitement ou implicitement par la parole.

Nous revenons ici sur la compréhension d'un énoncé et la nécessité de la localisation virtuelle d'éléments de connaissance avec pour support la mémoire.

De la première machine arithmétique inventée par Blaise Pascal aux ordinateurs du vingtième siècle, il s'agissait avant tout de substituer la mémoire humaine par une mémoire externe. Aujourd'hui les mémoires externes informatiques constituent des outils indispensables de nos technologies (navigation des avions, moniteurs d'appareils de mesure, etc.) et sont tout autant essentiels à l'avancée de la recherche scientifique.

Pourtant mémoire humaine et mémoire informatique sont totalement différentes. D'un côté notre mémoire nous offre une capacité de travail de nature conceptuelle, alors que l'ordinateur reste un outil de calcul. Henri BERGSON dans *Matière et Mémoire* nous met sur la voie de la différence : il opposait un apprentissage d'un texte par sa répétition (apprendre par cœur) à la mémoire pure, celle qui nous permet de nous souvenir des faits passés. Cet apprentissage constitue une forme cognitive de mémoire : la mémoire implicite. Les neurologues s'accordent aujourd'hui pour qualifier la mémoire pure, de mémoire épisodique. Elle désigne le processus par lequel les souvenirs des événements passés et vécus avec leur contexte ont été consolidés. Elle est souvent schématisée par un processus en trois phases :

- L'encodage, est l'étape qui vise à donner un sens à la chose à se remémorer (comme l'exemple du citron qui sera encodé en tant que : « fruit, jaune, rond »,

avec la possibilité de faire appel à un seul indice « fruit » pour restituer le mot « citron »). Ce processus fait également référence au contexte environnemental, cognitif et émotionnel.

- Un processus actif de consolidation, différenciant les souvenirs des faits récents
- La restitution du souvenir peut être volontaire ou non et fait appel à l'encodage, avec l'utilisation des indices.

Plus un souvenir sera codé, élaboré, organisé et structuré, plus il sera facile à retrouver.

Un article de 1991 [FARROW, 1991] vient appuyer notre démarche d'indexation. Il met en avant l'apport du modèle cognitif sur le résumé, l'indexation et la classification ; la compréhension du texte : « Outlines a cognitive process model of abstracting, indexing, and classification that is based on text comprehension processes. »

Pour mieux comprendre notre approche en partant de l'observation du travail de lecture du chercheur, nous rappelons le processus intellectuel mis en jeu :

- apprendre à utiliser des bases de données est indispensable pour l'interrogation de références qui répertorient les publications
- trier les données, les sélectionner, rechercher les publications originales
- faire une synthèse et l'étudier à la vue de ses propres résultats.

On comprend que cet exercice intellectuel long fait appel à une mémoire humaine complexe et dynamique, notamment la mémoire épisodique et qu'il y a un recours probable à l'acte de langage implicite (acte de langage sans parole, au niveau symbolique implicite).

Ce modèle neuronal prend en compte un certain pouvoir de localisation virtuelle (réseaux de neurones) d'éléments de connaissance nécessaires à la compréhension. Ainsi ce

même procédé permet une « anticipation interprétative » [KRUMEICH, 2009] d'une situation cognitive déclenchée à partir de l'énoncé (sémiotique externe).

Le lien est ainsi fait avec le procédé MEVA. C'est le résultat d'une interprétation construite par au moins une liaison entre des connaissances. Cette interprétation anticipe un sens induit à partir de la présence explicite ou implicite de contextes remarquables référencés par l'énoncé.

Ainsi par exemple, tout le monde s'accorde à décrire deux étapes dans la lecture :

- la capacité à lire les mots, décrypter les lettres, puis les syllabes et les mots de gauche à droite puis de passer à ligne suivante,
- et enfin la faculté de comprendre ces mots.

C'est cette faculté de compréhension et d'interprétation qui est la base de la connaissance. Essayez de lire la citation ci-dessous, vous serez alors convaincus de cette faculté du cerveau humain : « Décrypter le sens d'une phrase n'est pas une tâche très simple. Et il est difficile d'accepter l'hypothèse que le sens apparaît au fur et à mesure de la lecture d'une phrase. La compréhension des mots, comme celle des phrases, se fait par modules. Selon des chercheurs de l'Université de Cambridge en Angleterre, peu importe l'ordre dans lequel les lettres se tuent, la seule chose importante c'est que la première lettre et la dernière lettre soient au bon endroit. Le reste peut être un foliole sans nom, vous réussirez à le lire sans problème. » [ROBINSON, 2006] Cela est dû au fait que le cerveau humain ne lit pas chaque lettre de chaque mot, mais un mot dans son ensemble et dans l'ensemble de l'énoncé.

On comprend mieux qu'un filtrage d'information peut être conçu sur le modèle de la relation étroite entre l'acte de langage et les fonctions neurobiologiques cérébrales. Tel

Christian KRUMEICH on peut alors parler de langage mémoriel. Le langage mémoriel fait ainsi référence à la dynamique neuronale pour constituer une trace cérébrale propre à chaque individu. L'expression personnelle qui en découle sera fonction d'un état des connaissances à l'instant même de l'acte de parole. Tout comme l'expression de la pensée est personnelle, un système de sélection d'information peut être personnalisé selon son propre état des connaissances. Lorsque devant la multitude d'information électronique, un chercheur souhaite trouver les quelques textes ciblés autour de sa pensée approximativement traduite en deux ou trois « concepts-clés », une méthode telle que MEVA peut s'avérer utile. L'indexation mémorielle de MEVA hiérarchise les liaisons de connaissances suivant une situation d'interprétation au plus proche du chercheur, accédant ainsi à des réponses en adéquation avec les contextes requis.

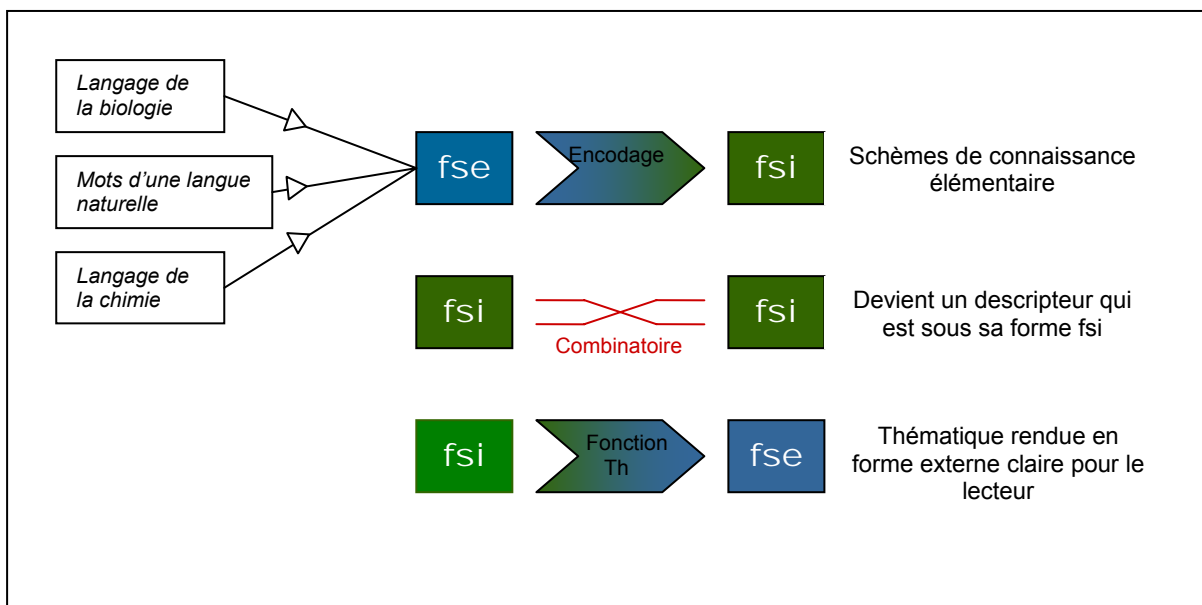
### ***3. Principe de l'indexation qualitative par MEVA***

Un index pour le procédé MEVA est le résultat d'une interprétation construite par au moins une liaison entre des connaissances. Cette interprétation anticipe un sens induit à partir de la présence explicite ou implicite de contextes remarquables référencés par l'énoncé. L'index MEVA n'est jamais une forme sémiotique externe (mot du texte). Les bases index constituées dynamiquement pendant l'indexation témoignent des traces de liaison de connaissances nécessaires à l'interprétation.

MEVA « travaille » sur les connaissances implicites et se calque sur le chercheur, ses heuristiques de liaison des contextes et des situations qui correspondent à son attente informationnelle. Le cœur du système est un « méta moteur d'indexation » (MMI),

autorisant la traduction des contextes signifiants en formes symboliques construites comme des schèmes d'acquisition de connaissances.

Les formes sémiotiques externes [fse] du texte (exemple : le signe linguistique) sont traduites en formes sémiotiques internes [fsi] propres au langage symbolique de MEVA. Il y a analogie avec le travail d'interprétation d'un chercheur quand il lit par exemple un article. Le langage utilisé en biologie, en chimie est représenté par des fse. Le chercheur lit ces mots et lors de l'encodage mémoriel, un processus cérébral de construction symbolique va lui permettre de comprendre et d'interpréter au niveau cognitif ces fse. Ses schèmes de connaissances élémentaires sont des fsi. L'indexation MEVA construit automatiquement une base index constituée de descripteurs mémoriels (sous forme de fsi), ce qui s'apparente à un processus de prélecture.



**Illustration 7 : Schéma de fonctionnement de MEVA [SELLIER, 2009]**

Le premier niveau (fse-fsi) correspondrait à l'encodage mémoriel ; le deuxième niveau (fsi-fsi) correspondrait à la combinatoire mémorielle pour un parcours de connaissances ; le troisième niveau correspondrait à une production de la pensée dans un langage externe.

Ce procédé fonctionne par rapport à des niveaux de connaissances traduisant des liaisons thématiques. Si ce procédé actualise une liaison thématique qui intéresse le chercheur, le document ressortira de l'analyse comme pertinent, la thématique sera rendue « lisible » en fse pour le chercheur.

*Le descripteur mémoriel caractérise une situation d'interprétation*

Pour programmer MEVA, le langage LISP<sup>52</sup> a été choisi pour la simplicité de syntaxe et surtout pour ses fonctions symboliques très spécifiques (récursivité, filtres dynamiques, listes dynamiques, etc.). Le LISP utilisé par MEVA, OPENLISP, a été développé par Christian JULLIEN en conformité au standard international ISO/IEC 138 : 1997. Le symbole LISP étant conceptuellement très libre et dépendant du contexte un descripteur mémoriel sera symboliquement construit selon une syntaxe et une forme appropriées au domaine de connaissance. Par exemple, le descripteur mémoriel : ivig/alz, est l'expression symbolique (fsi) traduisant la relation de connaissance entre un mode d'administration (intraveineuse – « mbp »), une classe d'immunoglobuline (ig) et la maladie d'Alzheimer (alz).

L'extrait ci-après montre une première approche en LISP. Il représente une partie des liaisons de connaissances programmées dans le plan de veille

---

<sup>52</sup> LISP pour « list processing » est un langage impératif et fonctionnel créé en 1958 par John McCarthy



```

00305 : ; Plan de veille (premières approches)
00306 : ;
00307 :
00308 : (ac-l 20 (*mbp/igiv *neuro/disease/alz) igiv/alz)
00309 : (ac-l 20 (*bio tis conj_sang/ig *neuro/disease/alz) igiv/alz)
00310 : (ac-l 20 (*mbp/igiv *ag_pln_med/ctry) mbp/igiv/ct)
00311 : (ac-l 20 (*mbp/igiv/ct *neuro/disease/alz) mbp/igiv/ct/alz)
00312 :
00313 : (lex ig/alz ig/alz)
00314 : (lex mbp/igiv mbp/igiv)
00315 :
00316 : (ac-l 20 (*mbp/igiv *act/biopharma) igiv/biopharma)
00317 :
00318 : (th mbp/igiv "immunoglobuline intraveineuse")
00319 : (lex (|IMMUNOGLOBULINE| |INTRA VEINEUSE|) mbp/igiv)
00320 :
00321 : (th mbp/igiv/ct "igiv essais cliniques")
00322 : (lex (|IGIV| |ESSAIS| |CLINIQUES|) mbp/igiv/ct)
00323 :
00324 : (th mbp/igiv/ct/alz "igiv essais cliniques alzheimer")
00325 : (lex (|IGIV| |ESSAIS| |CLINIQUES| |ALZHEIMER|) mbp/igiv/ct/alz)
00326 :
00327 : (th igiv/alz "immunoglobuline intraveineuse alzheimer")
00328 : (lex (|IMMUNOGLOBULINE| |INTRA VEINEUSE| |ALZHEIMER|) igiv/alz)
00329 :

```

Illustration 8 : Extrait d'un plan de veille programmé en première approche (LISP)

Dans cet extrait on dénote plusieurs fonctions de « l'atelier de programmation MEVA » :

- la fonction <ac-l> (actualisation) qui exprime une éventuelle actualisation de connaissances rendant un descripteur mémoriel (exemple à la ligne 00308 correspond à l'explication ci-dessus)
- la fonction <lex> (lexicalisation) qui permet notamment de lexicaliser toute fsi (exemple des lignes 00313 et 00314)
- la fonction <th> (thématisation) qui permet une traduction en fse (expression, mots, termes de thésaurus...) pour une utilisation plus facile pour le chercheur (exemple lignes 00318, 00321, 00324, 00327)

Pour une bonne compréhension des illustrations qui suivront, il est important de préciser que nous présentons le déroulé d'une session MEVA sous WINDOWS/XP qui ne nécessite qu'une licence OPENLISP.

Le laboratoire S3IS possède une version sous UNIX qui masque le recours aux différentes fenêtres DOS, seul le profil de veille est accessible avec ses thématiques en clair pouvant être combinées. Dans le cadre de la réalisation d'un plan de veille il est toutefois

nécessaire de disposer d'une version sous WINDOWS (recherche automatique via GOOGLE et extraction automatique de Medline). Notons qu'il existe une version « boîte noire » de MEVA qui se contente d'enrichir le format XML avec un champ THM en métadonnées (thématiques mémorielles) construit automatiquement pendant la phase d'indexation où l'on trouve les descripteurs mémoriels qui correspondent aux thématiques du plan de veille.

MEVA est un logiciel non commercialisé encore protégé par l'institution<sup>53</sup>.

Lors des deux dernières thèses de doctorat [SCARBONCHI, 2006], [GUENEC, 2009] présentées par le laboratoire, MEVA a été intégré sous l'interface de l'analyseur infométrique MATHEO (plan de veille cellulaire et cancer du foie) ou adapté aux flots d'information en langue chinoise (plan de veille sur le « blé hybride » en Chine).

Le mode opératoire de la méthode d'indexation qualitative MEVA est simple. Il suffit d'installer au préalable sur l'ordinateur :

- de préférence l'éditeur de texte Emacs<sup>54</sup>
- de préférence un gestionnaire de fichier de type « Total Commander » afin de manipuler facilement les différentes fenêtres.

Il existe deux types d'interface pour utiliser le procédé MEVA :

- Une interface en mode professionnel, interrogation en langage OpenLisp du méta moteur d'indexation (MMI)
- Une interface utilisateur où l'interrogation sous forme de <fse> permet de visualiser les liaisons de connaissances déclarées dans le plan de veille.

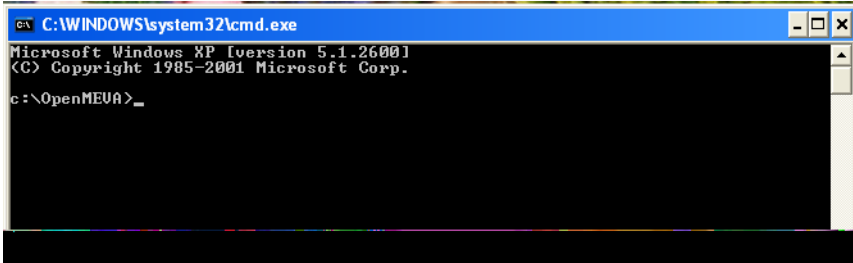
<sup>53</sup> De ce fait pour plus d'information, on se reportera aux documents techniques de l'atelier MEVA consultables au laboratoire S3IS par les doctorants et les étudiants en Master recherche en SIC

<sup>54</sup> Emacs (Editing Macros running on TECO) possède un environnement LISP permettant de changer les variables ou les fonctions facilement.

Voici le mode opératoire de l'interface en mode professionnel :

- 1 Ouvrir OpenMEVA (dans « TotalCommander », sélectionner OpenMEVA)
- 2 Dans le menu sélectionner `commands`
- 3 Sélectionner `run Dos`

Une fenêtre dos s'ouvre (c:\windows\system32\cmd.exe)



```
C:\WINDOWS\system32\cmd.exe
Microsoft Windows XP [version 5.1.2600]
(C) Copyright 1985-2001 Microsoft Corp.
c:\OpenMEVA>_
```

- taper `mmi` (lancement de LISP et de l'environnement programmé de connaissances) puis appuyer sur la touche `enter` pour ouvrir le méta moteur d'indexation

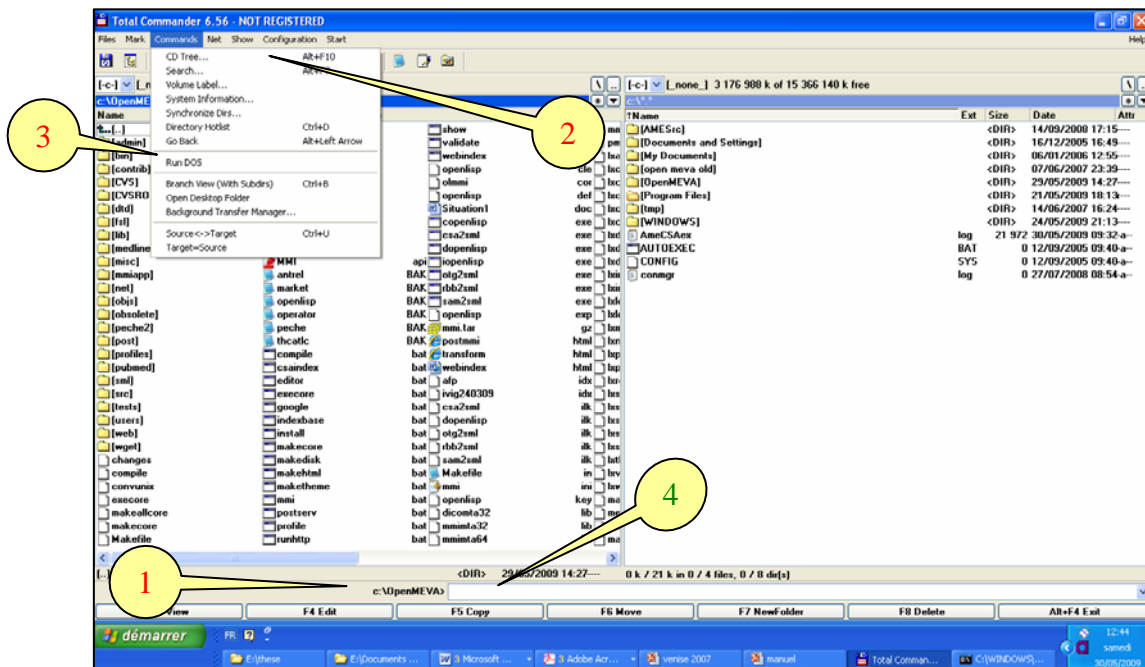
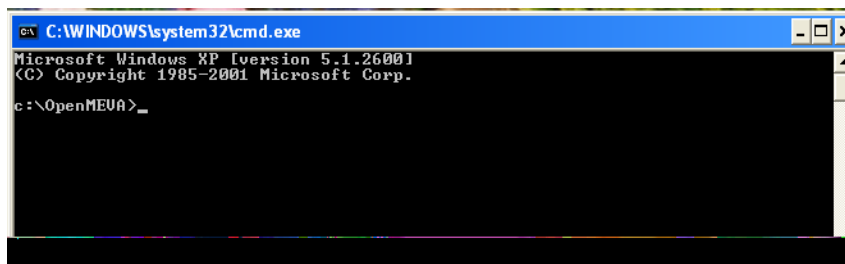


Illustration 9 : Copie d'écran lors de l'utilisation du procédé MEVA

Une autre possibilité est offerte :

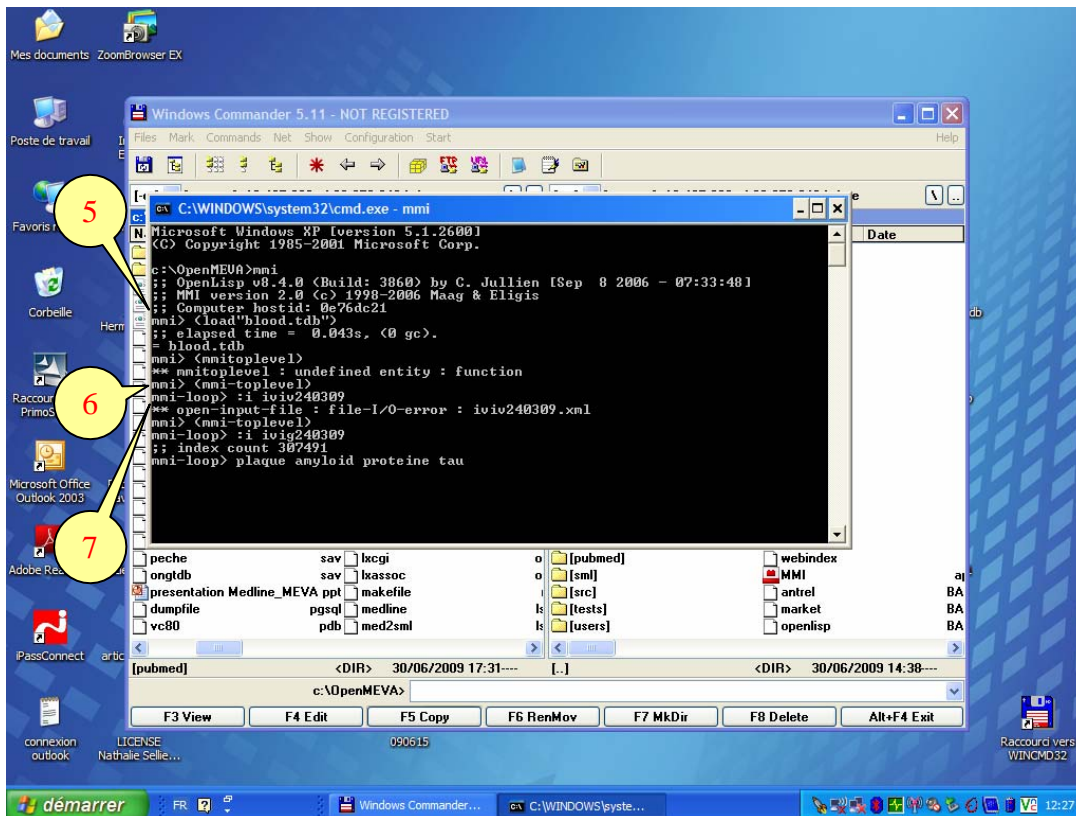
- 1 Ouvrir OpenMEVA (Dans TotalCommander, sélectionner OpenMEVA)
- 2 Dans le menu sélectionner **commands**
- 3 Sélectionner **run Dos**
- 4 taper **mmi** dans le champ de « TOTAL commander » derrière c:\openMEVA, puis touche **enter**



On peut alors travailler en langage OPENLISP pour l'expérimentation du plan de veille.

- 5 chargement du « thésaurus mémoriel » par la fonction « load » suivie du nom du « thésaurus mémoriel » (load "blood.tdb") puis actionner la touche **enter**.

(Dans notre exemple **”blood.tdb”** correspond au fichier « thésaurus mémoriel » contenant la programmation symbolique du plan de veille qui sera prise en compte lors de l’indexation du corpus)



- 6 appeler la fonction **(mmi-toplevel)** puis actionner sur la touche **enter**

On est alors dans une boucle de « macro-fonction » propre à MEVA qui consiste à pouvoir lancer plusieurs actions (indexation, libération des zones fsi, mode « debug » permettant la mise au point du plan de veille, charger la base index correspondant à un corpus déjà indexé, etc.).

- 7 taper **:i ivig240309** puis sur la touche **enter**

Dans l’écran ci-dessus, on remarquera que les trois dernières lignes illustrent le fait qu’on se situe au niveau de cette boucle de macrofonction on lance l’indexation d’un corpus

<mmi-loop> :i ivig240309. Si tout se passe bien le nombre de fsi de la base index après indexation est rendu (ici 307491 fsi)

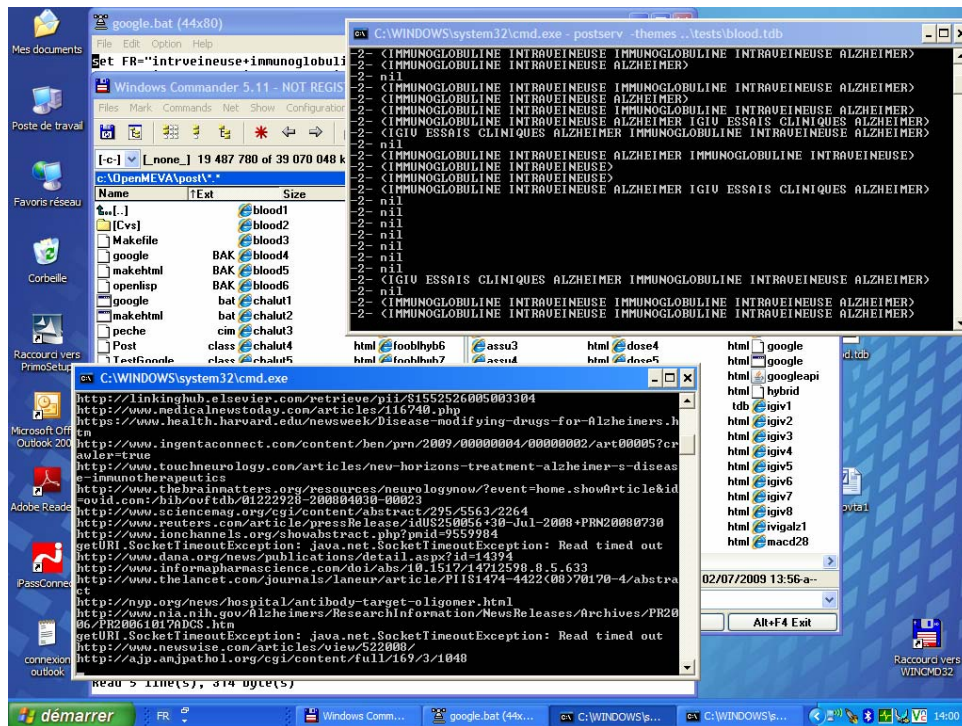
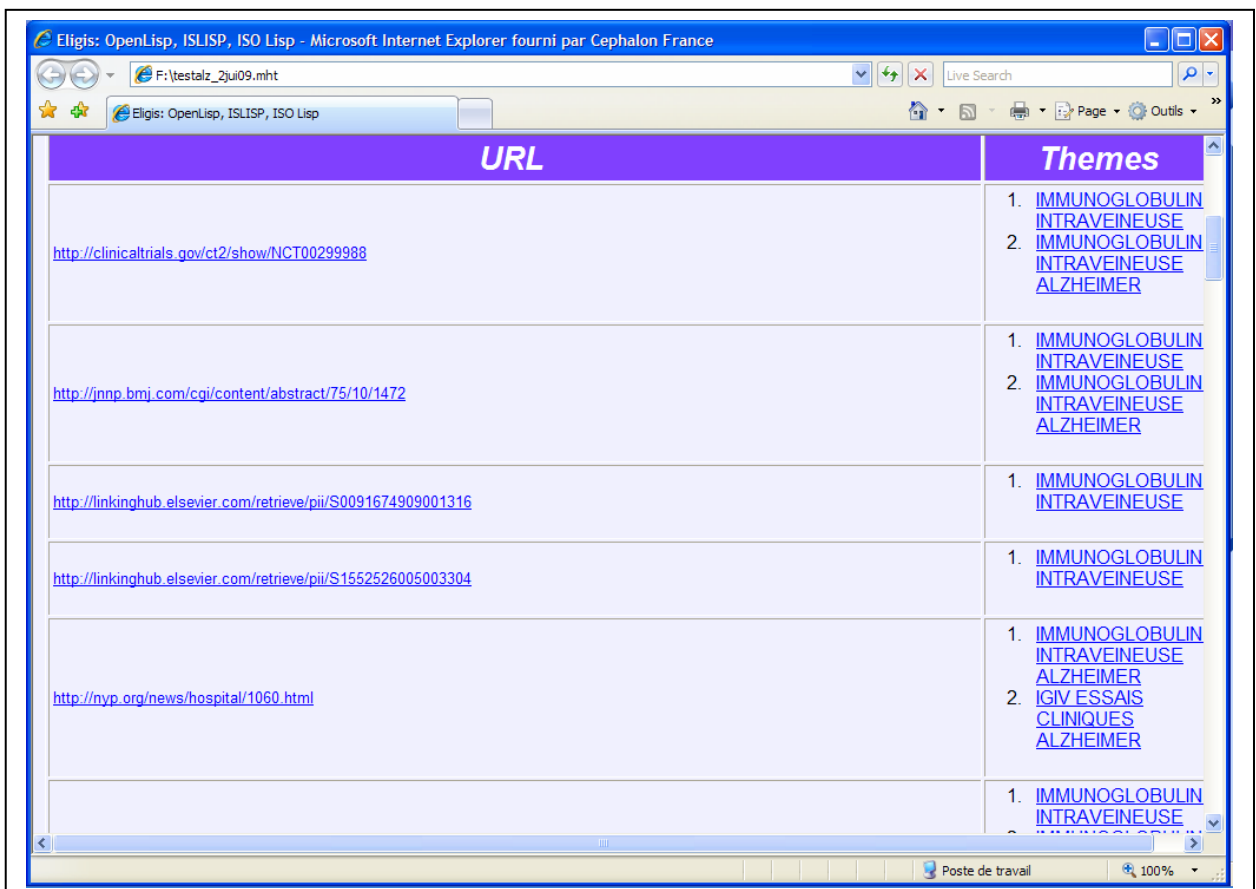


Illustration 10 : Indexation dynamique à partir d'une requête GOOGLE

À titre d'exemple nous montrons également la possibilité d'indexer dynamiquement les pages retournées par une requête GOOGLE. Il y a dans ce cas émulation de type UNIX, deux fenêtres tracent en parallèle l'accès aux sites web et leur identification (fenêtre en bas à gauche) et le résultat de l'indexation en descripteurs mémoriels (en clair) ce qui conduira à générer un fichier résultat sous format HTML retenant les documents pertinents par rapport au plan de veille



**Illustration 11 : Copie d'écrans des résultats suite à une indexation dynamique MEVA après requête sur GOOGLE**



**Illustration 12 : Exemple d'une partie de base index (fsi)  
après indexation par MEVA d'un corpus (intraig.xml, lors des premiers essais)**

```

Page #1, Thu Aug 27 14:50:40 2003 C:/OpenMVA/WinMapp/intraig.idx
00001 : #((bio tis conj sang/ig) |intraig.xml| 190 190)
00002 : #((bio tis conj sang/ig) |intraig.xml| 576 190)
00003 : #((bio tis conj sang/ig mbp/igiv) |intraig.xml| 628 190)
00004 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 2455 2455)
00005 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 2740 2455)
00006 : #((nil |intraig.xml| 2806 2806)
00007 : #((nil |intraig.xml| 3596 2806)
00008 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 3664 2806)
00009 : #((nil |intraig.xml| 5158 5158)
00010 : #((nil |intraig.xml| 5598 5158)
00011 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 5666 5158)
00012 : #((nil |intraig.xml| 7063 7063)
00013 : #((nil |intraig.xml| 7401 7063)
00014 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 7455 7063)
00015 : #((nil |intraig.xml| 8135 8135)
00016 : #((nil |intraig.xml| 8503 8135)
00017 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 8562 8135)
00018 : #((nil |intraig.xml| 10165 10165)
00019 : #((nil |intraig.xml| 10490 10165)
00020 : #((mbp/igiv bio tis conj sang) |intraig.xml| 10549 10165)
00021 : #((nil |intraig.xml| 12204 12204)
00022 : #((nil |intraig.xml| 12561 12204)
00023 : #((mbp/igiv bio tis conj sang/cell) |intraig.xml| 12615 12204)
00024 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 14307 14307)
00025 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 14688 14307)
00026 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 14750 14307)
00027 : #((nil |intraig.xml| 15813 15813)
00028 : #((nil |intraig.xml| 16141 15813)
00029 : #((bio tis conj sang mbp/igiv) |intraig.xml| 16191 15813)
00030 : #((nil |intraig.xml| 16835 16835)
00031 : #((nil |intraig.xml| 17211 16835)
00032 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 17275 16835)
00033 : #((nil |intraig.xml| 17762 17762)
00034 : #((nil |intraig.xml| 18380 17762)
00035 : #((mbp/igiv bio tis conj sang) |intraig.xml| 18436 17762)
00036 : #((nil |intraig.xml| 19384 19384)
00037 : #((nil |intraig.xml| 19791 19384)
00038 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 19849 19384)
00039 : #((nil |intraig.xml| 20760 20760)
00040 : #((nil |intraig.xml| 21138 20760)
00041 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 21205 20760)
00042 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 23382 23382)
00043 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 24010 23382)
00044 : #((mbp/igiv bio tis conj sang/cell) |intraig.xml| 24074 23382)
00045 : #((nil |intraig.xml| 24817 24817)
00046 : #((nil |intraig.xml| 25159 24817)
00047 : #((bio tis conj sang mbp/igiv) |intraig.xml| 25224 24817)
00048 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 26230 26230)
00049 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 26689 26230)
00050 : #((bio tis conj sang/ig mbp/igiv) |intraig.xml| 26749 26230)
00051 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 28016 28016)
00052 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 28390 28016)
00053 : #((bio tis conj sang/ig mbp/igiv) |intraig.xml| 28446 28016)
00054 : #((nil |intraig.xml| 29793 29793)
00055 : #((nil |intraig.xml| 30268 29793)
00056 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 30321 29793)
00057 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 31819 31819)
00058 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 32208 31819)
00059 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 32264 31819)
00060 : #((nil |intraig.xml| 33408 33408)
00061 : #((nil |intraig.xml| 33746 33408)
00062 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 33802 33408)
00063 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 34778 34778)
00064 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 35222 34778)
00065 : #((bio tis conj sang mbp/igiv) |intraig.xml| 35284 34778)
00066 : #((nil |intraig.xml| 36635 36635)
00067 : #((nil |intraig.xml| 37020 36635)
00068 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 37078 36635)
00069 : #((nil |intraig.xml| 38213 38213)
00070 : #((nil |intraig.xml| 38589 38213)
00071 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 38651 38213)
00072 : #((nil |intraig.xml| 39502 39502)
00073 : #((nil |intraig.xml| 39866 39502)
00074 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 39923 39502)
00075 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 41736 41736)
00076 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 42139 41736)
00077 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 42198 41736)
00078 : #((nil |intraig.xml| 42840 42840)
00079 : #((nil |intraig.xml| 43239 42840)
00080 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 43300 42840)
00081 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 43672 43672)
00082 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 43975 43672)
00083 : #((igiv/biopharma act/biopharma/isr/omrix bio tis conj sang mbp/igiv) |intraig.xml| 44033 43)
00084 : #((nil |intraig.xml| 45671 45671)
00085 : #((nil |intraig.xml| 46002 45671)
00086 : #((ag pln med/ctry mbp/igiv/ct) |intraig.xml| 46059 45671)
00087 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 47195 47195)
00088 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 47626 47195)
00089 : #((mbp/igiv) |intraig.xml| 47682 47195)

```



Il est important de noter que la base d'index à l'issue d'une indexation MEVA est totalement indépendante des formes sémiotiques externes construisant le corpus. Que ce corpus soit en français, espagnol, anglais, allemand, chinois, russe, japonais..., la base index sera la même. D'autre part après un reformatage de la base (format XML) et une lexicalisation des fsi, un plan de veille peut être appliqué à la base index (cas notamment d'une recherche en qualité et en pertinence relative à une veille épistémologique).

Pour la mise au point du thésaurus mémoriel on peut dynamiquement entrer en session interprétative (mode interpréteur de LISP) pour évaluer les résultats obtenus après une requête en langage naturel.

- En langage naturel on tape **plaque amyloid proteine tau immunoglobulin**

Et on obtient une fenêtre de type explorer avec les résultats de l'indexation MEVA :

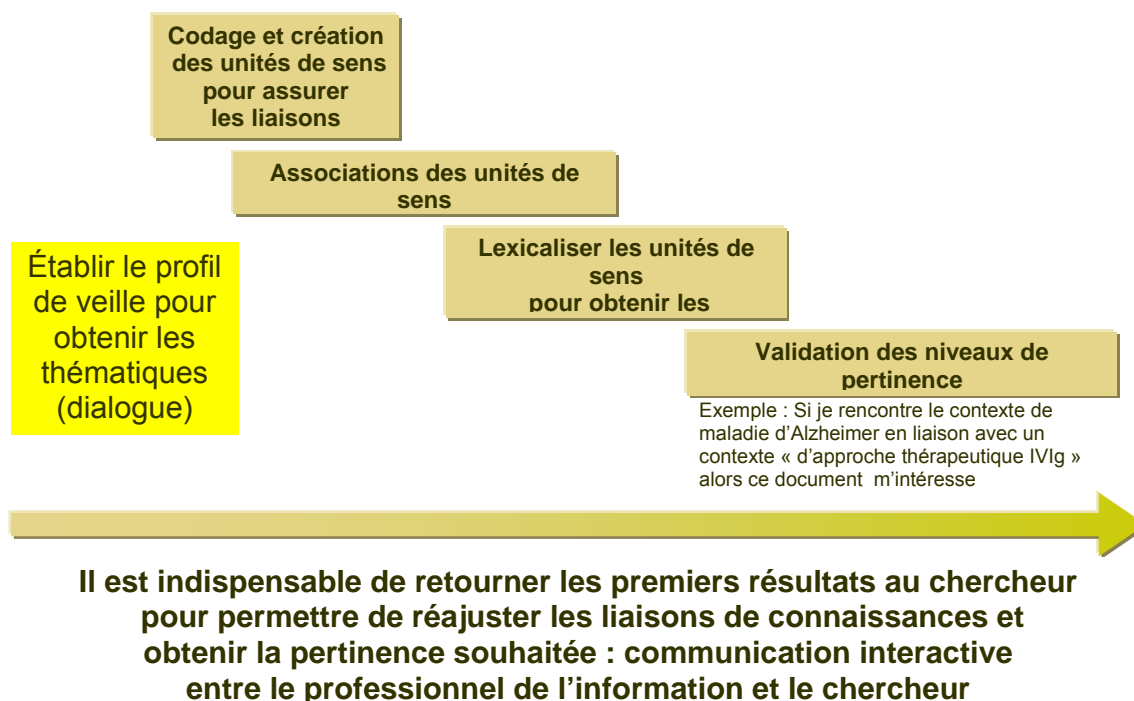
The screenshot shows a web browser window titled "Main PMPL Page - Windows Internet Explorer, provided by Cephalon France". The address bar shows "C:\OpenMEVA\web\index.html". The main content area displays the "PMPL result page" with a search query: "plaque amyloid proteine tau immunoglobulin". The results are listed as follows:

- 001) Comparison of 10% caprylate immunoglobulin
- 002) Use of IGIV in mediated demyelination
- 003) Gamma irradiation of immunoglobulin
- 004) Hypogammaglobulinemia in transplant recipients
- 005) Cost savings from intravenous immunoglobulin manufactured from chromatography/caprylate (IGIV-C) in persons with primary humoral immunodeficiency disorder
- 006) Developing practice guidelines for the administration of intravenous immunoglobulin
- 007) Human immunoglobulin G recognizing fibrinogen-binding surface proteins is protective against both Staphylococcus aureus and Enterococcus faecalis

A command prompt window is overlaid on the page, showing the execution of the 'mml' command in the 'OpenMEVA' environment. The command prompt output shows the loading of the 'blood.tdb' database and the execution of the 'mml' command, resulting in the search results displayed on the page.

#### 4. Résumé de la méthodologie MEVA

- Uniformiser les données (fusion de sources, format XML)
- Classer les réponses en fonction des thématiques de plan de veille (pertinence des liaisons)
- Retour d'expérience des actualisations pour la recherche d'informations utiles (augmenter la pertinence)



## Chapitre III

### Expérimentation sur l'exemple Alzheimer

---

Dans ce chapitre l'expérimentation ne se veut pas comparative au sens quantitatif. MEVA n'est pas une méthode qui peut remplacer un tel outil qu'est le moteur de recherche PubMed. MEVA se veut être un procédé de pré-lecture des résultats extraits de Medline, utile au chercheur par l'apport de son indexation semi-qualitative lors d'une recherche d'information. Le corpus extrait de Medline est en effet réindexer par MEVA selon le plan de veille personnalisé du chercheur. Seules les thématiques qui lui seront utiles seront mises en évidence. Nous avons donc demandé au chercheur son choix sur la pertinence ou non des documents proposés lors d'une requête faite via PubMed, puis lors de l'application de la méthode MEVA sur un corpus extrêmement large de Medline. Afin de démontrer que l'utilisation de MEVA, optimise la recherche d'information du chercheur, nous allons dans un premier temps présenter la base de données Medline suivi par l'interrogation formulée via PubMed.

L'expérience rapporte les résultats obtenus selon les deux méthodologies, et le dernier item traite de la mise en évidence de l'aspect qualitatif de l'indexation MEVA.

## 1. Medline, la base de données

Medline<sup>55</sup> est une base de données incontournable pour l'industrie pharmaceutique tant du point de vue du chercheur que de celui du professionnel de l'information. Le chercheur l'exploite dans le but d'actualiser son sujet, en exprimant sa requête le plus simplement possible par un choix arbitraire de mots-clés. Le professionnel de l'information utilise de préférence toutes les fonctionnalités proposées par le moteur de recherche PubMed<sup>56</sup> pour interroger Medline associant volontiers les mots du thésaurus MeSH<sup>57</sup> à des mots-clés en combinant des opérateurs booléens. Les résultats obtenus dans les deux cas, sont divers en quantité et en pertinence, selon chaque angle de vue.

Le moteur de recherche PubMed est inclus du vaste système de recherche informatisée de la NCBI connu sous le nom Entrez.

La page d'accueil de PubMed (consultable en suivant le lien - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) est composée de l'en-tête, d'une barre noire contenant les accès à d'autres bases de données Entrez, de la fenêtre de saisie pour les termes de recherche, d'une barre des fonctionnalités qui offre des critères supplémentaires de recherche, d'une barre d'outils à gauche comprenant des liens notamment vers « l'aide » (Help) ou d'autres services et ressources intéressantes.

---

<sup>55</sup> Base de données produite par la US National Library of Medicine (NLM) accessible gratuitement sur Internet via Entrez (système de recherche couvrant toutes les bases de la NLM)

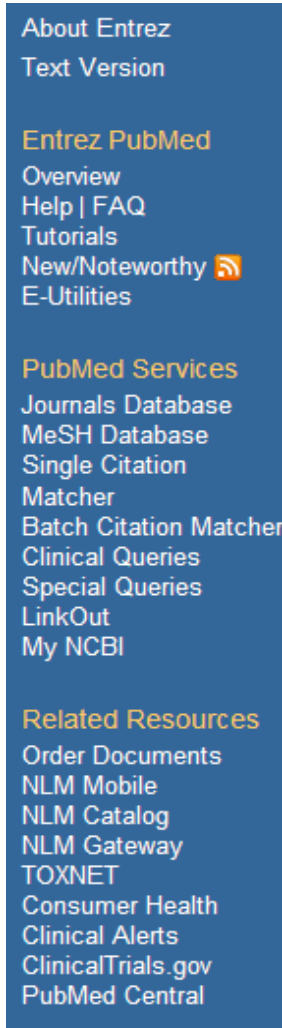
<sup>56</sup> Moteur de recherche donnant accès aux références bibliographiques des articles et résumés contenus dans Medline

<sup>57</sup> MeSH : Medical Subject Headings, liste normalisée de termes utilisés pour indexer les textes de MEDLINE

Illustration 13 : Ecran d'accueil PubMed



Dans sa partie supérieure, la barre de menu décline les différentes bases de données interrogées par l'interface PubMed, Nucleotide, Genome, etc. L'affichage par défaut est l'interface d'interrogation de PubMed. Le champ d'interrogation permet d'entrer les mots-clés de la requête lorsque *Search* est sur PubMed. Le menu déroulant *Search* permet aussi par exemple de rechercher les descripteurs du thésaurus. Toute recherche peut être limitée via la fonction *Limits* en imposant des contraintes sur la requête en termes de date, de type de publication, etc. *Preview/Index* constitue la démarche « pas à pas » qui conduit à l'entrée automatique et raisonnée de l'équation de recherche dans la fenêtre d'interrogation. *History* permet un rappel historique des requêtes avec une possibilité de combiner les recherches. *Clipboard* archive les résultats des différentes requêtes.



- *Text Version* fait le lien vers la version texte de PubMed.
- *Overview* donne une description de PubMed.
- *Help* fait le lien vers les descriptions détaillées de toutes les fonctionnalités et les options de recherche de PubMed, *Tutorials* permet d'accéder aux outils d'aide sous forme de tutoriaux.
- *New/Noteworthy* donne un aperçu des actualités sur PubMed
- *Journals Database* (base de données de revues et périodiques)
- *MeSH Database* (bases de données MeSH) permet de naviguer dans le vocabulaire du thésaurus.
- *Single Citation Matcher* donne accès à un écran de recherche pour interroger par les références (champ titre, auteurs, date, etc.)
- *Batch Citation Matcher* pour envoyer via email les références recherchées.
- *Clinical Queries* pour accéder aux ressources des essais cliniques
- *Special Queries* permet de limiter la recherche selon le domaine d'étude (toxicologie...)
- *LinkOut* est un outil pour insérer un lien hypertexte donnant accès au texte complet de l'article ou aux abonnements sur chaque référence de PubMed.

Les liens sous *Related Ressources* permettent la fourniture de documents par la NLM, d'interroger simultanément plusieurs systèmes de recherches produits par la NLM, de faire le lien vers le site TOXNET de la NLM qui contient un ensemble de bases de données sur la toxicologie, donner accès au site d'information médicale de la NLM pour le grand public, permet de diffuser les communiqués sur les résultats des études, d'accéder aux sites du NIH et de la NLM contenant les dernières informations sur les études en recherche clinique, et enfin d'accéder aux archives numériques de la documentation de NLM.

Pour faire une recherche dans PubMed, il vous suffit d'entrer un terme dans la fenêtre de saisie puis de cliquer sur le bouton *Go*. L'utilisation de la troncature permet d'interroger par les termes qui commencent par une chaîne de caractère donnée. La troncature est représentée par un astérisque (\*). Mais il y a des contraintes telles que : une recherche

restreinte aux 150 premiers mots concernant le terme tronqué ; annulation de la correspondance automatique des termes et de l'explosion automatique des descripteurs MeSH. PubMed utilise la logique booléenne selon les règles de recherche et la syntaxe en lettres majuscules pour les opérateurs AND, OR et NOT. Le traitement s'opère de gauche à droite. D'autre part PubMed traite une étape de recherche en entourant un concept individuel avec des parenthèses. Les termes entre parenthèses seront traités en tant qu'unité et seront ensuite inclus dans l'ensemble de la stratégie.

Les stratégies de recherche peuvent donc s'exprimer de façon plus ou moins compliquée dans le champ d'interrogation.

Une fois la recherche terminée, il existe de nombreuses options pour afficher les résultats :

- *Display* : le menu déroulant donne le choix entre plusieurs formats : summary, brief, abstract, citation et Medline. Sélectionner *abstract* signifie que les résultats seront affichés avec un résumé.
- *Show* : précise le nombre de citations affichées par page. On peut afficher jusqu'à 500 citations par page en cliquant dans le menu déroulant
- *Sort* : avec cette option, les résultats peuvent être triés alphabétiquement par auteur, titre ou date de publication
- *Send to* indique ce que l'on peut faire avec les résultats de recherche : l'impression, la sauvegarde ou encore l'envoi des résultats de la recherche par e-mail.

Les références dans Medline sont classées dans un des trois statuts suivants :

- [PubMed - as supplied by publisher] il s'agit des références directement envoyées électroniquement par les éditeurs. C'est la méthode accélérée d'enregistrement des citations qui seront identifiées par un numéro PubMed Unique Identifier: PMID.

- [PubMed - in process] pour les références des documents en cours d'indexation. Chaque document en cours de traitement a un PMID.
- [PubMed – indexed for MEDLINE] Une fois que les descripteurs MeSH, les types de publication ainsi que d'autres données d'indexation sont ajoutés, les références deviennent des enregistrements Medline complets.

Medline via PubMed est considérée comme la base de données incontournable du domaine biomédical. On constate que la littérature est riche en publications sur les sujets autour du Mesh, des fonctionnalités de Medline, des outils pouvant améliorer les résultats ou aider à l'analyse infométrique des références obtenues.

On retrouve par exemple un article [[HAYNES, 2005](#)] pour optimiser la recherche d'information sur les essais cliniques. Les cliniciens ont quelques difficultés pour atteindre une information qualifiée de « haute qualité » sur les résultats des essais cliniques. Cet article développe l'hypothèse d'une meilleure formulation de la requête, optimisée par des stratégies de recherche. Une autre publication [[JENUWINE, 2004](#)] aborde les deux stratégies de recherche, avec descripteurs du MeSH et celle de mots libres (langage naturel), pour conclure sur une complémentarité des deux.

## ***2. Interrogation sur Medline : PubMed***

Medline est accessible à tous, gratuitement sur Internet via « Entrez », un système de recherche couvrant toutes les bases de la NLM, dont le moteur de recherche PubMed donne accès aux articles et résumés de Medline. Avec PubMed, la recherche d'information se fait très simplement par mots-clés ou de façon avancée en utilisant les mots du thésaurus MeSH associés par des opérateurs booléens avec des restrictions possibles par des filtres et des limites. En plus d'une indexation des métadonnées, les



documents de Medline sont soumis aux « indexeurs », contractuels de la NLM, qui leur attribuent des termes MeSH. Structuré de façon alphabétique et hiérarchique, et organisé en arborescence, le MeSH est constitué de termes majeurs (sujet principal du document) et non majeurs. Tous ces termes peuvent être utilisés pour chercher et récupérer les références bibliographiques via PubMed. D'ailleurs cette nécessité de l'utilisation des termes MeSH pour optimiser la pertinence des résultats des requêtes dans PubMed, est décrite aussi dans la littérature médicale comme l'article de Clarke dans BMJ [[CLARKE, 1997](#)].

Le mode d'interrogation PubMed est aujourd'hui, agrémenté du système ATM (Automatic Term Mapping) qui traduit automatiquement les mots du champ d'interrogation en une requête associant les termes du MeSH. Les utilisateurs peuvent ainsi fouiller MEDLINE d'une façon similaire à une recherche sur un moteur de type Google, tout en préservant une certaine pertinence dans les résultats. La requête en mots-clés devient une équation de recherche plus élaborée associant des mots recherchés dans tous les champs à des mots du MeSH avec des opérateurs booléens comme le décrit la publication de Lu, 2009 [[LU, 2009](#)]. Les auteurs de cette publication émettent cependant un doute sur la correspondance entre la traduction automatique et la requête réelle que l'utilisateur souhaitait formuler.

Les chercheurs sont de plus en plus nombreux à interroger eux-mêmes les ressources d'information dont ils disposent. Ce constat fait par Grefsheim en 2007 [[GREFSHEIM, 2007](#)] est aussi fait par les professionnels de l'information des industries pharmaceutiques présents lors de la dernière conférence Pharma-Bio-Med™. Les chercheurs sollicitent en tête de liste PubMed et Google comme première porte d'accès à l'information, privilégiant ainsi les facteurs de rapidité et de simplicité. S'adaptant à cette mouvance vers l'accès facile, le professionnel de l'information multiplie l'aide qu'il peut apporter aux chercheurs :

accès à Medline via d'autres moteurs de recherche que PubMed, formation à l'interrogation sur PubMed via booléens et MeSH, sauvegarde et alertes, « push » vers les boîtes d'email, sans pour autant être certain qu'il n'y a pas perte d'information utile.

Cependant les mots restent une contrainte pour le chercheur. Comment peut-il résumer en trois ou quatre mots, une requête qui exprimerait son hypothèse de recherche (complexité biologique) à recouper en fonction des expérimentations connues ou émergentes ? Une indexation par les mots peut-elle permettre de répondre au besoin d'actualisation du savoir du chercheur ?

### ***3. L'expérience***

Notre étude porte sur une interrogation de Medline via PubMed. L'interrogation est conduite par le chercheur de façon simple par utilisation de mots-clés qui représentent au mieux sa requête. L'indexation utilisée est alors celle du MeSH, la requête étant traduite automatiquement par le système ATM. Les résultats obtenus sont comparés qualitativement aux résultats obtenus via une indexation personnalisée en connaissances avec MEVA.

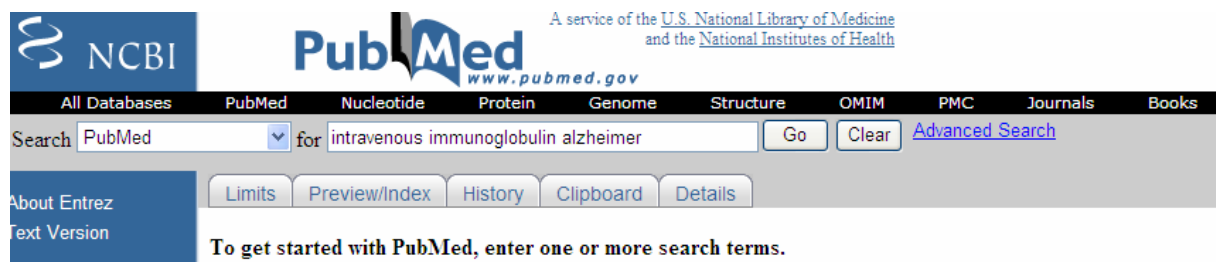
L'hypothèse qui nous concerne sous entend que le chercheur s'intéresse à un traitement possible de la maladie d'Alzheimer par voie intraveineuse ; il s'oriente vers les immunoglobulines, il ne s'intéresse qu'aux documents ajoutés dans Medline depuis les 5 dernières années.

- Situation expérimentée sur Medline via PubMed

Dans le champ d'interrogation de PubMed il tapera les mots-clés anglais :

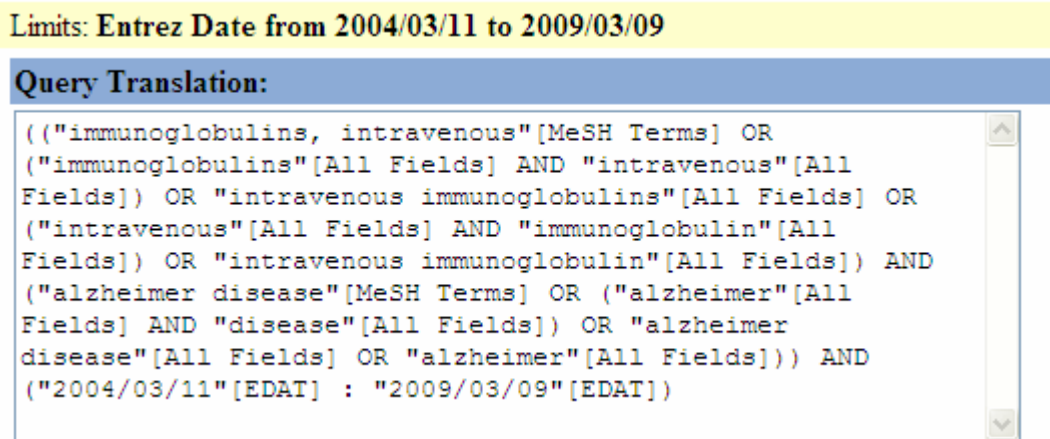
*Intravenous immunoglobulin alzheimer*

En utilisant la fonction « limite » il restreint sa recherche aux cinq dernières années de publication ajoutées dans Medline.



**Illustration 14 : Champ de requête via PubMed**

Avec le système ATM, cette question est automatiquement traduite par PubMed :



**Illustration 15 : Traduction de la requête par le système ATM sur PubMed**

Cette question sera traduite automatiquement par PubMed en requête plus complexe que la requête en mots-clés du chercheur, et utilisera les opérateurs booléens et les descripteurs du MeSH :

("immunoglobulins, intravenous"[MeSHTerms]  
 OR ("immunoglobulins"[AllFields] AND "intravenous"[AllFields])  
 OR "intravenous immunoglobulins"[AllFields]  
 OR ("intravenous"[AllFields] AND "immunoglobulin"[AllFields])  
 OR "intravenous immunoglobulin"[AllFields])  
 AND ("alzheimer disease"[MeSHTerms]  
 OR ("alzheimer"[AllFields] AND "disease"[AllFields])  
 OR "alzheimer disease"[AllFields] OR "alzheimer"[AllFields]))  
 AND ("2004/03/11"[EDat]: "2009/03/09"[EDat])

En quelques secondes, le chercheur obtient 15 références d'articles et 4 « review ». Les résultats sont présentés page 126



Illustration 16 : Fenêtre des résultats obtenus via PubMed

Un professionnel de l'information expérimenté interrogeant Medline à la demande du chercheur, aurait plutôt procédé en utilisant les fonctionnalités avancées proposées par Medline selon plusieurs stratégies possibles. Toutes sont réalisées avec une limite sur la période des cinq dernières années : ("2004/03/11"[EDat]: "2009/03/09"[EDat])

Stratégie 1 : Langage libre pour les deux items, termes du langage naturel, elle correspond à la requête numérotée #25 dans le tableau suivant :

#25	Search <b>#24 and #23</b>	33
#24	Search <b>(alzheimer* or amyloid or protein Tau)</b>	94358
#23	Search <b>(intravenous immunoglobulin* or IVIG)</b>	10560

- on obtient 33 références

Stratégie 2 : Mesh terms pour les deux items, cela correspond à la requête numérotée #29 dans le tableau ci-après

- Donne 12 références

Stratégie 3 : Mesh terms pour IGIV, langage libre pour Alzheimer correspond à la requête numérotée #30

- Donne 25 références

Stratégie 4 : Mesh terms pour Alzheimer, langage libre pour IGIV correspond à la requête numérotée #31

- Donne 13 références

#31	Search #28 AND #23	13
#30	Search #26 AND #24	25
#29	Search #26 AND #28	12
#28	Search ("Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Amyloid beta-Protein"[Mesh])	53019
#26	Search Immunoglobulins, Intravenous[MeSH Terms]	6979
#25	Search #24 and #23	33

La disparité des résultats obtenus est d'ordre quantitative ; lorsque les différentes références sont évaluées par le chercheur, elles sont alors perçues comme décevantes car elles n'apportent pas vraiment de nouvelles connaissances. La requête en descripteurs du MeSH offre seulement 13 références, que l'on retrouve dans la stratégie en langage naturel.

**Tableau 10 : Références obtenues avec la stratégie 2, Mesh termes**

Titre	Références
8-plex quantitation of changes in cerebrospinal fluid protein expression in subjects undergoing intravenous immunoglobulin treatment for Alzheimer's disease.	Proteomics. 2007 Oct;7(20):3651-60.
A retrospective chart review of the tolerability and efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of Alzheimer's disease.	J Am Geriatr Soc. 2008 Apr;56(4):772-4. No abstract available.
Anti-amyloid beta protein antibody passage across the blood-brain barrier in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease: an age-related selective uptake with reversal of learning impairment.	Exp Neurol. 2007 Aug;206(2):248-56. Epub 2007 May 22.
Beta-amyloidbased immunotherapy as a treatment of Alzheimers disease.	Drugs Today (Barc). 2007 May;43(5):333-42. Review.
Human plasma contains cross-reactive Abeta conformer-specific IgG antibodies.	Biochemistry. 2008 Nov 25;47(47):12254-6.

Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy.	Curr Opin Mol Ther. 2007 Feb;9(1):79-85. Review.
Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar amyloid-beta peptide.	J Neurosci Res. 2006 Aug 1;84(2):434-43.
Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1472-4.
Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease.	Lancet Neurol. 2004 Dec;3(12):704. Review. No abstract available.
Intravenous immunoglobulins: a treatment for Alzheimer's disease?	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1374-5. No abstract available.
Natural human antibodies to amyloid beta peptide.	Autoimmun Rev. 2008 Jun;7(6):415-20. Epub 2008 Apr 10. Review.
New Alzheimer's clinical trials to be undertaken by NIA nationwide consortium.	Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2006 Dec-2007 Jan;21(6):460-1. No abstract available.

**Tableau 11 : Références obtenues avec la stratégie 1, termes libres**

Titre	Références
18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease.	Neurobiol Aging. 2009 Nov;30(11):1728-36. Epub 2008 Feb 21.
5th International symposium on IVIG: IVIG in the third millenium, 25-27 September 2003, Interlaken, Switzerland.	Autoimmun Rev. 2004 Mar;3(3):234-41. No abstract available.
8-plex quantitation of changes in cerebrospinal fluid protein expression in subjects undergoing intravenous immunoglobulin treatment for Alzheimer's disease.	Proteomics. 2007 Oct;7(20):3651-60.
A case of biopsy-proven leptomenigeal amyloidosis and intravenous Ig-responsive polyneuropathy associated with the Ala25Thr transthyretin gene mutation.	Amyloid. 2006 Mar;13(1):37-41.
A retrospective chart review of the tolerability and efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of Alzheimer's disease.	J Am Geriatr Soc. 2008 Apr;56(4):772-4. No abstract available.
Anti-amyloid beta protein antibody passage across the blood-brain barrier in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease: an age-related selective uptake with reversal of learning impairment.	Exp Neurol. 2007 Aug;206(2):248-56. Epub 2007 May 22.
Anti-DNA idiotypes: from induction of disease to novel therapeutical approaches.	Immunol Lett. 2005 Aug 15;100(1):73-7. No abstract available.

Beta-amyloidbased immunotherapy as a treatment of Alzheimers disease.	Drugs Today (Barc). 2007 May;43(5):333-42. Review.
Cancer incidence in multiple sclerosis and effects of immunomodulatory treatments.	Breast Cancer Res Treat. 2005 Feb;89(3):265-70. Review.
Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis.	J Neurol. 2004 Sep;251(9):1133-7.
Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old.	Mod Rheumatol. 2008;18(2):119-24. Epub 2008 Mar 4. Review.
Human plasma contains cross-reactive Abeta conformer-specific IgG antibodies.	Biochemistry. 2008 Nov 25;47(47):12254-6.
i.v.IG for autoimmune, fibrosis, and malignant conditions: our experience with 200 patients.	J Clin Immunol. 2004 Mar;24(2):107-14. Review.
Immunization in Alzheimer's disease: naïve hope or realistic clinical potential?	Mol Psychiatry. 2009 Mar;14(3):239-51. Epub 2008 Oct 28. Review.
Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications.	Drugs. 2005;65(11):1493-520. Review.
Inclusion-body myositis: clinical, diagnostic, and pathologic aspects.	Neurology. 2006 Jan 24;66(2 Suppl 1):S20-9. Review.
Inflammatory muscle diseases.	Neurol India. 2008 Jul-Sep;56(3):263-70. Review.
Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy.	Curr Opin Mol Ther. 2007 Feb;9(1):79-85. Review.
Intravenous immunoglobulin and multiple sclerosis.	Clin Rev Allergy Immunol. 2005 Dec;29(3):247-54. Review.
Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar amyloid-beta peptide.	J Neurosci Res. 2006 Aug 1;84(2):434-43.
Intravenous immunoglobulin treatment following the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Arch Neurol. 2004 Oct;61(10):1515-20.
Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1472-4.
Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease.	Lancet Neurol. 2004 Dec;3(12):704. Review. No abstract available.
Intravenous immunoglobulins: a treatment for Alzheimer's disease?	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1374-5. No abstract available.
IVIg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects.	J Neurol. 2008 Jul;255 Suppl 3:12-6. Review.
IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients.	Autoimmunity. 2005 Mar;38(2):123-37. Review.
Monoclonal gammopathy and neuropathy.	Curr Opin Neurol. 2007 Oct;20(5):536-41. Review.
Natural human antibodies to amyloid beta peptide.	Autoimmun Rev. 2008 Jun;7(6):415-20. Epub 2008 Apr 10. Review.
New Alzheimer's clinical trials to be undertaken by NIA nationwide consortium.	Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2006 Dec-2007 Jan;21(6):460-1. No abstract available.



Role of IVIg in autoimmune, neuroinflammatory and neurodegenerative disorders of the central nervous system: present and future prospects.	J Neurol. 2006 Sep;253 Suppl 5:V25-32. Review. Erratum in: J Neurol. 2008 Feb;255(2):308.
Serum opsonization capacity, phagocytosis, and oxidative burst activity in neonatal foals in the intensive care unit.	J Vet Intern Med. 2007 Jul-Aug;21(4):797-805.
The immunotherapy of Alzheimer's disease.	Immun Ageing. 2004 Nov 12;1(1):2.
The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases--2008.	Isr Med Assoc J. 2008 Jan;10(1):13-9. Review. No abstract available.

L'information ainsi rapportée au chercheur n'aura pas attiré son attention sur des nouvelles connaissances en rapport avec sa problématique exprimée.

On s'intéresse à présent, aux 15 références obtenues par le chercheur avec sa requête simple en mots-clés via PubMed :

**Tableau 12 : Liste des titres d'articles obtenus avec PubMed selon la requête**

*Intravenous immunoglobulin alzheimer*

Numéro	Titre de l'article	Référence bibliographique
1	Natural human antibodies to amyloid beta peptide.	Autoimmun Rev. 2008 Jun;7(6):415-20. Epub 2008 Apr 10. Review.
2	Selective contrast enhancement of individual Alzheimer's disease amyloid plaques using a polyamine and Gd-DOTA conjugated antibody fragment against fibrillar Aβ42 for magnetic resonance molecular imaging.	Pharm Res. 2008 Aug;25(8):1861-72. Epub 2008 Apr 29.
3	A retrospective chart review of the tolerability and efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of Alzheimer's disease.	J Am Geriatr Soc. 2008 Apr;56(4):772-4. No abstract available.
4	18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease.	Neurobiol Aging. 2008 Feb 20. [Epub ahead of print]
5	Deglycosylated anti-amyloid beta antibodies reduce microglial phagocytosis and cytokine production while retaining the capacity to induce amyloid beta sequestration.	Eur J Neurosci. 2007 Nov;26(9):2458-68. Epub 2007 Oct 23.
6	8-plex quantitation of changes in cerebrospinal fluid protein expression in subjects undergoing intravenous immunoglobulin treatment for Alzheimer's disease.	Proteomics. 2007 Oct;7(20):3651-60.

7	Beta-amyloidbased immunotherapy as a treatment of Alzheimer's disease.	Drugs Today (Barc). 2007 May;43(5):333-42. Review.
8	In vivo targeting of antibody fragments to the nervous system for Alzheimer's disease immunotherapy and molecular imaging of amyloid plaques.	J Neurochem. 2007 Jul;102(2):420-33.
9	Anti-amyloid beta protein antibody passage across the blood-brain barrier in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease: an age-related selective uptake with reversal of learning impairment.	Exp Neurol. 2007 Aug;206(2):248-56. Epub 2007 May 22.
10	Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy.	Curr Opin Mol Ther. 2007 Feb;9(1):79-85. Review.
11	New Alzheimer's clinical trials to be undertaken by NIA nationwide consortium.	Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2006 Dec-2007 Jan;21(6):460-1. No abstract available.
12	The immunotherapy of Alzheimer's disease.	Immun Ageing. 2004 Nov 12;1(1):2.
13	Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease.	Lancet Neurol. 2004 Dec;3(12):704. Review. No abstract available.
14	Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1472-4.
15	Intravenous immunoglobulins: a treatment for Alzheimer's disease?	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Oct;75(10):1374-5. No abstract available.

Les observations faites sur ces résultats sont présentées à partir de la page 135, avec celles faites lors de l'utilistaion de la méthode MEVA.

- Situation expérimentée via MEVA

Avec le procédé MEVA, nous effectuons une recherche thématique équivalente par rapport à l'hypothèse du chercheur en appliquant un premier filtre personnalisé sur le même corpus extrait de Medline, avec la même limite des 5 dernières années d'articles

ajoutés dans la base Medline. Il s'agit d'une première approche encore assez grossière par rapport aux liaisons fsi.

MEVA a travaillé exhaustivement sur les abstracts et métadonnées de Medline.



Illustration 17 : Fenêtre de résultats obtenus via MEVA

La fenêtre MEVA fait apparaître un total de 118 documents. Certaines références sont en effet démultipliées du fait des champs différents des métadonnées dans Medline pour un même document.

Au total, 83 références différentes sont obtenues.

Après une première vérification, la liste des 83 références contient bien les 15 références trouvées avec Medline.

Elle contient aussi 68 autres références qui ressortent comme répondant à la problématique du chercheur exposée à l'aide du plan de veille établi dans la méthodologie MEVA. Ces 68 références ont été indexées selon la base index construite à partir du plan de veille du chercheur, en fonction des liaisons de connaissances.

**Tableau 13 : Liste des références extraites de Medline via la méthodologie MEVA selon le plan de veille établi**  
(Voir sous-chapitres 3, 4, 5 du chapitre 1 partie II)

*Les références surlignées en bleu sont celles retrouvées via PubMed (requête Intravenous immunoglobulin alzheimer), les autres références sont également présentes dans la base de données Medline, et ont été retrouvées via la méthodologie MEVA*

Numéro	Titre de l'article	Référence bibliographique
1	Intravenous immunoglobulins: a treatment for Alzheimer's disease?	0022-3050 J Neurol Neurosurg
2	Intravenous immunoglobulins for Alzheimer's disease.	1474-4422 Lancet Neurol
3	Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy.	1468-330X J Neurol Neurosurg
4	Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar amyloid-beta peptide.	0360-4012 J Neurosci Res
5	Role of IVIg in autoimmune, neuroinflammatory and neurodegenerative disorders of the central nervous system: present and future prospects.	0340-5354 J Neurol
6	New Alzheimer's clinical trials to be undertaken by NIA nationwide consortium.	1533-3175 Am J Alzheimers Dis
7	Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy.	1545-5017 Pediatr
8	Anti-amyloid beta protein antibody passage across the blood-brain barrier in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease: an age-related selective uptake with reversal of learning impairment.	0014-4886 Exp Neurol Aging
9	In vivo targeting of antibody fragments to the nervous system for Alzheimer's disease immunotherapy and molecular imaging of amyloid plaques.	0022-3042 J Neurochem

10	8-plex quantitation of changes in cerebrospinal fluid protein expression in subjects undergoing intravenous immunoglobulin treatment for Alzheimer's disease.	1615-9853 Proteomics
11	Deglycosylated anti-amyloid beta antibodies reduce microglial phagocytosis and cytokine production while retaining the capacity to induce amyloid beta sequestration.	0953-816X Eur J Neurosci
12	A retrospective chart review of the tolerability and efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of Alzheimer's disease.	1532-5415 J Am Geriatr Soc Aged
13	The immunotherapy of Alzheimer's disease.	1742-4933 Immun Ageing
14	Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications.	0012-6667 Drugs
15	Intrabody applications in neurological disorders: progress and future prospects.	1525-0016 Mol Ther
16	Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease.	1568-007X Curr Drug Targets
17	Evidence that immunoglobulin-positive neurons in Alzheimer's disease are dying via the classical antibody-dependent complement pathway.	1533-3175 Am J Alzheimers Dis
18	Dense-core plaques in Tg2576 and PSAPP mouse models of Alzheimer's disease are centered on vessel walls.	0002-9440 Am J Pathol
19	Identification of aldolase as a target antigen in Alzheimer's disease.	0022-1767 J Immunol
20	Are advanced glycation end-products specific biomarkers for Alzheimer's disease?	0885-6230 Int J Geriatr
21	Induction of anti-inflammatory immune response by an adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6: toward safer and effective vaccines against Alzheimer's disease.	0006-291X Biochem Biophys Res
22	Deglycosylation of anti-beta amyloid antibodies inhibits microglia activation in BV-2 cellular model.	1533-3175 Am J Alzheimers Dis
23	Elevated levels of neural recognition molecule L1 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease and other dementia syndromes.	0197-4580 Neurobiol

24	Effects of epitopes combination and adjuvants on immune responses to anti-Alzheimer disease DNA vaccines in mice.	0893-0341 Alzheimer Dis Assoc Disord
25	Immunotherapy of Alzheimer's disease (AD): from murine models to anti-amyloid beta (Abeta) human monoclonal antibodies.	1568-9972 Autoimmun Rev
26	IgG-assisted age-dependent clearance of Alzheimer's amyloid beta peptide by the blood-brain barrier neonatal Fc receptor.	1529-2401 J Neurosci
27	Immunization with fibrillar Abeta(1-42) in young and aged canines: Antibody generation and characteristics, and effects on CSF and brain Abeta.	0264-410X Vaccine Adjuvants
28	Cognitive deterioration in Alzheimer's disease is accompanied by increase of plasma neopterin.	0022-3956 J Psychiatr Res
29	Amelioration of amyloid load by anti-Abeta single-chain antibody in Alzheimer mouse model.	0006-291X Biochem Biophys Res
30	Novel approaches for immunotherapeutic intervention in Alzheimer's disease.	0197-0186 Neurochem Int
31	Anti-Abeta single-chain antibody delivery via adeno-associated virus for treatment of Alzheimer's disease.	0969-9961 Neurobiol Dis
32	Virus and virus-like particle-based immunogens for Alzheimer's disease induce antibody responses against amyloid-beta without concomitant T cell responses.	0264-410X Vaccine
33	Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target.	0929-8673 Curr Med Chem
34	Mechanisms of A beta plaque clearance following passive A beta immunization.	1660-2854 Neurodegener Dis
35	Editorial: cytokine inhibition for treatment of Alzheimer's disease.	1531-0132 MedGenMed
36	Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links.	0306-9877 Med Hypotheses
37	Cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies patients enhances alpha-synuclein fibril formation in vitro.	0014-4886 Exp Neurol Aged

38	Preparation, crystallization and preliminary X-ray analysis of the Fab fragment of monoclonal antibody MN423, revealing the structural aspects of Alzheimer's paired helical filaments.	0929-8665 Protein Pept Lett
39	Intracranial adeno-associated virus-mediated delivery of anti-pan amyloid beta, amyloid beta40, and amyloid beta42 single-chain variable fragments attenuates plaque pathology in amyloid precursor protein mice.	1529-2401 J Neurosci
40	Nasal inoculation of an adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6 upregulates IL-10 expression and reduces amyloid load in a Mo/Hu APPswe PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease.	1099-498X J Gene Med
41	Transcutaneous beta-amyloid immunization reduces cerebral beta-amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage.	0027-8424 Proc Natl Acad Sci
42	Immune complexes of auto-antibodies against A beta 1-42 peptides patrol cerebrospinal fluid of non-Alzheimer's patients.	1359-4184 Mol Psychiatry
43	Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy.	1464-8431 Curr Opin Mol Ther
44	Absence of beta-amyloid deposits after immunization in Alzheimer disease with Lewy body dementia.	0003-9942 Arch Neurol Aged
45	Internalized antibodies to the Abeta domain of APP reduce neuronal Abeta and protect against synaptic alterations.	0021-9258 J Biol Chem
46	Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice.	0027-8424 Proc Natl Acad Sci
47	Abeta42 gene vaccine prevents Abeta42 deposition in brain of double transgenic mice.	0022-510X J Neurol Sci
48	Effects of chronic stress and interleukin-10 gene polymorphisms on antibody response to tetanus vaccine in family caregivers of patients with Alzheimer's disease.	1534-7796 Psychosom Med Aged
49	Antibody-mediated immunotherapy for Alzheimer's disease.	1472-4472 Curr Opin Investig Drugs
50	Reduced serum level of antibodies against amyloid beta peptide is associated with aging in Tg2576 mice.	0006-291X Biochem Biophys Res
51	Enhancing Th2 immune responses against amyloid protein by a DNA prime-adenovirus boost regimen for Alzheimer's disease.	0165-2478 Immunol Lett

52	Beta-amyloidbased immunotherapy as a treatment of Alzheimers disease.	1699-3993 Drugs Today
53	Redox-reactive autoantibodies in cerebrospinal fluids.	0077-8923 Ann N Y Acad Sci
54	Could serum antibody to poly(ADP-ribose) and/or histone H1 be marker for senile dementia of Alzheimer type?	0077-8923 Ann N Y Acad Sci
55	Immunogenicity and therapeutic efficacy of phage-displayed beta-amyloid epitopes.	0161-5890 Mol Immunol
56	Novel Abeta immunogens: is shorter better?	1567-2050 Curr Alzheimer Res
57	Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography.	1529-2401 J Neurosci Age Factors
58	CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology.	0014-4800 Exp Mol Pathol
59	CD40L disruption enhances Abeta vaccine-mediated reduction of cerebral amyloidosis while minimizing cerebral amyloid angiopathy and inflammation.	0969-9961 Neurobiol Dis
60	Increased neurogenesis in young transgenic mice overexpressing human APP(Sw, Ind).	1387-2877 J Alzheimers Dis
61	X-ray structure of the PHF core C-terminus: insight into the folding of the intrinsically disordered protein tau in Alzheimer's disease.	0014-5793 FEBS Lett
62	Involvement of endoplasmic reticulum stress in the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil.	0306-4522 Neuroscience
63	Autoantibody-catalyzed hydrolysis of amyloid beta peptide.	0021-9258 J Biol Chem
64	Limited clearance of pre-existing amyloid plaques after intracerebral injection of Abeta antibodies in two mouse models of Alzheimer disease.	0022-3069 J Neuropathol Exp Neurol
65	Cerebrospinal fluid/serum IgG index is correlated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease.	1421-9824 Dement Geriatr Cogn Disord



66	Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD.	1529-2401 J Neurosci
67	Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration.	1742-2094 J Neuroinflammation
68	Perispinal etanercept: potential as an Alzheimer therapeutic.	1742-2094 J Neuroinflammation
69	Perispinal etanercept for treatment of Alzheimer's disease.	1567-2050 Curr Alzheimer Res
70	Successful adjuvant-free vaccination of BALB/c mice with mutated amyloid beta peptides.	1471-2202 BMC Neurosci
71	18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease.	1558-1497 Neurobiol Aging
72	Peripherally Administered Human Umbilical Cord Blood Cells Reduce Parenchymal and Vascular beta-Amyloid Deposits in Alzheimer Mice.	1547-3287 Stem Cells Dev
73	Assay to screen for molecules that associate with Alzheimer's related beta-amyloid fibrils.	1520-6882 Anal Chem
74	Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease.	1742-2094 J Neuroinflammation
75	[Endproducts and receptor of advanced glycation and lipoxidation (AGE, ALE, RAGE) and chronic diseases - a food perspective.]	0030-6002 Orv Hetil
76	Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the Fab fragment of WO2, an antibody specific for the Abeta peptides associated with Alzheimer's disease.	1744-3091 Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst
77	Catalytic antibodies to amyloid beta peptide in defense against Alzheimer disease.	1568-9972 Autoimmun Rev
78	Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease.	0022-3050 J Neurol Neurosurg
79	Hughes syndrome (the antiphospholipid syndrome): 25 years old.	1439-7595 Mod Rheumatol Abortion

80	Selective contrast enhancement of individual Alzheimer's disease amyloid plaques using a polyamine and Gd-DOTA conjugated antibody fragment against fibrillar Abeta42 for magnetic resonance molecular imaging.	0724-8741 Pharm Res
81	Natural human antibodies to amyloid beta peptide.	1568-9972 Autoimmun Rev
82	IVIg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects.	0340-5354 J Neurol
83	Immunization in Alzheimer's disease: naïve hope or realistic clinical potential?	1476-5578 Mol Psychiatry

Cette liste accompagnée des résumés disponibles [ANNEXE 7] est proposée au chercheur pour qu'il évalue la pertinence de chaque publication qu'elle contient. Selon son point de vue, les références sont classées de très pertinentes à très peu pertinentes.

Son jugement dépend d'un processus cognitif. Le document sera dit pertinent s'il contribue à satisfaire un certain niveau de connaissance en réponse à une recherche d'information spécifique.

#### **4. Mise en évidence de l'aspect qualitatif**

Première constatation :

Au total 68 références trouvées via la méthodologie MEVA, sont présentes dans Medline mais ne sont pas récupérées par la requête posée par le chercheur via PubMed.

Si on fait le décompte du nombre de fois où chacun, tous puis aucun des mots-clés utilisés pour la requête faite via PubMed apparaissent dans le titre, on obtient un tableau récapitulatif suivant les deux situations expérimentées :

Tableau 14 : Nombre de titres contenant les mots-clés alzheimer, intraveineux et immunoglobuline

		situation PubMed total 15 titres		Situation MEVA total 83 titres	
Mots-clés rencontrés dans le titre de l'article	alzheimer	13	87 %	49	59 %
	intraveineux	7	40 %	7	8 %
	immunoglobuline	7	47 %	9	11 %
	Les 3 dans le même titre	7	40 %	5	6 %
	Aucun de ces 3 mots-clés	2	0	32	39 %

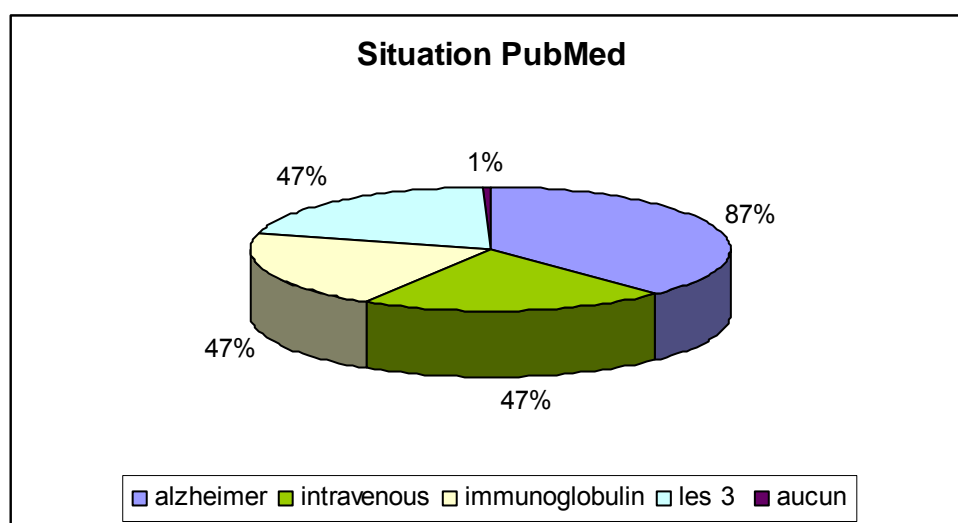


Illustration 18 : Proportion des titres représentatifs contenant les mots-clés dans la situation PubMed

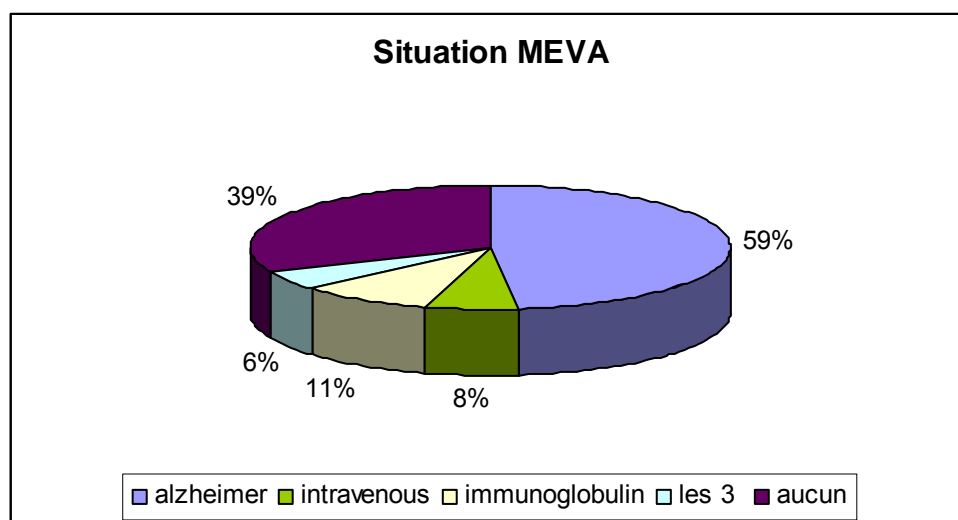


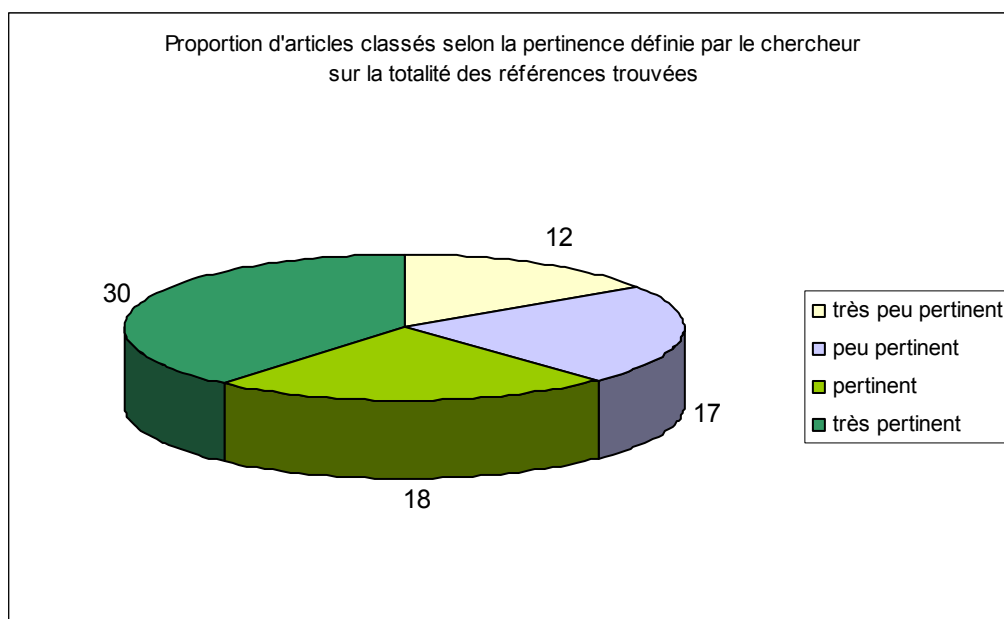
Illustration 19 : Proportion des titres représentatifs contenant les mots-clés dans la situation MEVA

On observe que dans la situation PubMed, pratiquement tous les titres retrouvés contiennent au moins un mot-clé de la requête, alors que dans la situation MEVA presque 40 % des titres ne contiennent aucun des mots-clés suivants : alzheimer, immunoglobulin, ou intravenous. L'indexation MEVA est indépendante des mots-clés ou des métadonnées.

Le chercheur expose son point de vue sur 83 références obtenues par rapport à son attente en termes de pertinence. Il utilise les titres des articles et les résumés disponibles (les références dont les résumés ne sont pas disponibles ne sont pas prises en compte, 6 en tout). Il attribut à chacun un critère selon sa propre échelle dégressive « très pertinent », « pertinent », « peu pertinent » et « très peu pertinent ».

Globalement sur les 77 résumés, 48 sont classés entre « pertinents » et « très pertinents », soit une proportion importante par rapport au nombre total de résumés, 62 %.

Plus de 60% des références trouvées via MEVA, sont qualitativement représentatives de la recherche thématique initiée par notre chercheur.

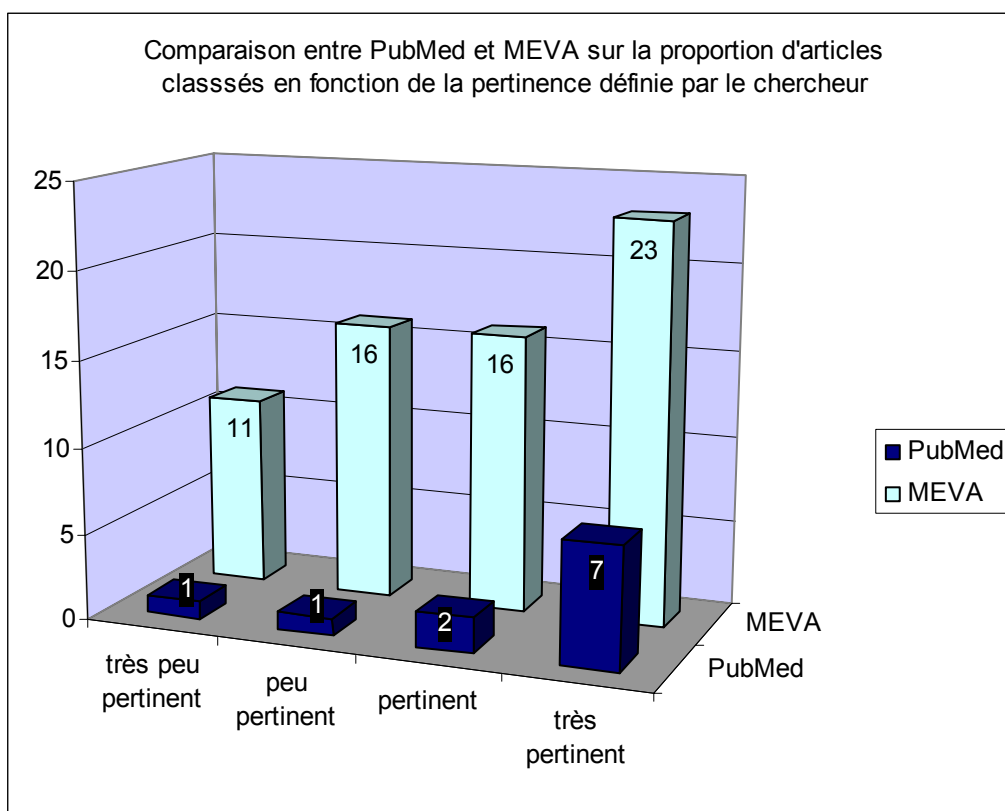


**Illustration 20 : Proportions d'articles en fonction de la pertinence déclarée par le chercheur**

Articles	nombre total	nombre PubMed	nombre Meva
très peu pertinent	12	1	11
peu pertinent	17	1	16
pertinent	18	2	16
très pertinent	30	7	23

**Tableau 15 : Récapitulatif des nombres d'articles affectés de la valeur de pertinence définie par le chercheur**

L'aspect qualitatif d'une réponse donnée à une requête est toujours en rapport avec l'angle de vue du demandeur. Le procédé MEVA est qualitatif, il prend en compte les angles de vue du chercheur, et redonne uniquement les documents indexés suivant des descripteurs implicites. MEVA est qualitatif par rapport au jugement, et ouvre à un retour d'expérience de cette recherche thématique.



**Illustration 21 : Nombre d'articles classés en fonction de la pertinence dans le cas PubMed et dans la méthode MEVA**

La mise en évidence de références obtenues via MEVA montre tout d'abord la force d'une indexation en connaissance, permettant de mettre en avant des documents qui ne répondent pas ou peu à une indexation en mots.

39 références classées pertinentes à très pertinentes par le chercheur, ont été retrouvées via MEVA. Seulement 9 références apparaissent dans cette même catégorie via PubMed.

MEVA n'est pas un procédé exhaustif, son intérêt n'est pas seulement qualitatif mais probablement aussi quantitatif dans ce cas précis adapté à une recherche d'information sur Medline.

Plusieurs exemples différents en rapport avec des besoins d'autres chercheurs seraient nécessaires à notre démonstration.

Le procédé MEVA peut être ajusté aux nouvelles thématiques du chercheur, et ainsi permettre de nouvelles associations de connaissances.

Cette méthodologie d'indexation est reproductible et actualisable à différents moments permettant un suivi et une actualisation des connaissances. Ainsi, elle est assimilable à une veille scientifique. Bien évidemment, elle s'adapte sur d'autres bases de données structurées.

Le plan de veille du chercheur est ainsi optimisé.

## Conclusion

---

L'aspect qualitatif d'une réponse donnée à une requête est toujours en rapport avec l'angle de vue du demandeur. Le procédé MEVA est qualitatif, il prend en compte les angles de vue du chercheur, et redonne uniquement les documents indexés suivant des descripteurs implicites. MEVA est qualitatif par rapport au jugement, et ouvre à un retour d'expérience de cette recherche thématique.

Même si MEVA n'est pas un procédé exhaustif, son intérêt n'est pas seulement qualitatif mais aussi quantitatif dans ce cas précis adapté à une recherche d'information sur Medline.

Plusieurs exemples différents en rapport avec des besoins d'autres chercheurs seraient nécessaires à notre démonstration. Le procédé MEVA peut être ajusté aux nouvelles thématiques du chercheur, et ainsi permettre de nouvelles associations de connaissances. L'opération est reproductible et reconductible à différents moments permettant ainsi un suivi et une actualisation des connaissances, elle est assimilable à une veille scientifique. Elle est répétable sur d'autres bases de données structurées.

Le plan de veille du chercheur est ainsi optimisé.

On peut imaginer y ajouter des outils bibliométriques facilitant l'analyse des résultats.

Une interaction entre chercheur et professionnel de l'information est créée. Elle permet de libérer le chercheur des contraintes d'actualisation de ses connaissances, tout en impliquant le professionnel de l'information en tant que « information scientist » : il devient cogniticien.

Avec la méthodologie MEVA, nous espérons nous engager sur une analyse qualitative ; une nouveauté par rapport à l'indexation en mots-clés.

Ce qui va différencier les plans de veille en dehors de leurs contenus est de l'ordre de la bibliométrie. Les essais déjà réalisés par une interrogation avec MATHEO, pourraient être généralisés, nous menant ainsi vers le sens de ces bases index.

Les évolutions possibles sont déjà à l'étude, les perspectives offertes par MEVA sont multiples dans le domaine biomédical. Les bases de données bibliographiques telles que par exemple ScienceDirect et Embase sont déjà les cibles de prochaines expérimentations.

MEVA a déjà fait ses preuves sur Medline, cette méthodologie d'indexation qualitative peut aussi s'appliquer sur GOOGLE (plusieurs tests probant déjà effectués). Toutes ces expérimentations nécessiteraient un financement et/ou un partenariat auprès des éditeurs intéressés.

D'autre part la nouvelle relation pouvant naître entre les chercheurs et les professionnels de l'information avec l'apport de la méthodologie MEVA, est indispensable pour la survie du documentaliste au sein des entreprises du médicament pour les futures années.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [AISEN, 2009] - P. AISEN, *Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward*.  
Alzheimer's Research & Therapy, 2009, vol. 1, n°2. Consultable sur <http://alzres.com/content/1/1/2>  
(consulté le 10/08/2009)
- [ALBRIGHT, 2000] - T. D. ALBRIGHT et al. *Neural Science: Review A Century of Progress and the Mysteries that Remain*. Cell, Vol. 100 / Neuron Vol. 25, S1–S55, 2000
- [ANDERSON, 2001] - J. D. Anderson, J. Pérez-Carballo, *The nature of indexing: how humans and machines analyze messages and texts for retrieval. Part I: Research, and the nature of human indexing*
- [ANSERMET, 2004] - F. ANSERMET, P. MAGISTRETTI, *A Chacun son Cerveau : Plasticité Neuronale et Inconscient*. Editions Odile Jacob, 2004.
- [ARONSON, 2004] - A. ARAONSON et al. , *The NLM indexing initiative's medical text indexer*.  
Stud. Health Technol. Inform., 2004, vol. 107 n°1 p. 268-272.
- [BARBARA, 2007] - JG. BARBARA et al. *Maladie d'Alzheimer*. La Lettre des Neurosciences.  
Octobre 2007, n°33, p. 7-14.
- [BAEZA-YATES, 1999] - R. BAEZA-YATES, B. RIBEIRO-NETO, *Modern Information Retrieval*.  
ACM Press, Addison-Wesley, New York, 1999.
- [BERTRAND, 1995] - A. BERTRAND, J-M. CELLIER, *Psychological approach to indexing : effects of the operator's expertise upon indexing behaviour*. Journal of Information Science, 1995, vol. 21 n°6 p. 459-472.
- [BIHAULT, 2007] - F. BILHAUT, *Analyse thématique automatique fondée sur la notion d'univers de discours*, Discours 1, 2007 consultable sur <http://discours.revues.org/index101.html> (consulté le 27/01/2009)
- [CACALY, 2004] - S. CACALY et al. *Dictionnaire de l'information*. 2<sup>ème</sup> Edition, Armand Colin, Paris 2004.

[CHAMPAVERE, 2009] - J. CHAMPAVERE, *De la représentation des connaissances au Web sémantique*, 2009 consultable sur <http://www.grappa.univ-lille3.fr/~champavere/Enseignement/0809/I3miashs/ia/rc-ws.pdf>

[CLARKE, 1997] - M. CLARKE, L. GREAVES, S. JAMES, *MeSH terms must be used in Medline searches*, BMJ 1997, vol. 314, p. 1203

[DEERWESTER, 1990] - S. DEERWESTER et al., *Indexing by latent semantic analysis*. Journal of American Society of Information Sciences, 1990, vol. 41 n°6, p. 391-407.

[EDELMAN, 1992] - G. EDELMAN, *Biologie de la conscience*. Editions Odile Jacob, Paris, 1992.

[FARROW, 1991] - J. F. FARROW, *A cognitive process model of document indexing*. Journal of documentation, 1991, vol. 47 n°2 p. 149-166.

[FROCHOT, 2006] - D. FROCHOT, *Qu'est-ce que la veille ? Les Infostratégies* publication électronique disponible sur <http://www.les-infostrategies.com> (consulté le 28/06/09)

[GOLSE, 1999] - B. GOLSE, *L'intersubjectivité*. Le Carnet Psy, 1999. Disponible sur <http://www.carnetpsy.com/Archives/Recherches/Items/p41.htm> (consulté le 15 juin 06)

[GREFSHEIM, 2007] - S. F. GREFSHEIM, J. A. RANKIN, *Information needs and information seeking in a biomedical research setting: a study of scientists and science administrators*. Journal of the Medical Library Association, 2007, vol. 95, n°4, p. 426-434.

[GUENEC, 2009] - N. GUENEC, *Méthodologies pour la création de connaissances élaborées relatives au marché chinois dans une démarche d'Intelligence Economique ; application dans le domaine des biotechnologies agricoles*. Thèse soutenue le 02/07/2009 à l'Université Paris-Est Marne la Vallée.

[HARRATHI, 2006] -R. HARRATHI, S. CALABRETTO, *Un modèle de qualité de l'information*. Présentation faite à EGC'2006, Lille, 17-20 janvier 2006.

[HAYNES, 2009] - R. B. HAYNES et al. *Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment form Medline: analytical survey*, BMJ, 2005 consultable sur <http://bmj.com/cgi/content/full/330/7501/1179#BIBL>

[JOHNSON, 2009] - C. JOHNSON, B. GREEN, *Submitting manuscripts to biomedical journals: common errors and helpful solutions*. Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics, 2009 vol.32 n°1, p. 1-12.

[JENUWINE, 2004] - E. S. JENUWINE, J. A. FLOYD, *Comparison of medical subject headings and text-word searches in MEDLINE to retrieve studies on sleep in healthy individuals*, Journal of the Medical Library Association, 2004, vol. 92 n°3, p. 349-353.

[KRUMEICH, 2005] - C. KRUMEICH, Cours de Master 2, *Ingénierie de l'Information, de la Décision et de la Connaissance Spécialité : Information élaborée, option analyse de l'information et systèmes de veilles*, 2005

[KRUMEICH, 2009] - C. KRUMEICH, *Indexation Interprétative Thématique : Principe de réalisation d'un Profil de Veille, Procédé MEVA* présentation faite au Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) dans le cadre d'une formation interne, 2009, Les Ulis 91958 Courtabœuf, France

[LEDERER, 1994] - M. LEDERER, *La traduction aujourd'hui*. Editions Hachette, Paris, 1994 p. 27

[LOURENÇO, 2009] - F. C. LOURENÇO et al. *Netrin-1 interacts with amyloid precursor protein and regulates amyloid- $\beta$  production*. Cell Death and Differentiation, 2009, advance online publication 16/01/09.

[LU, 2009] [3] - Z. LU, W. KIM, W. J. WILBUR, *Evaluation of query expansion using MeSH in PubMed*, Info Retrieval, 2009, Vol. 12 p. 69

[MARKEY, 2007] - K. MARKEY, *Twenty-Five Years of End-User Searching, Part 2: Future Research Direction*, Journal of the American society for information science and technology, 2007, vol. 58 n°8, p.1123-1130.

[McMURDO, 1995] - G. McMURDO, *How the Internet was indexed*, Journal of Information Science, 1995 vol. 21 (6) p. 479.

[NEVEOL, 2009] - A. NEVEOL et al. *A recent advance in the automatic indexing of the biomedical literature*. Journal of Biomedical Informatics, 2009, vol.42 p. 814-823.

[NEVILLE, 1998] - H. J. NEVILLE, D. BALAVIER, D. CORINA et al. *Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: Biological constraints and effect of experience*, Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998, vol. 95 p. 922-229

[NICOLELIS, 2007] - M. NICOLELIS, S. RIBEIRO, *Le langage du cerveau*, Pour la Science, 2007, n°352, p. 48-54.

[PEDAUQUE, 2003] - R.T. PEDAUQUE, *Document : forme, signe et médium, les reformulations du numérique* publication collective consultable sur <http://archivesic.ccsd.cnrs.fr/docs/00/06/21/99/HTML/index.html> (consulté le 15/04/2009)

[RAK, 2007] - R. RAK, LA. KURGAN, M. REFORMAT, multilabel associative classification categorization of Medline articles into MeSH keywords. IEEE Eng. Med. Biol. Mag., 2007 vol. 26 n°2, p. 47-55.

[RICOEUR, 1995] - P. RICOEUR, *De l'interprétation*. Seuil, Paris, collection Points Essais, 1995.

[ROBINSON, 2006] – R. ROBINSON, J. RAMONET (traducteur). *Pourquoi la tartine tombe toujours du côté beurre. La loi de Murphy expliquée à tous*. DUNOD, Paris, 2006.

[SCARBONCHI, 2006] - E. SCARBONCHI, *L'analyse statistique pour la création de Banque d'Information Elaborées (BIE), Application au travers d'une plateforme de veille dans le domaine de la médecine régénératrice*. Thèse soutenue le 17/11/2006 à l'Université de Marne-la-Vallée.

[SELESKOVITCH, 1975] - D. SELESKOVITCH, *Langage, langues et mémoire. Etude de la prise de notes en interprétation consécutive*. Cahiers Champollion, Lettres Modernes, Minard, Paris, 1975.

[SELLIER, 2008] - N. SELLIER, S. SAVINA, C. KRUMEICH, *Optimize survey and watch information providing a single online access point to high valuable and relevant scientific information*. Pharma-Bio-Med™, 2008, Dubrovnik, Croatie. Disponible sur <http://www.pharmabiomed.com>

[SELLIER, 2006] - N. SELLIER, *Analyse mémorielle et analyse de l'information électronique : application à la veille dans l'industrie pharmaceutique*. Mémoire de Recherche, Master Ingénierie de l'Information, de la Décision et de la Connaissance Spécialité : Information élaborée, option analyse de l'information et systèmes de veilles, Université Marne-La-Vallée, 2006

[SELLIER, 2009] - N. SELLIER, C. KRUMEICH, *Optimiser la veille scientifique par une approche qualitative liée à la recherche thématique personnalisée. Application à une problématique de recherche de l'industrie pharmaceutique*. Documentaliste, Sciences de l'information, 2009 en cours de publication.

[SODERFELDT, 1997] - B. SODERFELDT, M. INGVAR, J. RONNBERG et al. *Signed and spoken language perception by positron emission tomography*. Neurology, 1997, vol. 49, p. 82-87.

[THOMAS, 2008] - A. THOMAS, P. BONNY, *Les outils de la veille*. Documentaliste Sciences de l'Information, 2008, vol.45 n°4, p. 46-50

[VIBERT, 2009] - N. VIBERT, et al. *Effects of domain knowledge on reference search with the PubMed database: an experimental study*, Journal of the American Society for Information Science and Technology, 2009, vol. 60 n°7, p. 1423-1447.

[VYGOTSKI, 1997] - L. S. VYGOTSKI, *Pensée et langage*. Editions La Dispute, Paris, 3<sup>ème</sup> édition, 1997.

[WALLER, 1999] - S. WALLER, *L'analyse documentaire. Une approche méthodologique*. ADSB éditions, Paris, 1999.

## SOURCES SECONDAIRES - BIBLIOGRAPHIE

*Le Nouveau Petit Robert*, Dictionnaires Le Robert / VUEF, 2002

[DAMASIO, 1995] - A. R. DAMASIO, *L'erreur de Descartes*, éditions Odile Jacob, Paris 1995

[DELSOL, 2000] - M. DELSOL, L. F. PERRIN, *Médecine et biologie : quelle logique ?*, édition Masson, Paris, 2000

[DESVALS, 1992] - sous la direction de H. DESVALS et H. DOU, *La Veille Technologique, l'information scientifique, technique et industrielle*, éditions DUNOD, Paris, 1992

[JAKOBIAK, 1991] - F. JAKOBIAK, *Pratique de la Veille Technologique*, Les éditions d'organisation, 1991

[LAINEE, 1991] - F. LAINEE, *La Veille Technologique, de l'amateurisme au professionnalisme*, éditions EYROLLES, 1991

Sur la maladie d'Alzheimer :

[CHECLER, 2009] - F. CHERCLER, L. BUEE, *Fundamental data on the pathologies amyloid and Tau in Alzheimer's disease: Which therapeutic perspectives?* Annales Pharmaceutiques Francaises, 2009, vol. 67 n°2, p. 136-153

[CHITTARANJAN, 2009] - A. CHITTARANJAN, R. RAJIV, *The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: An overview of recent research on experimental treatments*, Indian Journal of Psychiatry, 2009, vol. 51 n°1, p.12-25.

[GALLAGHER, 2009] - D. GALLAGHER, A.N. MHAOLAIN, B. LAWLOR, *The imperative for disease modifying treatments in Alzheimer's disease*, Irish Medical Journal, 2009, vol. 102 n° 2

[HAMMARSTROM, 2009] - L. HAMMARSTROM, S. HANSEN, A. GARDULF, *Does IgG therapy prevent Alzheimer's disease?* Journal of Neuroimmunology, 2009, vol. 215 n° 1-2, p. 122-124

[MASSOUD, 2008] - F. Massoud, *Traitement de la maladie d'Alzheimer : de nouvelles données à intégrer*, Le clinicien, septembre 2008.

[NEUGROSCHL, 2009] - J. NEUGROSCHL, M. SANO, *An update on treatment and prevention strategies for Alzheimer's disease*, Current Neurology and Neuroscience Reports, 2009, vol. 9 n°5, p. 368-376.

[RAFII, 2009] - M. S. RAFII, P. S. AISEN, *Recent developments in Alzheimer's disease therapeutics*, BMC Medicine, 2009, vol. 7, p. 7-7,

[SABBAGH, 2009] - M. N. SABBAGH, *Drug development for Alzheimer's disease: Where are we now and where are we headed?* American Journal Geriatric Pharmacotherapy, 2009, vol. 7 n°3, p.167-185.

[STEINITZ, 2008] - M. STEINITZ, *Developping injectable immunoglobulins to treat cognitive impairment in Alzheimer's Disease*, Expert Opinion in Biological Therapy, 2008, vol. 8 n°5, p. 633-642.

[TIBOR, 2009] - K. TIBOR, *Therapy of Alzheimer disease*, Neuropsychopharmacologia Hungarica, 2009, vol. 11 n°1, p. 27-33.

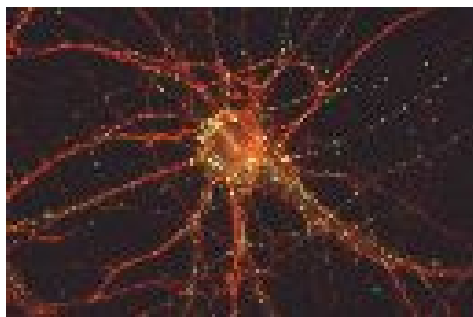
[WESKLER, 2004] - M. E. WEKLER, *The immunotherapy of Alzheimer's disease*, Immunity & Ageing: I & A, 2004, vol. 1 n°2, consultable sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544955/> (consulté le 12/12/2008).

[WISNIEWSKI, 2008] - T. WISNIEWSKI, U. KONIETZKO, *Amyloid- $\beta$  immunisation for Alzheimer's disease*, The Lancet Neurology, 2008, vol. 7 n°9, p. 805-811.

## ANNEXE 1

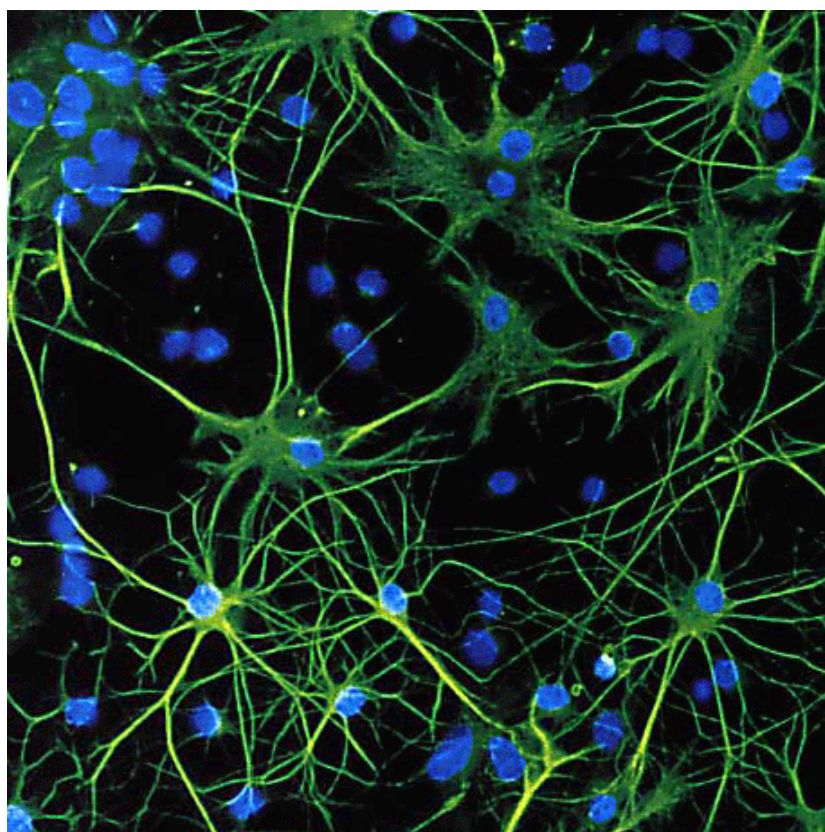
Présentation de quelques illustrations sur la biologie du cerveau

### Le neurone



Copyright Yale University, courtesy of the Biology Image Library  
<http://biologyimagelibrary.com/imageID=38299>

### Un réseau de neurones

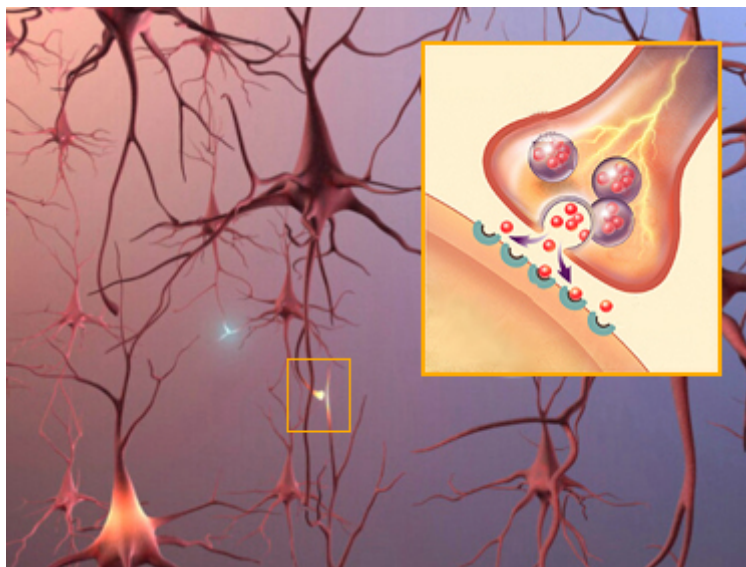


Réseau de neurones visualisé par immunofluorescence cours université Caen



ANNEXE 1 (SUITE)

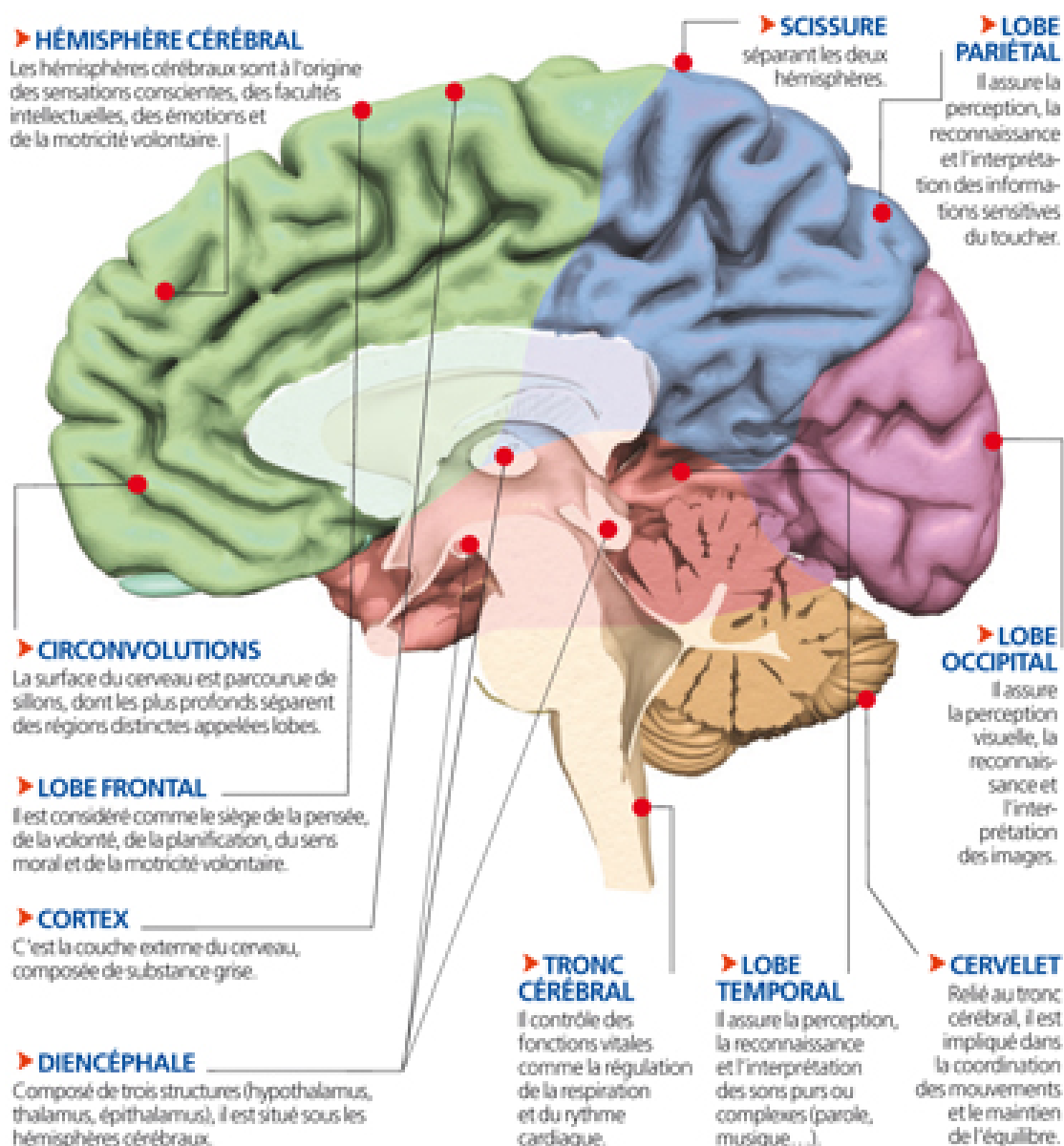
La synapse



© 2009 Alzheimer's Association.

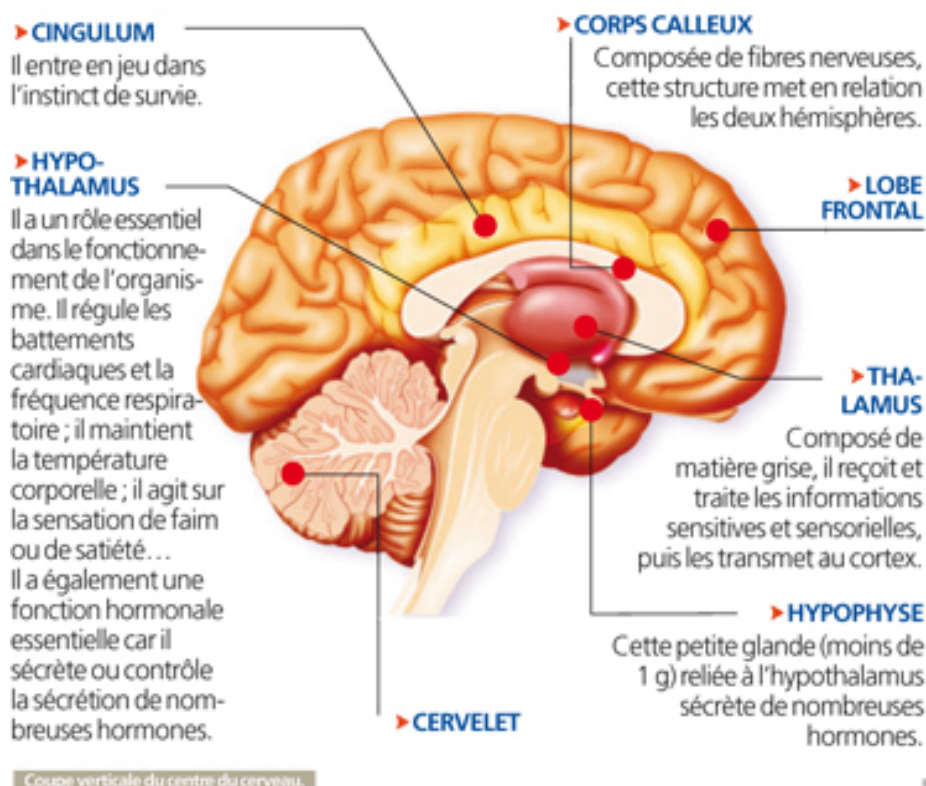
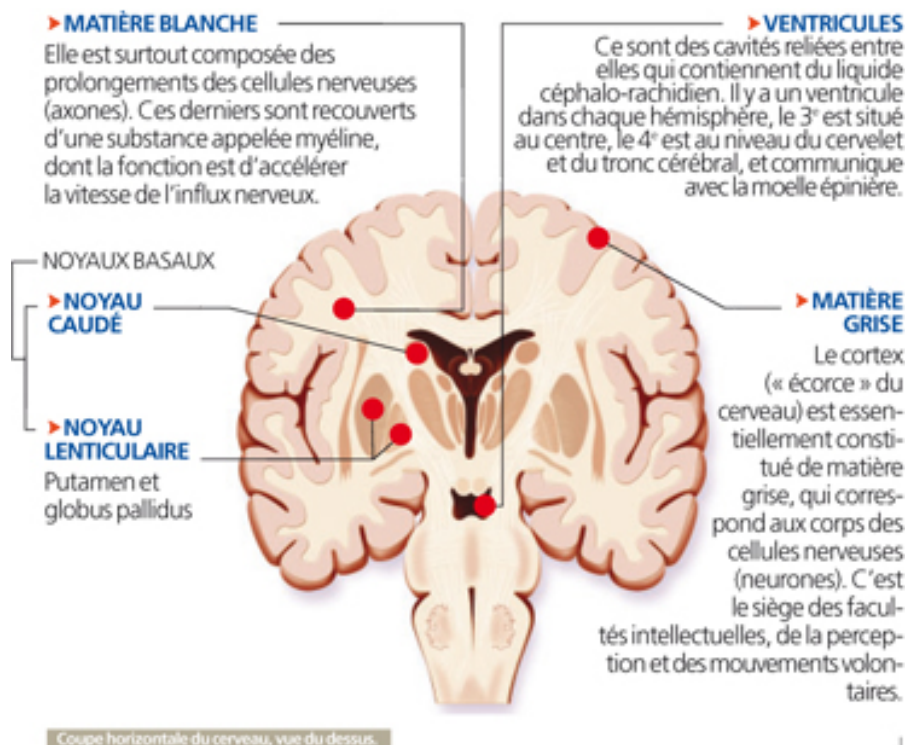
## ANNEXE 1 (SUITE)

## Schémas représentatifs des structures du cerveau humain



Extrait de l'Encyclopédie Corps Humain des Editions Atlas

## ANNEXE 1 (SUITE)



Extrait de l'Encyclopédie Corps Humain des Editions Atlas

## ANNEXE 2

Liste des éléments du Dublin Core	
Élément	Description et liste des <i>raffinements</i>
title	<p><b>Titre du document</b> : il s'agit a priori du titre principal du document. Pour indiquer un autre type, on peut utiliser le <i>raffinement</i> suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>alternative</b> : alternative pour le titre, par exemple une abréviation ou une traduction.</li> </ul>
creator	<p><b>Créateur du document</b> : nom de la personne, de l'organisation ou du service à l'origine de la rédaction du document.</p>
subject	<p><b>Sujet et mots-clefs</b> : mots-clefs, phrases de résumé, ou codes de classement. Il est préférable d'utiliser des mots-clefs choisis dans le cadre d'une politique de classement. Par exemple, il est recommandé d'utiliser les codages de la bibliothèque du congrès (<a href="#">LCSH</a> et <a href="#">LCC</a>), le vocabulaire médical (<a href="#">MESH</a>), ou les notations décimales des bibliothécaires (<a href="#">DDC</a> et <a href="#">UDC</a>).</p>
description	<p><b>Description du document</b> : résumé, table des matières, ou texte libre. Le type de description peut être précisé à l'aide des <i>raffinements</i> suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>tableOfContents</b> : table des matières ;</li> <li>• <b>abstract</b> : résumé.</li> </ul>
publisher	<p><b>Publicateur du document</b> : nom de la personne, de l'organisation ou du service à l'origine de la publication du document.</p>
contributor	<p><b>Contributeur au document</b> : nom d'une personne, d'une organisation ou d'un service qui contribue ou a contribué à l'élaboration du document.</p>
date	<p><b>Date d'un évènement dans le cycle de vie du document</b> : il peut s'agir par exemple de la date de création ou de la date de mise à disposition. Il est recommandé de spécifier la date au format <a href="#">W3CDTF</a> (AAAA-MM-JJ). Pour préciser de quelle date il s'agit, on utilise les <i>raffinements</i> suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>created</b> : date de création ;</li> <li>• <b>valid</b> : date ou période de validité ;</li> <li>• <b>available</b> : date ou période de mise à disposition ;</li> <li>• <b>issued</b> : date de publication ;</li> <li>• <b>modified</b> : date de modification ;</li> <li>• <b>dateAccepted</b> : date d'acceptation (par exemple, acceptation d'une thèse par une université, d'un article par un journal, etc.) ;</li> <li>• <b>dateCopyrighted</b> : date du copyright ;</li> <li>• <b>dateSubmitted</b> : date où le document a été soumis (par exemple, soumis à un comité de lecture s'il s'agit d'un article).</li> </ul>
type	<p><b>Nature ou genre du contenu</b> : grandes catégories de document. Il est recommandé d'utiliser des termes clairement définis au sein de son organisation. Par exemple, le Dublin Core définit quelques types dans le vocabulaire <a href="#">DCMI Types</a>.</p>
format	<p><b>Format du document</b> : format physique ou électronique du document. Par exemple, type de média ou dimensions (taille, durée). On peut spécifier le matériel et le logiciel nécessaires pour accéder au document. Il est recommandé d'utiliser des termes clairement définis, par exemple les types MIME ou <a href="#">IMT_</a>. Les <i>raffinements</i> suivants</p>

Liste des éléments du Dublin Core	
Élément	Description et liste des <i>raffinements</i>
	<p>sont disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>extent</b> : taille ou durée ;</li> <li>• <b>medium</b> : support physique.</li> </ul>
identifier	<b>Identificateur non ambigu</b> : il est recommandé d'utiliser un système de référencement précis, par exemple les <a href="#">URI</a> ou les numéros ISBN.
source	<b>Ressource dont dérive le document</b> : le document peut découler en totalité ou en partie de la ressource en question. Il est recommandé d'utiliser une dénomination formelle des ressources, par exemple leur <a href="#">URI</a> .
langue	<b>Langue du document</b> : il est recommandé d'utiliser un code de langue conforme au format <a href="#">RFC3066</a> .
relation	<p><b>Lien vers une ressource liée</b> : il est recommandé d'utiliser une dénomination formelle des ressources, par exemple leur <a href="#">URI</a>. On précise le type de lien avec des <i>raffinements</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>isVersionOf</b> : on a affaire à une nouvelle version, une modification ou une adaptation du document lié. Les changements concernent le contenu et pas seulement la forme ;</li> <li>• <b>hasVersion</b> : réciproque d'isVersionOf. Le document lié est une version modifiée du présent document ;</li> <li>• <b>isReplacedBy</b> : le présent document a été remplacé par le document lié ;</li> <li>• <b>replaces</b> : réciproque de isReplacedBy. Le présent document remplace le document lié ;</li> <li>• <b>isRequiredBy</b> : on a besoin du présent document pour interpréter correctement le document lié ;</li> <li>• <b>requires</b> : réciproque d'isRequiredBy. Le présent document a besoin du document lié pour être correctement présenté, transmis, ou pour assurer sa cohérence ;</li> <li>• <b>isPartOf</b> : le document est une partie (physique ou logique) d'un autre document ;</li> <li>• <b>hasPart</b> : réciproque d'isPartOf : le document inclut le document lié, physiquement ou logiquement ;</li> <li>• <b>isReferencedBy</b> : le document courant est référencé, cité, ou lié par le document indiqué ;</li> <li>• <b>references</b> : réciproque d'isReferencedBy : le document courant référence, cite ou pointe vers le document indiqué ;</li> <li>• <b>isFormatOf</b> : le présent document a le même fond que le document indiqué, mais présenté sous une forme différente ;</li> <li>• <b>hasFormat</b> : réciproque d'isFormatOf : le présent document possède une variante sous une forme différente ;</li> <li>• <b>conformsTo</b> : référence à un standard établi auquel se conforme le présent document.</li> </ul>
coverage	<p><b>Portée du document</b> : la portée inclut un domaine géographique, un laps de temps, ou une juridiction (nom d'une entité administrative). Il est recommandé d'utiliser des représentations normalisées de ces types de données. Le type de couverture peut être précisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>spatial</b> : couverture spatiale. On peut utiliser les codages <a href="#">Point</a> (point géographique), <a href="#">ISO3166</a> (codes de pays à deux lettres), <a href="#">Box</a> (régions</li> </ul>

Liste des éléments du Dublin Core	
Élément	Description et liste des <i>raffinements</i>
	<p>géographiques), ou <a href="#">TGN</a> (dictionnaire de noms de lieux) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>temporal</b> : couverture temporelle. On peut utiliser les codages <a href="#">Period</a> (intervalle de temps) ou <a href="#">W3CDTF</a> (dates).</li> </ul>
rights	<p><b>Droits relatifs à la ressource</b> : permet de donner des informations sur le statut des droits du document, par exemple la présence d'un copyright, ou un lien vers le détenteur des droits. L'absence de cet élément ne présume pas que le document est libre de droits.</p>
audience	<p><b>Audience du document</b> : l'audience représente le groupe de personnes à qui le document est destiné. L'audience est déterminée par l'auteur, le publicateur, ou un tiers. On peut utiliser les <i>raffinements</i> suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mediator</b> : entité qui sert d'intermédiaire pour l'accès au document ;</li> <li>• <b>educationLevel</b> : position du niveau de l'audience par rapport à un contexte d'éducation ou de formation.</li> </ul>

Source : [http://openweb.eu.org/articles/dublin\\_core](http://openweb.eu.org/articles/dublin_core)



## ANNEXE 3

## Vocabulaire de la documentation

Référence	Titre	Année d'édition	Statut
<a href="#">ISO/CEI 2382</a>	Technologies de l'information. Vocabulaire.	1976-2000	Normes internationales bilingues anglais-français
<a href="#">ISO 12651:1999</a>	Imagerie électronique. Vocabulaire.	1999	Norme internationale bilingue anglais-français
<a href="#">ISO 5127 : 2001</a>	Information et documentation. Vocabulaire.	2001	Norme internationale (disponible en anglais seulement mais donne les équivalents français des termes anglais)
<a href="#">COUNTER</a>	Counting Online Usage of NeTWorked Electronic Resources, COUNTER. Code of practice. Journals and Databases [Ressource électronique]. Appendix A, Glossary of terms. - Release 2, 2005.	2005	Standard international
<a href="#">Catalogage Dictionnaire multilingue IFLA</a>	IFLA Multilingual dictionary of cataloguing terms and concepts.	2005	Standard international. Définitions en anglais.
<a href="#">NF ISO 860:2008</a>	Travaux terminologiques. Harmonisation des concepts et des termes	2007	Norme homologuée
<a href="#">FranceTerme</a>	FranceTerme [Ressource électronique] : tous les termes publiés au "Journal officiel" / par la Commission générale de terminologie et de néologie.	2007-	Standard français
<a href="#">Catalogage Glossaire IME ICC</a>	Glossaire de la <i>Déclaration des principes internationaux de catalogage</i> [Ressource électronique] / Réunions des experts de l'IFLA pour un Code international de catalogage ; trad. par Marcelle Beaudiquez et Françoise Bourdon,... 10 avril 2008. - P. 9-13	2008	Projet de standard international
<a href="#">Métadonnées du Dublin Core</a>	DCMI metadata terms.	2008	Standard international
<a href="#">PR NF ISO 23185 Juillet 2008</a>	Critères d'évaluation comparative des ressources terminologiques. Concepts, principes et exigences d'ordre général.		Projet de norme internationale

Consultable sur le site de la Direction générale de l'enseignement supérieur à l'adresse : <http://www.sup.adc.education.fr/bib/Info/Norm/1.2-Vocabulaire%20de%20la%20documentation.htm>

## ANNEXE 4

## National Library of Medicine - Medical Subject Headings

2001 MeSH

## MeSH Descriptor Data

[Return to Entry Page](#)

MeSH Heading	Alzheimer Disease
Tree Number	<a href="#">C10.228.140.380.100</a>
Tree Number	<a href="#">C10.574.150</a>
Tree Number	<a href="#">F03.087.400.100</a>
Scope Note	A degenerative disease of the brain characterized by the insidious onset of dementia. Impairment of memory, judgement, attention span, and problem solving skills are followed by severe <a href="#">APRAXIAS</a> and a global loss of cognitive abilities. The condition primarily occurs after age 60, and is marked pathologically by severe cortical atrophy and the triad of <a href="#">SENILE PLAQUES</a> ; <a href="#">NEUROFIBRILLARY TANGLES</a> ; and <a href="#">NEUROFIL THREADS</a> . (From Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp1049-57)
Entry Term	Acute Confusional Senile Dementia
Entry Term	Dementia, Alzheimer Type
Entry Term	Dementia, Senile
Entry Term	Presenile Alzheimer Dementia
Entry Term	Senile Dementia, Alzheimer Type
Entry Term	Alzheimer Disease, Early Onset
Entry Term	Alzheimer Disease, Late Onset
Entry Term	Alzheimer Type Senile Dementia
Entry Term	Alzheimer's Disease
Entry Term	Alzheimer's Disease, Focal Onset
Entry Term	Dementia, Presenile
Entry Term	Dementia, Primary Senile Degenerative



## ANNEXE 4 (SUITE)

<b>Entry Term</b>	Early Onset Alzheimer Disease
<b>Entry Term</b>	Focal Onset Alzheimer's Disease
<b>Entry Term</b>	Late Onset Alzheimer Disease
<b>Entry Term</b>	Primary Senile Degerative Dementia
<b>Entry Term</b>	Senile Dementia, Acute Confusional
<b>See Also</b>	<a href="#">Amyloid beta-Protein</a>
<b>See Also</b>	<a href="#">Amyloid beta-Protein Precursor</a>
<b>See Also</b>	<a href="#">Aphasia, Primary Progressive</a>
<b>See Also</b>	<a href="#">Cerebral Amyloid Angiopathy</a>
<b>See Also</b>	<a href="#">Kluver-Bucy Syndrome</a>
<b>See Also</b>	<a href="#">Neurofilament Proteins</a>
<b>See Also</b>	<a href="#">tau Proteins</a>
<b>Allowable Qualifiers</b>	<a href="#">BL</a> <a href="#">CF</a> <a href="#">CI</a> <a href="#">CL</a> <a href="#">CN</a> <a href="#">CO</a> <a href="#">DH</a> <a href="#">DI</a> <a href="#">DT</a> <a href="#">EC</a> <a href="#">EH</a> <a href="#">EM</a> <a href="#">EN</a> <a href="#">EP</a> <a href="#">ET</a> <a href="#">GE</a> <a href="#">HI</a> <a href="#">IM</a> <a href="#">ME</a> <a href="#">MI</a> <a href="#">MO</a> <a href="#">NU</a> <a href="#">PA</a> <a href="#">PC</a> <a href="#">PP</a> <a href="#">PS</a> <a href="#">PX</a> <a href="#">RA</a> <a href="#">RH</a> <a href="#">RI</a> <a href="#">RT</a> <a href="#">SU</a> <a href="#">TH</a> <a href="#">UR</a> <a href="#">US</a> <a href="#">VE</a> <a href="#">VI</a>
<b>Entry Version</b>	ALZHEIMER DIS
<b>History Note</b>	1998(1963); for DEMENTIA, PRESENILE and DEMENTIA, PRIMARY DEGENERATIVE SENILE use DEMENTIA 1981-1999; for DEMENTIA SENILE use DEMENTIA 1966-1999
<b>Unique ID</b>	D000544

## ANNEXE 4 (SUITE)

A service of the National Library of Medicine  
and the National Institutes of Health

[My NCBI](#) [\[Sign In\]](#) [\[Registered\]](#)

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search MeSH for alzheimer   [Save Search](#)

Display Summary  20

All: 12

Items 1 - 12 of 12 One page.

1: [Alzheimer Disease](#) [Links](#)

A degenerative disease of the BRAIN characterized by the insidious onset of DEMENTIA. Impairment of MEMORY, judgment, attention span, and problem solving skills are followed by severe APRAXIAS and a global loss of cognitive abilities. The condition primarily occurs after age 60, and is marked pathologically by severe cortical atrophy and the triad of SENILE PLAQUES; NEUROFIBRILLARY TANGLES; and NEUROFIL THREADS. (From Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp1049-57)  
Year introduced: 1998(1963)

2: [Alzheimer Vaccines](#) [Links](#)

Vaccines or candidate vaccines used to prevent or treat ALZHEIMER DISEASE.  
Year introduced: 2002

3: [fetal Alzheimer antigen \[Substance Name\]](#) [Links](#)

FAC1 - Fetal Alz-50-Reactive Clone 1; located both in nucleus and cytoplasm of cells of the developing cortex  
Date introduced: April 7, 2000

4: [Amyloid beta-Protein](#) [Links](#)

A 4-kDa protein, 39-43 amino acids long, expressed by a gene located on chromosome 21. It is the major protein subunit of the vascular and plaque amyloid filaments in individuals with Alzheimer's disease and in aged individuals with trisomy 21 (DOWN SYNDROME). The protein is found predominantly in the nervous system, but there have been reports of its presence in non-neural tissue.  
Year introduced: 1991

5: [COL25A1 protein, human \[Substance Name\]](#) [Links](#)

homologous to collagen type XVIII; RefSeq NM\_032518  
Date introduced: June 7, 2002

6: [PSEN2 protein, human \[Substance Name\]](#) [Links](#)

RefSeq NM\_000447  
Date introduced: August 4, 2006

7: [PSEN1 protein, human \[Substance Name\]](#) [Links](#)

Date introduced: August 4, 2006

8: [AD7c-NTP protein, human \[Substance Name\]](#) [Links](#)

GenBank AF010144  
Date introduced: July 29, 2005

9: [Mapt protein, rat \[Substance Name\]](#) [Links](#)

A68 is an abnormally phosphorylated form of the microtubule-associated protein tau; RefSeq NM\_017212  
Date introduced: September 29, 2004

10: [protease nexins \[Substance Name\]](#) [Links](#)

nexins that associate with proteases; RefSeq NM\_006216 (SERPINE2); NM\_000484 (APP)  
Date introduced: November 2, 2004

11: [Psen2 protein, mouse \[Substance Name\]](#) [Links](#)

a chromosome 1 familial Alzheimer's disease protein; has 7 transmembrane domains; homologous to S182; ALG-3 is an apoptosis-linked gene product, it is the mouse homolog of STM2; RefSeq NM\_011183  
Date introduced: September 13, 1995

12: [Alzheimer's disease antigen \[Substance Name\]](#) [Links](#)

reacts with monoclonal antibody Alz 50; MW 68 kDa  
Date introduced: July 12, 1988

Items 1 - 12 of 12 One page.

Display Summary  20

Recent Activity

## ANNEXE 5



A service of the [U.S. National Library of Medicine](#)  
and the [National Institutes of Health](#)

Print this page

Go Back

Select 19148186

1: [Cell Death Differ.](#) 2009 May;16(5):655-63. Epub 2009 Jan 16.



### **Netrin-1 interacts with amyloid precursor protein and regulates amyloid-beta production.**

[Lourenço FC](#), [Galvan V](#), [Fombonne J](#), [Corset V](#), [Llambi F](#), [Müller U](#), [Bredesen DE](#), [Mehlen P](#).

Apoptosis, Cancer and Development Laboratory - Equipe labellisée La Ligue, CNRS UMR5238, Centre Léon Bérard, University of Lyon, Lyon, France.

The beta-amyloid precursor protein (APP) is an orphan transmembrane receptor whose physiological role is largely unknown. APP is cleaved by proteases generating amyloid-beta (Aβ) peptide, the main component of the amyloid plaques that are associated with Alzheimer's disease. Here, we show that APP binds netrin-1, a multifunctional guidance and trophic factor. Netrin-1 binding modulates APP signaling triggering APP intracellular domain (AICD)-dependent gene transcription. Furthermore, netrin-1 binding suppresses Aβ peptide production in brain slices from Alzheimer model transgenic mice. In this mouse model, decreased netrin-1 expression is associated with increased Aβ concentration, thus supporting netrin-1 as a key regulator of Aβ production. Finally, we show that netrin-1 brain administration in Alzheimer model transgenic mice may be associated with an amelioration of the Alzheimer's phenotype.

#### Publication Types:

- [Research Support, N.I.H., Extramural](#)
- [Research Support, Non-U.S. Gov't](#)

#### MeSH Terms:

- [Amyloid beta-Protein/metabolism\\*](#)
- [Amyloid beta-Protein Precursor/metabolism\\*](#)
- [Animals](#)
- [Brain/pathology](#)
- [Cell Line](#)
- [Disease Models, Animal](#)
- [Humans](#)
- [Mice](#)
- [Mice, Knockout](#)
- [Mice, Transgenic](#)
- [Nerve Growth Factors/administration & dosage](#)
- [Nerve Growth Factors/metabolism\\*](#)
- [Recombinant Proteins/administration & dosage](#)

- [Recombinant Proteins/metabolism](#)
- [Transcription, Genetic](#)
- [Transfection](#)
- [Tumor Suppressor Proteins/administration & dosage](#)
- [Tumor Suppressor Proteins/metabolism\\*](#)

Substances:

- [Amyloid beta-Protein](#)
- [Amyloid beta-Protein Precursor](#)
- [Nerve Growth Factors](#)
- [Recombinant Proteins](#)
- [Tumor Suppressor Proteins](#)
- [netrin-1](#)

Grant Support:

- [NS33376/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-04/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-05/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-06/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-07/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-08/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-09/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)
- [R01 NS033376-10/NS/NINDS NIH HHS/United States](#)

PMID: 19148186 [PubMed - indexed for MEDLINE]

PMCID: PMC2757418

## ANNEXE 6

**Liste des différentes cibles possibles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (Alzheimer Disease – AD) mise à jour juillet 2009**

Source Prous Integrity database

Classement par ordre alphabétique

**Acetylcholinesterase (AChE)**

One (EC 3.1.1.7) of a family of enzymes also known as cholinesterases that catalyze the hydrolysis of acetylcholine (ACh). Patients with AD have marked loss of cholinergic neurons in the neocortex and hippocampus, areas associated with learning, memory, emotional responses, executive functioning. Blocking the enzyme that degrades ACh could enhance levels of the neurotransmitter sufficiently to compensate for its deficiency in patients with AD (Zimmermann, M. et al., 2005; Sorbera, L.A. and Castaner, J., 2003; Munoz-Torrero, D. and Camps, P., 2006; Greig, N.H. et al., 2005).

**AMPA Receptor**

A non-NMDA-type ionotropic transmembrane receptor for the excitatory neurotransmitter glutamate that is involved and learning in memory. AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) is the synthetic ligand for these receptors. Studies have shown that changes in the number of synaptic AMPA receptors may be responsible for synaptic plasticity (the neuronal mechanism required for learning and memory). Agonists of the AMPA receptors could potentially help combat the memory loss seen in AD (Nicoll, R.A. et al., 2006; Black, M.D., 2005; Javitt, D.C., 2004).

**beta Amyloid (Abeta)**

Amyloidogenic 39-42 residue fragments of the amyloid precursor protein (APP) produced via betasecretase- and gamma-secretase-mediated cleavage. Deposition and accumulation of the Abeta42 peptide (via beta-secretase activity) in the brain constitute the major pathological feature of AD. A small fraction of the total Abeta is in a soluble form ([Abeta]sol), levels of which correlate with the severity of AD. Abeta plaque deposition has been shown to occur in five distinct phases. Deposits first develop in the neocortex. In the second phase, additional allocortical brain regions are involved, and during the third phase deposits are encountered in the diencephalic nuclei, putamen, caudate nucleus, substantia innominata and the magnocellular cholinergic nuclei of the basal forebrain. Several brainstem nuclei become involved during stage four. Plaque progression ultimately involves the cerebellum and additional brainstem nuclei during the fifth and final phase. These regions are involved in sensory perception, motor command, spatial reasoning, conscious thought, language, emotion, motivation, memory and learning, all functions that decline with the progression of AD. Inhibition of APP production, Abeta production (i.e., through blocking cleavage or production of APP), reductions in Abeta accumulation and/or increases in Abeta degradation, solubilization and clearance from the brain represent potentially effective approaches for the treatment of AD (Zimmermann, M. et al., 2005; Jacobsen, J.S. et al., 2005). Upstream targeting of Abeta such as protease inhibition or modulation of APP or alteration of APP trafficking into alpha- or beta secretase compartments using statins, for example, has resulted in anti-AD efficacy. Downstream targeting of Abeta such as enhancing its degradation using insulin degrading enzyme or neprilysin or increasing brain clearance by immunization with native or modified Abeta forms may also be effective. A more direct approach, however, involves targeting the actual toxicity of Abeta. Two major mechanisms responsible for Abeta toxicity have been identified. These include redox reactions associated with Abeta Cu/Zn binding sites (His 6, 13/14, Tyr 10 together with Met35 interaction) and lipid activity participating in the alpha/beta conformation of the hydrophobic Cterminus.

Preliminary results using agents targeting these mechanisms have indicated a potential promise for this therapeutic approach (Masters, C.L. and Beyreuther, K., 2006). Further investigation on Abeta carried out by researchers at the RIKEN Brain Science Institute in Japan indicated that reduced Abeta catabolism may be responsible for sporadic AD while increased Abeta anabolism may cause familial AD. Experimental gene therapy using the gene encoding neprilysin, a candidate protein for Abeta42 degradation in vivo, resulted in anti-AD effects. A role for the neuropeptide somatostatin in upregulating neprilysin activity was discovered suggesting that somatostatin receptors may be an effective target for prevention and treatment of AD (Saïdo, C.T., 2006).

**Androgen Receptor (AR)**

The nuclear receptor that binds androgens (e.g., testosterone, dihydrotestosterone, androstenedione), a class of sex hormones involved in the development and maintenance of the secondary male sex characteristics, sperm induction and sexual differentiation. Binding of these hormone to their receptor results in increased virility, libido and nitrogen and water retention and stimulation of skeletal growth. Testosterone depletion is a normal consequence of aging in men and is associated with senescent effects in androgen-responsive tissues and may increase the risk for the development of AD. In addition, testosterone has been shown to be an endogenous regulator of Abeta, modulating hyperphosphorylation of tau through GSK3. Testosterone has also been demonstrated to possess both neurotrophic and neuroprotective activities. Moreover, An AR polymorphism consisting of a CAG repeat in exon 1 has been identified as a potential risk for AD in men (Lehmann, D.J. et al., 2003; Carson, C.C., 2006; Pike, C.J. et al., 2006; Lu, P.H. et al., 2006).

### **BCAT (Branched chain amino acid-dependent amino transferase)**

The key enzyme (EC 2.6.1.42) catalyzing the reversible transfer of the amino group from a branched chain amino acid (isoleucine, leucine or valine) to 2-oxoglutarate to form 2-oxo acid and the neurotransmitter glutamate. There are two isozymes: mitochondrial BCAT (BCATm) which is present in most tissues and is thought to be involved in nitrogen metabolism, and cytosolic BCAT (BCATc) which is largely restricted to the CNS where it is involved in glutamate synthesis.

Excessive excitation by neurotransmitters such as the excitatory amino acids glutamate and aspartate at the NMDA receptor has been shown to cause degeneration and death of neurons. Thus, BCATc is a target for preventing neuronal loss from stroke, CNS trauma and neurodegenerative diseases such as AD, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Huntington's disease (Ziora, Z. et al., 2006; Thompson, L.A. et al., 2005; Cumming, J.N. et al., 2004).

### **Butyrylcholinesterase (BChE)**

A member (EC 3.1.1.8) of the cholinesterase family of enzymes that catalyze the hydrolysis of ACh. Butyrylcholine is a synthetic compound used purely to differentiate the enzyme BChE from AChE in enzyme assays. Both enzymes catalyze the hydrolysis of ACh in humans. High levels of this enzyme are evident in the brains and cerebral spinal fluid of patients with AD and therefore this enzyme may be involved in disease onset and progression. Inhibitors of this enzyme may be a potential therapy for the treatment for AD (Small, G.W. et al., 2005; Ballard, C.G. et al., 2005; Geula, C. and Darvesh, S., 2004).

### **Calcium Channels (N-, P/Q-, R- and T-type), Voltage-Gated**

Pore-forming proteins present in cell membranes that control the flow of ions thereby establishing the small voltage gradient that exists across the membrane of cells. Unlike the L-type calcium channel which is not implicated in neurotransmission, the voltage-gated N-, P/Q-, R- and T-type calcium channels, formed as a complex of several different subunits, are prominent throughout the nervous system and responsible for triggering release of neurotransmitter. It has been suggested that modulation of intracellular calcium levels by voltage-gated calcium channels may be involved in neuronal death associated with AD (Wenk, G.L., 2006; Ma, Z.G. et al., 2005; Schmitt, H.P., 2005; Marx, J., 2007).

### **Cannabinoid Receptor 1 (CB1)**

A G-protein-coupled, seven-transmembrane-spanning receptor protein which together with CB2, although its biological functions are still unclear. CB1 is preferentially expressed in brain where it mediates the psychoactivity of cannabinoids. High levels of CB1 receptors are found in the basal ganglia, hippocampus, cerebellum and cortical structures. CB1 receptors are coupled through the Gi/o family of proteins to signal transduction mechanisms that include inhibition of adenylyl cyclase and activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK). Activation of presynaptic CB1 receptors inhibit N-type Ca<sup>2+</sup> channel activity, which in turn reduces excitatory neurotransmitter release to the synaptic cleft, thus allowing the excitatory signals to activate the postsynaptic cell. Senile plaques in AD express cannabinoid receptors CB1 and CB2. The CB1-positive neurons which are present in high numbers in control, nondiseased brains, are greatly reduced in areas of microglial activation.

While CB2 receptors are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in AD, expression of CB1 receptors remains unchanged. Cannabinoids have been speculated to exert neuroprotection against excitotoxicity and acute brain damage. Thus, cannabinoid receptor activation would protect hippocampal or granule cerebellar neurons from excitotoxicity and from hypoxia and glucose deprivation and may prevent neurodegenerative progression in AD (Bisogno, T. and Di Marzo, V., 2008; Koppel, J. and Davies, P., 2008 Ramirez, B.G. et al., 2005; Pazos, M.R. et al., 2004; Benito, C. et al., 2003).

### **Cyclooxygenase (COX)**

An enzyme also known as prostaglandin endoperoxide synthase (EC 1.14.99.1) that catalyzes the two steps in prostaglandin (PG) synthesis forming PG<sub>2</sub> and PGH<sub>2</sub> from arachidonic acid. The two major forms of the enzyme are COX-1 and COX-2. COX-1 is constitutive and present in endothelium, stomach and kidney. It is involved in maintenance of platelet and kidney function and considered a housekeeper enzyme, maintaining homeostasis. COX-2 is not present at baseline but is inducible during inflammation by cytokines and endotoxins. It has been shown to play a role in

propagation of inflammatory cascades leading to disorders such as AD, rheumatoid arthritis and osteoarthritis, cancer, kidney disease and osteoporosis. Recently, COX-3, a distinct COX-1 variant, and two smaller COX-1-derived proteins (partial COX-1 or PCOX-1 proteins) have been cloned and found to be expressed in canine cerebral cortex and in other tissues; COX-3 was predominantly expressed in canine cerebral cortex and heart. Canine COX-3 was shown to be selectively inhibited by NSAIDs and therefore COX-3 may be involved in pain and fever (Firuzi, O. and Pratico, D., 2006; Ho, L. et al., 2006).

### **Cyclin-Dependent Kinase 5 (cdk5)**

A kinase that is essential for normal development and is implicated in synaptic plasticity, learning and memory in the adult brain. To be activated, cdk5 must associate with its regulatory protein p35. Cdk-5 activity is also associated with neurodegenerative diseases and has been implicated in the phosphorylation of tau and neurofibrillary tangles and the production of Aβ. Increase in cdk5 activity has been observed in the brains of AD patients. In addition, enhanced cdk5 activity was observed in mice overexpressing p25, a truncated form of p35, which correlated with increased levels of the beta secretase BACE1. Cdk5/p25 has been found to accumulate in AD brains and, unlike cdk5/p35, it is constitutively active resulting in hyperphosphorylation of tau and associated with neuronal death. Moreover, mutagenesis of a putative BACE cdk5 site decreased mature BACE levels.

Results suggest a potential efficacy for blood-brain barrier penetrating agents that target cdk5 (Guo, Q., 2006; Giese, K.P. et al., 2005; Duff, K. et al., 2006; Patrick, G.N. et al., 1999).

### **Dopamine Receptors**

G-protein-coupled, seven-transmembrane-spanning receptor proteins which bind the neurotransmitter dopamine present in the CNS in basal ganglia. Dopamine is the precursor of norepinephrine and epinephrine and accounts for 90% of all catecholamines. The first 2 dopamine receptor subtypes identified were the D1 receptors which stimulate the synthesis of cAMP and D2 receptors which inhibit cAMP synthesis. Dopamine D3 and D4 receptors, homologous to the D2 receptor, and the dopamine D5 homologous to the D1 receptor were identified later. Activation of the D1 receptor and antagonism of the D2 receptor have been reported to be effective in the treatment of AD dementia (Lanari, A. et al., 2006; Mateo, I. et al., 2006; Uzun, S. et al., 2005).

### **Estrogen Receptor**

Estrogen is a general term used to refer to any naturally occurring or synthetic substance that has activity (i.e., estrogenic) similar to those of the most potent naturally occurring estrogen, 17β-estradiol. Estrogens are produced by the ovary, testis, placenta, adrenal cortex and by certain plants. Actions of these agents occur via two receptor subtypes, alpha and beta (ERα, ERβ), and include stimulation of secondary sex characteristics, growth and maturation of long bones and control of the menstrual cycle. ERβ gene (ESR2) expression although relatively low in the human forebrain, is most abundant in the hippocampal formation (primarily the subiculum), claustrum, and cerebral cortex suggesting that the receptor may play a role in cognition, memory and motor function. It has been reported that more women than men suffer from AD and ESR2 variants are associated with increased risk of AD in women. Moreover, agonism of these ERs has been shown to improve dementia in AD (Yaffe, K. et al., 2005; Baum, L.W., 2005; Zhao, L. and Brinton, R.D., 2006; Pirskanen, M. et al., 2005; Ohmichi, M. et al., 2005; Dhandapani, K.M. and Brann, D.W., 2002; Osterlund, M.K. et al., 2000).

### **Free Radical**

A chemically active atom or molecular fragment which contains a charge due to an excess or deficient number of electrons. These highly reactive atoms receive or release electrons to achieve a more stable configuration, a process that can damage large molecules within cells. Free radicals have been implicated in more than 50 diseases including AD, stroke, asthma, Crohn's disease and Parkinson's disease. Oxidative stress is important in the pathogenesis of AD. The reactive oxygen species (ROS) have been implicated in the cellular damage seen in neurodegenerative disorders.

ROS can react with cellular macromolecules through oxidation and can cause the cells to undergo inflammation, necrosis or apoptosis (Frank, B. and Gupta, S., 2005; Liu, R. et al., 2003; Kontush, K. and Schekatolina, S., 2004).

### **GABA Receptors**

GABA (gamma amino butyric acid) is the major inhibitory neurotransmitter in the brain and spinal cord that acts via GABAA, GABAB and GABAC receptors. GABAA receptors are widely distributed throughout the CNS. They are ionotropic and can be activated by several different compounds: They are suggested to be involved in the modulation of vigilance, anxiety, muscle tension, epileptogenic activity and memory functions. Enhancement of GABAA receptor-mediated fast synaptic inhibition may be effective in improving cognition. GABAB receptors are widely distributed throughout the CNS and in peripheral autonomic terminals and are metabotropic distinguishing

them from ionotropic GABAA receptors. GABAB receptors are coupled to G proteins and activation causes a decrease in Ca<sup>2+</sup> and an increase in K<sup>+</sup> in the membrane. GABAB-induced changes in Ca<sup>2+</sup> conductance are thought to be associated with P/Q-type and N-type and possibly L-type Ca<sup>2+</sup> channels and with several different types of K<sup>+</sup> channels. GABA transmission has been shown to be disrupted in patients with AD and GABAA and GABAB receptor modulators may be effective in improving cognitive performance (Lanctot, K.L. et al., 2004; Schmitt, H.P., 2005; Rosato- Siri, M. et al., 2006).

### **Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3)**

The enzyme originally identified as the kinase responsible for phosphorylating and inhibiting glycogen synthase, the rate-limiting enzyme of glycogen biosynthesis. Two isoforms (alpha and beta) have been identified which have similar biochemical properties. GSK-3beta is thought to be involved in signaling that controls energy metabolism, embryonic development and cell proliferation in adult tissues and inhibition of this isoform has been shown to attenuate apoptotic signals. Tau is a known substrate of GSK-3 and tau hyperphosphorylation is an event occurring early in

neurodegenerative conditions such as AD. Administration of a selective GSK3beta inhibitor in a murine model of AD resulted in reduced tau phosphorylation and a reversal in microtubule deficiency in the brain. Moreover, GSK-3beta inhibitors have been suggested to promote axon regeneration after neuronal injury (Twomey, C. and McCarthy, J.V., 2006; Bhat, R. and Berg, S., 2006; Jiang, H. et al., 2005; Conde, S. et al., 2003; Kuo, G.H. et al., 2003; Hu, S. et al., 2009; Mendes, T.C. et al., 2007; Kato, K. et al., 2007).

### **Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH)**

The decapeptide hormone (also known as luteinizing hormone releasing hormone [LHRH]) produced and released by the hypothalamus to control reproductive function via modulation of the synthesis and release of the pituitary gonadotropins luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). Neuronal receptors have been identified for LH and GnRH throughout the limbic system on several cell types and their expression is regulated through hormonal feedback loops. In particular, a high concentration of LH receptors are present in the hippocampus which is aggressively targeted by AD. Studies have shown that LH may promote neurodegenerative

changes and play a role in promoting amyloidogenic processing of the APP. Significantly increased levels of LH have been observed in serum and pyramidal neurons of patients with AD and preclinical studies showed that both cognitive performance was increased and Abeta deposition were decreased in aged transgenic mice carrying an APP mutation and treated with a GnRH agonist. Moreover, there is a reduced incidence of neurodegenerative disease in patients treated with GnRH agonist for prostate cancer. Increases in LH levels during menopause and andropause

due to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis may be responsible for inducing neurodegeneration. GnRH analogs could be an effective strategy to prevent onset and progression of AD (Casadesus, G. et al., 2006; Rosin, R.A. and Raskind, M.A., 2005; Meethal, S.V. et al., 2005).

### **Histamine H3 Receptor**

A G-protein-coupled receptor that, in contrast to H1, H2 and H4 receptors, are predominantly expressed in the CNS. Due to their location, it has been speculated that H3 receptors mediate various CNS functions by modulating brain histaminergic tone and possibly through interaction with H1 and H2 receptors. H3 receptors have been shown to act as autoreceptors in presynaptic neurons and control histamine turnover and, in addition, as heteroreceptors in dopamine-, serotonin-, norepinephrine-, GABA- and ACh-containing neurons. H3 receptors are thought to play a role in memory formation and pharmacological blockage of central H3 receptors has been shown

to enhance cognition in rodents. They may be effective in the treatment of cognitive dysfunction in AD (Passani, M.B. et al., 2004).

### **HMG-CoA Reductase (3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase)**



A key enzyme (EC 1.1.1.88) that catalyzes the rate-limiting step of cholesterol biosynthesis. There is evidence that tangle-bearing cells in AD have high levels of free cholesterol as compared to adjacent tangle-free nerve cells. In addition, cellular cholesterol homeostasis has been shown to be involved in several pathological events occurring in the brain of patients with AD. Studies have also shown that processing of the amyloid beta-peptide precursor protein (APP) and tau phosphorylation can be modulated by pronounced alterations in cellular cholesterol level (Ohm, T.G. and Meske, V., 2006; Tang, B.L., 2005; DeKosky, S.T., 2005; Ohm, T.G. et al., 2003; Kirsch, C. et al., 2003).

### **Insulin**

A polypeptide hormone secreted by pancreatic beta cells that: promotes the uptake and metabolism of glucose by cells; prevents release of glucose by the liver; promotes uptake of amino acids by muscle cells (i.e., protein synthesis); and inhibits breakdown and release of fats. Insulin release is triggered by growth hormone (GH; somatotropin), glucagon and by glucose. Insulin and insulin signaling are also important for neuronal survival. There is evidence of involvement of insulin in the pathogenesis of AD exists. AD is associated with peripheral and central insulin abnormalities and cognitive capacities are often impaired in patients with diabetes. Studies in mice deficient in the neuronal insulin receptor demonstrate increased tau-phosphorylation and reduced brain growth. Direct injection of streptozotocin in the brains of rat pups resulted in blockade of brain insulin synthesis and induction of AD-like symptoms. Post-mortem studies have shown reduced expression of insulin and insulin-like growth factor (IGF) genes and their corresponding receptors in the brain tissue of AD patients. Moreover, in these patients, membrane-bound insulin degrading enzyme levels were proportionate with an increase in Aβ<sub>42</sub>. Insulin resistance and dysregulation of the degradation of neurotoxic amyloid and insulin appear at the core of the links between AD and diabetes. Functions and expression of insulin, an enzyme involved in the degradation of neurotoxic amyloid peptides and insulin, are usually impaired or reduced in AD and diabetes. Direct delivery of insulin (intranasal) to the brain of patients with early stage AD was shown to improve memory and other functions (Revill, P. et al., 2006; Sun, M.-K. and Alkon, D.L., 2006; Rivera, E.J. et al., 2005; Schubert, M. et al., 2004).

### **c-Jun N-Terminal Kinase (JNK)**

A group of enzymes, also known as stress-activated protein kinases or SAPK, belonging to the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family that modulate the expression of genes controlling immune responses, proliferation and cell death. It is activated by exposure of cells to cytokines and environmental stress. Genetic deletion of JNK1 or JNK2 results in disruption of the regulation of CD4<sup>+</sup> cell differentiation to Th1 or Th2 subsets and may represent a new therapeutic approach for modulating Th1 and Th2 diseases. The JNK signaling pathway also has been implicated in neuronal death and therefore may be an important target for the treatment of AD (D'Ambrosio, C. et al., 2006; Ferrer, I. et al., 2005; Kuan, C.Y. and Burke, R.E., 2005).

### **Monoamine Oxidases (MAO) A & B**

Flavin-containing oxidoreductases (EC: 1.4.3.4) are involved in the catabolism neurotransmitters serotonin, norepinephrine and dopamine (MAO-A) and dietary amines such as phenylethylamine (MAO-B) which are important for maintaining a normal mental status of dopamine. Both MAO-A and MAO-B in the brain have been implicated in the etiology of AD where MAO-B is elevated in plaque-associated glia and elevated neuronal MAO-A is associated with increases in neurotoxic metabolites and neuron loss. Selective inhibition of brain MAO-A and MAO-B has been shown to significantly increase levels of dopamine, norepinephrine and serotonin in the striatum and hippocampus and improve cognition in aged rhesus monkeys. It has been suggested that iron accumulation may contribute to the oxidative stress-induced apoptosis reported in AD and Parkinson's diseases which results in increased glia hydrogen peroxide and subsequent activation of MAO activity. The increased MAO activity can generate reactive hydroxyl radicals from the interaction of iron and hydrogen peroxide (Ucar, G. et al., 2005; Youdim, M.B. et al., 2005; Chen, K. et al., 2004).

### **Muscarinic Acetylcholine M1 Receptor (m1AChR)**

One of five subtypes of membrane bound G-protein-coupled, 7-transmembrane-spanning acetylcholine receptor (AChR) proteins that have been identified and found to be predominately expressed within the parasympathetic nervous system which exerts inhibitory and excitatory control over central and peripheral tissues and plays a role in physiological functions such as heart rate, arousal, cognition, learning, hippocampal-based memory, short-term memory, sensory processing and motor control. This class of ACh receptors is activated by ACh and the highly toxic exogenous alkaloid muscarine thus distinguishing them from the unrelated nAChRs which respond to nicotine but muscarine. Activation of the stimulatory m1AChR

results in mobilization of intracellular calcium and may link Abeta accumulation, tau hyperphosphorylation and paired helical filaments with loss of cholinergic function causing cognitive impairment. m1AChR is relatively spared in AD and is known to play a role in hippocampal-based memory, learning and short-term memory. m1AChR agonists have been shown to improve cognition and modify disease properties (e.g., decrease brain Abeta)

in animal models. However, these agonists lack m1AChR selectivity and are thus associated with adverse events limiting their clinical use. A muscarinic agonist was shown to increase secreted APP and decrease Abeta and tau hyperphosphorylation in vitro and improve cognition, cholinergic markers and tau hyperphosphorylation in vivo (Clader, J.W. and Wang, Y.G., 2005; Verhoeff, N.P., 2005; Fisher, A. et al., 2006).

### **Nerve Growth Factor (NGF)**

A protein (mw = approx. 26,000) controlling the development and maintenance of sympathetic postganglionic neurons. It may also be involved in the development of sensory ganglion cells and it stimulates nucleic acid and protein synthesis. Dysfunction of NGF and its high (TrkA) and low (p75NTR) affinity receptors may be responsible for the selective degeneration of the nucleus basalis (NB) cholinergic cortical projection neurons in end stage AD. Preclinical studies using rodents showed that conjunctively administered NGF reaches the CNS and prevents degeneration of the NGF-receptive neurons involved in AD and Parkinson's disease. Anti-NGF transgenic mice

(AD 11) are an animal model of AD in which NGF depletion results in cholinergic deficits and progressive AD-like neurodegeneration. In addition, proNGF which cannot bind to TrkA receptors, has been shown to elicit neuronal apoptosis via the low affinity p75NTR and high levels of proNGF are seen in the NB of AD patients. Low levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the NB, on the other hand, are associated with improvements in AD. A phase I trial conducted in patients with mild AD showed that NGF gene therapy significantly improved the rate of cognitive decline, increased cortical 18-fluorodeoxyglucose and possibly stimulated growth responses to NGF

(Lambiase, A. et al., 2007; Counts, S.E. and Mufson, E.J., 2005; Volosin, M. et al., 2006; Tuszynski, M.H. et al., 2005).

### **Nicotinic Cholinergic Receptors (nAChR)**

A class of ACh receptors that are activated by ACh and the alkaloid nicotine (which imitates the effects of ACh) and thus, distinguishes this class of ACh receptors from the unrelated mAChRs (which respond to muscarine over nicotine). The receptors are linked to ion channels in the cell membrane and are divided into two subclasses: the ganglionic nicotinic receptors found in the CNS and PNS and the neuromuscular nicotinic receptor found in neuromuscular junctions of somatic muscles. Activation of the neuronal receptor through ligand binding causes depolarization of the plasma membrane resulting in excitation of the neurons in presynaptic nAChR, and calcium entry in postsynaptic nAChR inducing neurotransmitter release and long-term potentiation through gene regulation. There are several types of neuronal nAChRs that vary according to which of several homologous subunits are arranged around the central ion channel. They have been implicated in memory, and treatment with nicotinic agonists has been shown to ameliorate learning and memory impairments. Moreover, chronic transdermal nicotine treatment of subjects with age-associated memory impairment resulted in a sustained improvement in clinical symptoms and patients with AD have been found to have downregulated nAChR and NMDA receptors in the brain. Thus, activation of nicotinic receptors or agents that block the inhibition of nAChRs may be effective as a treatment for AD (D'Andrea, M.R. and Nagele, R.G., 2006; Magdesian, M.H. et al., 2005).

### **Nitric Oxide (NO)**

A small, membrane-permeable molecule involved in cellular signaling. It is formed by the enzyme nitric oxide synthase (NOS) from the amino acid arginine and it mediates activation of soluble guanylyl cyclase, which when activated, produces the second messenger cGMP in the brain. In the brain, NO regulates the release of neurotransmitters and plays an important neuroprotective role. Small molecules that mimic the biological activity of NO would bypass cholinergic receptor activation and may be therefore be effective in treating and and/or preventing dementia in AD. NO mimetics may possess cGMP-dependent and cGMP-independent activity and may operate via multiple signaling pathways which increase survival of neurons subjected to stress. This may also stimulate cognition-enabling pathways to circumvent dementia in diseases such as AD. On the other hand, NO production by astrocytes has been suggested to contribute to neurodegenerative processes and NOS isoforms have been linked to the pathogenesis of AD. Moreover, platelet NO is significantly increased in patients with AD (Moreira, P.I. et al., 2006; Vignini, A. et al., 2007; Akomolafe, A. et al., 2006; Thatcher, G.R. et al., 2005).

### **NMDA Receptor**

A subtype of the glutamate receptors that binds the excitotoxic amino acid NMDA (N-methyl D-aspartic acid). Activation of NMDA receptor results in the opening of an ion channel, allowing inflow of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup>, of which the latter is thought to play a critical role in synaptic plasticity. The receptor mediates long-term potentiation of the signaling involved in learning, memory and cognition but it has also been implicated in causing the cell damage observed in AD as well as Parkinson's and Huntington's diseases. Although some studies report that the NMDA receptor is downregulated in the brains of patients with AD and effective treatment would include potentiation of the NMDA receptor, others assert that the activity of this receptor is actually upregulated in AD brains and excitotoxicity plays a critical and detrimental role in chronic neurodegenerative disorders. Synaptic overactivity results in excessive glutamate release thus overstimulating postsynaptic cell membrane receptors (i.e., NMDA receptor) which upon activation, open associated ion channel pores and increases ion influx. The consequence is neuronal cell injury and death. Antagonism of the NMDA receptor may therefore be effective in preventing neurodegeneration seen in AD (Kornhuber, J. et al., 2006; Snyder, E.M. et al., 2005; Narahashi, T. et al., 2003; Lleo, A. et al., 2006; Francis, P.T., 2005).

#### **Nuclear Factor kappaB (NFkappaB)**

A nuclear transcription factor and intracellular mediator of the inflammatory cascade involved in generation of certain adhesion molecules (e.g., ICAM-1, VCAM-1), inducible nitric oxide synthase (iNOS), COX-2, cytokines (e.g., IL-1beta, IL-2, TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma) and chemokines (IL- 8). Other genes which are regulated by NFkappaB include those encoding the IL-2 receptor, the IL- 12 p40 subunit and c-Myc. NFkappaB has been implicated in the control of cell proliferation and apoptosis and may participate in long-term memory formation. Moreover, NF-kappaB signaling in microglia is essential for the A-beta-induced neuronal death that causes AD. Thus, the transcription factor represents a potential target for anti-AD therapy (Townsend, K.P. and Pratico, D., 2005; Chen, J. et al., 2005; Onyango, I.G. et al., 2005).

#### **Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR) gamma**

A ligand-activated nuclear transcription factor that is a member of the nuclear receptor superfamily which also includes about 70 steroid, retinoid, thyroid hormone or vitamin D (e.g., RAR, RXR, TR, NGFIB, LXR, FR, PPAR). Three PPARs have been identified: PPARalpha, PPARbeta/delta and PPARgamma. They are activated by endogenous fatty acids or fatty acid derivatives. Once activated via the endogenous ligand prostaglandin J2, they heterodimerize with the retinoid X receptor (RXR) and bind to response elements on DNA resulting in regulation of transcription. Its function is further modified by coactivators and corepressors. Studies have shown that PPARgamma could be a repressor of BACE1 and therefore may play a major role in modulation of A-beta generation. Activation of the PPARgamma subtype may be effective in treating AD dementia. It has been suggested that PPARgamma agonists may increase insulin-sensitivity in the brain and therefore effectively improve AD symptoms (Sastre, M. et al., 2006; Watson, G.S. et al., 2005; d'Abramo, C. et al., 2005).

#### **Phosphodiesterase 4 (PDE4)**

The phosphodiesterase (PDE) isozymes (EC class 3.1.4) degrade cAMP and cGMP thereby modulating signal transduction mediated by these second messengers. PDE4 isoenzyme is characterized by high affinity for cAMP and poor affinity for cGMP. Four PDE4 isoforms have been identified (A, B, C and D) are abundant in immunocompetent cells, where an increase in cAMP leads to the inhibition of the synthesis and release of proinflammatory mediators, cytokines and active oxygen species. Research suggests that PDE4 inhibitors may be effective treatment strategies for inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, COPD, IBD and multiple sclerosis. Moreover, PDE4 inhibitors also be a novel therapy for the treatment of AD which involves neuroinflammation. PDE4 inhibitors have been shown to counteract deficits in long-term memory in preclinical models and they also exert neuroprotective, neuroregenerative and anti-inflammatory activities, all beneficial in the treatment of AD (Ghavami, A. et al., 2006; Beglopoulos, V. and Shen, J., 2006; Houslay, M.D. et al., 2005).

#### **Phosphodiesterase 5 (PDE5)**

A PDE isoenzyme (EC class 3.1.4) that has a relatively high affinity for cGMP and hydrolyzes cAMP poorly. Glutamatergic NMDA-mediated synaptic transmission may play an important role in synaptic plasticity which is required for learning and memory. PDE5 interrupts glutamate-mediated neurotransmission by rapidly converting cGMP to the inactive 5'GMP. Inhibition of this enzyme would attenuate the degradation of cGMP and thus facilitate further release of neurotransmitter. This mechanism may improve different kinds of learning and memory and protect against neurodegeneration (Zhang, L. et al., 2005; Devan, B.D. et al., 2005).

#### **Phosphodiesterase 4 (PDE4)**

The phosphodiesterase (PDE) isozymes (EC class 3.1.4) degrade cAMP and cGMP thereby

modulating signal transduction mediated by these second messengers. PDE4 isoenzyme is characterized by high affinity for cAMP and poor affinity for cGMP. Four PDE4 isoforms have been identified (A, B, C and D) are abundant in immunocompetent cells, where an increase in cAMP leads to the inhibition of the synthesis and release of proinflammatory mediators, cytokines and active oxygen species. Research suggests that PDE4 inhibitors may be effective treatment strategies for inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, COPD, IBD and multiple sclerosis. Moreover, PDE4 inhibitors also be a novel therapy for the treatment of AD which involves neuroinflammation. PDE4 inhibitors have been shown to counteract deficits in long-term memory in preclinical models and they also exert neuroprotective, neuroregenerative and anti-inflammatory activities, all beneficial in the treatment of AD (Ghavami, A. et al., 2006; Beglopoulos, V. and Shen, J., 2006; Houslay, M.D. et al., 2005).

### **Phosphodiesterase 5 (PDE5)**

A PDE isoenzyme (EC class 3.1.4) that has a relatively high affinity for cGMP and hydrolyzes cAMP poorly. Glutamatergic NMDA-mediated synaptic transmission may play an important role in synaptic plasticity which is required for learning and memory. PDE5 interrupts glutamate-mediated neurotransmission by rapidly converting cGMP to the inactive 5'GMP. Inhibition of this enzyme would attenuate the degradation of cGMP and thus facilitate further release of neurotransmitter. This mechanism may improve different kinds of learning and memory and protect against neurodegeneration (Zhang, L. et al., 2005; Devan, B.D. et al., 2005).

Emanuele, E. et al., 2005; Alarcon, R. et al., 2005).

### **Phospholipase A2 (PLA2)**

A member of phospholipase (PL) family of enzymes that hydrolyse the ester bonds in phospholipids. The PL group includes two types of enzymes: the aliphatic esterases that release fatty acids include PLA1, A2, and B; and the phosphodiesterases such as phospholipidase C and D that release diacyl glycerol and phosphoric acid, respectively. PLA2 is present in all mammalian tissues and has been implicated in inflammatory responses due to its action of releasing arachidonic acid (AA) Mitochondrial dysfunction including loss membrane potential and increase of ROS production in astrocytes coupled with impaired ATP production are speculated to play important roles in the pathophysiology of AD. The cytosolic and calcium-independent PLA2s, cPLA2 and iPLA2, have been shown to mediate Abeta peptide-induced mitochondrial dysfunction in AD brains. Targeting of PLA2 may therefore influence the progression of AD (Zhu, D et al., 2006; Zhu, X et al., 2004; Caspersen C. et al., 2005)

### **Pin1**

A peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (PPIase) that isomerizes only phosphorylated Ser/thr-Pro peptide bonds. It regulates several phases of the cell cycle including G1/s, G2/M and DNA replication checkpoints and is overexpressed in many human cancers; depletion of this enzyme induces apoptosis in tumor cells. Its expression is also inversely correlated with predicted neuronal vulnerability and neurofibrillary degeneration in AD. Pin1 knockout mice exhibit AD-like symptoms including motor and behavioral deficits hyperphosphorylated tau, tau filaments and neuronal degeneration. Pin1 binds to and restores the function of hyperphosphorylated tau isolated from the brains of AD patients. Sequestration of Pin1 into tau filaments could cause its depletion in the nucleus leading to apoptosis of neurons with hyperphosphorylated tau filaments. It has also been suggested that Pin1 has effects on APP processing and Abeta production so that when Pin1 activity is increased, abeta levels are low and when Pin1 activity is reduced, Abeta levels increase and AD develops. Thus, targeting Pin1 may be an effective anti-AD therapy (Pastorino, L. and Lu, K.P., 2006; Pastorino, L. et al., 2006; Lim, J. and Lu, K.P., 2005; Wulf, G. et al., 2005; Liou, Y.C. et al., 2003).

### **RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products)**

A multiligand member of the immunoglobulin family that is expressed as a cell surface molecule and is composed of three immunoglobulin-like regions, a transmembrane domain and a highly charged short cytosolic tail required for post-RAGE signaling. The receptor recognizes families of ligands in contrast to a single protein. Its ligands include advanced glycation end products (AGEs), the Abeta protein, the S100/calgranulin family of proinflammatory cytokine-like mediators, beta-integrin Mac-1 and high mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1). The receptor has been implicated in vascular disease, rheumatoid arthritis and neurodegeneration and low level of the secreted isoform, soluble RAGE (sRAGE) which is truncated form of the receptor composed of the extracellular ligand-binding domain and lacking the cytosolic and transmembrane domains, are considered a possible risk factors for atherosclerosis, rheumatoid arthritis and AD. Treatment with sRAGE effectively decreased development of cerebral beta-amyloidosis in a mouse model of AD. Thus modulation of RAGE may be effective in altering the progression of AD (Schmitt, H.P., 2006; Emanuele E., et al. 2005; Alarcon R. et al., 2005)

### Secretases

alpha-, beta- and gamma-Secretases are proteolytic enzymes that catalyze the cleavage of membrane-bound APP to generate Abeta of 40 and 42 amino acids. beta-Secretase (BACE1) cleaves APP at the C-terminus between residue 671 and 672 releasing a 100 kD soluble N-terminal fragment (APPs-beta) and a membrane-bound 12 kD C-terminal fragment (C99). Activation of the nonamyloidogenic pathway involves alpha-secretase-mediated cleavage of APP releasing a large soluble N-terminal fragment (APPs-alpha) and a 10 kD membrane-bound C-terminal fragment (C83). Both C99 and C83 are substrates for one or more gamma-secretases which catalyze the final processing step. gamma-Secretases cleave C99 and C83 fragments within their transmembrane domain resulting in release of Abeta and the secretion of nonpathogenic p3 peptide, respectively. Thus, inhibition of beta- and gamma-secretases and activation of alphasecretase are possible approaches for reducing Abeta burden in the brain and thereby slowing the progression of AD (Aisen, P.S., 2005; Tomita, T. and Iwatsubo, T., 2006; Churcher, I. and Beher, D., 2005; Kojro, E. and Fahrenholz, F., 2005; Tagami, S. et al., 2007). Identification of effective betasecretase inhibitors has proven difficult. However, significant progress has been made in development of these agents. Improvements include reductions in size of inhibitors to increase blood-brain barrier and cellular penetration, better selectivity, reductions in conformational options and reductions in peptide character (Chang, W. et al., 2006). alpha-Secretase also may be a therapeutic target for the treatment of AD since soluble APPs-alpha released from APP by alphasecretase, has been shown to be neurotrophic and neuroprotective. Studies have shown that amyloid plaque formation and hippocampal defects were prevented in a mouse AD model in animals treated with the disintegrin metalloproteinase ADAM10 which acts as an alpha-secretase. In addition, retinoic acid, identified as an inducer of human ADAM10 promoter activity, upregulated ADAM10 and its APP substrate and increased secretion of their extracellular domains in a human neuroblastoma cell line; a related APP-like-protein 2 (APLP2) was also upregulated with treatment. Thus, induction of alpha-secretase activity may be effective in the treatment of AD (Fahrenholz, F., 2006).

### Serotonin (5-HT) and Receptors

In the CNS, serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) is a biogenic amine neurotransmitter synthesized in neurons of the raphe nucleus in the brain stem and present in high concentrations in the hypothalamus and basal ganglia. The serotonergic system innervates almost all areas of the brain and spinal chord. 5-HT is involved in a wide variety of behaviors including affective state, sleep-wakefulness, feeding behavior, sexual behavior, temperature regulation, circadian rhythmicity, locomotion, neuroendocrine secretion, pain, hallucinogenesis and memory. 5-HT is also present in peripheral tissues and is evident in carcinoid tumors. It is a potent vasoconstrictor released from platelets which inhibits gastric secretion and stimulates smooth muscle. 5-HT acts via several receptors belonging to the class of phosphoinositide-specific phospholipase C (PLC)-linked receptors. The 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>4</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptor subtypes have all been implicated in the pathogenesis of AD and agents targeting them may be effective in treating AD (Lanari, A. et al., 2006; Zarros, A.C.h. et al., 2005; Mitchell, E.S. and Neumaier, J.F., 2005; Cho, S. and Hu, Y., 2007).

### Transforming Growth Factor-beta (TGF-beta)

TGF-beta is a member of a large family of pleiotropic homodimer cytokines which includes the TGFbeta1, TGF-beta2 and TGF-beta3 isoforms. They are secreted by many different cell types including B and T cells, macrophages, platelets, neurons and glial cells and signaling is mediated via a high affinity transmembrane receptor complex consisting of TGF-beta type I receptor activinlike kinase 5 (ALK5) and TGF-beta type II receptor (TbetaRII) serine/threonine kinase receptor subunits. In addition to activities such as suppression of immune responses (via downregulation of antigen presenting cells [APCs] and inhibition of B and T cell proliferation), enhancement of extracellular matrix protein production, and mediation of cell growth, differentiation and embryonic development, TGF-betas also act synergistically with neurotrophins to exert neuroprotective effects. In AD, TGF-beta levels are increased in human brain tissue although brain TbetaRII expression and serum TGF-beta levels are reduced and evidence suggests that TGF-betas may have both beneficial and detrimental effects in this disease. TGF-beta1 overproduction by astrocytes has been associated with a decrease in overall Abeta accumulation in human APP transgenic mice, and stimulation of Abeta phagocytosis in rats. In contrast, TGF-beta1 overproduction has also been implicated in the development of cerebral amyloid angiopathy associated with AD. Neuronal TGFbeta signaling via Smad transcription factors has been demonstrated to be impaired in AD and reductions in neuronal TGF-beta signaling increased age-dependent neurodegeneration and ADlike disease in a mouse model of AD. Thus, enhancement of TGFbeta signaling may effectively decrease neurodegeneration seen in AD (Tesseur, I. et al., 2006; Buckwalter, M.S. et al., 2006; Wyss- Coray, T., 2006; Zhang, H. et al., 2005).

## ANNEXE 7

Titres et résumés extraits de Medline via MEVA

[Natural human antibodies to amyloid beta peptide.](#)

PMID: 18558354 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Properties of human, natural anti-Abeta antibodies and commercially available intravenous immunoglobulin (IVIg) have been examined in light of the beneficial effects of passive immunotherapy with IVIg for patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD). Anti-Abeta antibodies in IVIg recognize conformation-specific epitopes as well as linear epitopes from different regions of the Abeta peptide. Anti-Abeta antibodies in circulation, especially those with high avidity, are often masked by ligands and the avidity of these antibodies increases upon dissociation of the bound ligands from the antibodies. Such natural anti-Abeta antibodies have the capacity to prevent Abeta oligomer-induced neurotoxicity in N2A neuroblastoma cells. This neuro-protective effect may reflect the therapeutic potential of the natural anti-Abeta antibodies found in IVIg for the treatment of patients with AD.

[Selective contrast enhancement of individual Alzheimer's disease amyloid plaques using a polyamine and Gd-DOTA conjugated antibody fragment against fibrillar Abeta42 for magnetic resonance molecular imaging.](#)

PMID: 18443900 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**PURPOSE:** The lack of an in vivo diagnostic test for AD has prompted the targeting of amyloid plaques with diagnostic imaging probes. We describe the development of a contrast agent (CA) for magnetic resonance microimaging that utilizes the F(ab')<sub>2</sub> fragment of a monoclonal antibody raised against fibrillar human Abeta<sub>42</sub>. **METHODS:** This fragment is polyamine modified to enhance its BBB permeability and its ability to bind to amyloid plaques. It is also conjugated with a chelator and gadolinium for subsequent imaging of individual amyloid plaques. **RESULTS:** Pharmacokinetic studies demonstrated this 125I-CA has higher BBB permeability and lower accumulation in the liver and kidney than F(ab')<sub>2</sub> in WT mice. The CA retains its ability to bind Abeta<sub>40/42</sub> monomers/fibrils and also binds to amyloid plaques in sections of AD mouse brain. Intravenous injection of 125I-CA into the AD mouse demonstrates targeting of amyloid plaques throughout the cortex/hippocampus as detected by emulsion autoradiography. Incubation of AD mouse brain slices in vitro with this CA resulted in selective enhancement on T1-weighted spin-echo images, which co-register with individual plaques observed on spatially matched T2-weighted spin-echo image. **CONCLUSIONS:** Development of such a molecular probe is expected to open new avenues for the diagnosis of AD.

[18-Month study of intravenous immunoglobulin for treatment of mild Alzheimer disease.](#)

PMID: 18294736 [PubMed - as supplied by publisher]

Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been proposed as a potential agent for Alzheimer's disease (AD) immunotherapy because it contains antibodies against beta-amyloid (Abeta). We carried out an open label dose-ranging study in 8 mild AD patients in which IVIg was added to approved AD therapies for 6 months, discontinued, and then resumed for another 9 months. Infusions were generally well-tolerated. Anti-Abeta antibodies in the serum from AD patients increased in proportion to IVIg dose and had a shorter half-life than anti-hepatitis antibodies and total IgG. Plasma Abeta levels increased transiently after each infusion. Cerebrospinal fluid Abeta decreased significantly at 6 months, returned to baseline after washout and decreased again after IVIg was re-administered for an additional 9 months. Mini-mental state scores increased an average of 2.5 points after 6 months, returned to baseline during washout and remained stable during subsequent IVIg treatment. Our findings confirm and extend those obtained by Dodel et al. [Dodel, R.C., Du, Y., Depboylu, C., Hampel, H., Frolich, L., Haag, A., Hemmeter, U., Paulsen, S., Teipel, S.J., Brettschneider, S., Spottke, A., Nolker, C., Moller, H.J., Wei, X., Farlow, M., Sommer, N., Oertel, W.H., 2004. Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1472-1474] from a 6-month trial of IVIg in 5 AD patients and justify further studies of IVIg for treatment of AD.

[Deglycosylated anti-amyloid beta antibodies reduce microglial phagocytosis and cytokine production while retaining the capacity to induce amyloid beta sequestration.](#)

PMID: 17970733 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Accumulation of amyloid beta (Abeta) is a pathological hallmark of Alzheimer's disease, and lowering Abeta is a promising therapeutic approach. Intact anti-Abeta antibodies reduce brain Abeta through two pathways: enhanced microglial phagocytosis and Abeta transfer from the brain to the periphery (Abeta sequestration). While activation of microglia, which is essential for microglial phagocytosis, is necessarily accompanied by undesired neuroinflammatory events, the capacity for sequestration does not seem to be linked to such effects. We and other groups have found that simple Abeta binding agents are sufficient to reduce brain Abeta through the sequestration pathway. In this study, we aimed to eliminate potentially deleterious

immune activation from antibodies without affecting the ability to induce sequestration. The glycan portion of immunoglobulin is critically involved in interactions with immune effectors including the Fc receptor and complement c1q; deglycosylation eliminates these interactions, while antigen (Abeta)-binding affinity is maintained. In this study, we investigated whether deglycosylated anti-Abeta antibodies reduce microglial phagocytosis and neuroinflammation without altering the capacity to induce Abeta sequestration. Deglycosylated antibodies maintained Abeta binding affinity. Deglycosylated antibodies did not enhance Abeta phagocytosis or cytokine release in primary cultured microglia, whereas intact antibodies did so significantly. Intravenous injection of deglycosylated antibodies elevated plasma Abeta levels and induced Abeta sequestration to a similar or greater degree compared with intact antibodies in an Alzheimer's transgenic mouse model without or with Abeta plaque pathology. We conclude that deglycosylated antibodies effectively induced Abeta sequestration without provoking neuroinflammation; thus, these deglycosylated antibodies may be optimal for sequestration therapy for Alzheimer's disease.

#### [8-plex quantitation of changes in cerebrospinal fluid protein expression in subjects undergoing intravenous immunoglobulin treatment for Alzheimer's disease.](#)

PMID: 17880003 [PubMed - indexed for MEDLINE]

An 8-plex version of an isobaric reagent for the quantitation of proteins using shotgun methods is presented. The 8-plex version of the reagent relies on amine-labeling chemistry of peptides similar to 4-plex reagents. MS/MS reporter ions at 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, and 121 m/z are used to quantify protein expression. This technology which was first applied to a test mixture consisting of eight proteins and resulted in accurate quantitation, has the potential to increase throughput of analysis for quantitative shotgun proteomics experiments when compared to 2- and 4-plex methods. The technology was subsequently applied to a longitudinal study of cerebrospinal fluid (CSF) proteins from subjects undergoing intravenous Ig treatment for Alzheimer's disease. Results from this study identify a number of protein expression changes that occur in CSF after 3 and 6 months of treatment compared to a baseline and compared to a drug washout period. A visualization tool was developed for this dataset and is presented. The tool can aid in the identification of key peptides and measurements. One conclusion aided by the visualization tool is that there are differences in considering peptide-based observations versus protein-based observations from quantitative shotgun proteomics studies.

#### [Beta-amyloidbased immunotherapy as a treatment of Alzheimers disease.](#)

PMID: 17724499 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The pathology of Alzheimer's disease shows a significant correlation between beta-amyloid peptide conformation and the clinical severity of dementia. For many years efforts have been focused on the development of inhibitors of beta-amyloid formation and its related neurotoxic effects. A new concept has been developed which shows that site-directed antibodies may modulate formation of beta-amyloid. The performance of anti-beta-amyloid antibodies in transgenic mice models of Alzheimer's disease showed that they are delivered to the central nervous system, preventing in vivo formation of beta-amyloid. Moreover, those antibodies dissolve beta-amyloid plaques and protect the mice from learning and age-related memory deficits. Experimental active immunization with beta-amyloid (1-42) in humans was stopped in phase II of their clinical trials. However, several new preparations, able to provide antibodies against beta-amyloid by either active or passive routes, have been formulated and have reached clinical testing. The data presented support the hypothesis that beta-amyloid peptide plays a central role in Alzheimer's disease, and antibodies which modulate beta-amyloid conformation may lead to immunotherapy of the disease. (c) 2007 Prous Science.

#### [In vivo targeting of antibody fragments to the nervous system for Alzheimer's disease immunotherapy and molecular imaging of amyloid plaques.](#)

PMID: 17596213 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Targeting therapeutic or diagnostic proteins to the nervous system is limited by the presence of the blood-brain barrier. We report that a F(ab')(2) fragment of a monoclonal antibody against fibrillar human Abeta42 that is polyamine (p)-modified has increased permeability at the blood-brain barrier, comparable binding to the antigen, and comparable in vitro binding to amyloid plaques in Alzheimer's disease (AD) transgenic mouse brain sections. Intravenous injection of the pF(ab')(2)4.1 in the AD transgenic mouse demonstrated efficient targeting to amyloid plaques throughout the brain, whereas the unmodified fragment did not. Removal of the Fc portion of this antibody derivative will minimize the inflammatory response and cerebral hemorrhaging associated with passive immunization and provide increased therapeutic potential for treating AD. Coupling contrast agents/radioisotopes might facilitate the molecular imaging of amyloid plaques with magnetic resonance imaging/positron emission tomography. The efficient delivery of immunoglobulin G



fragments may also have important applications to other neurodegenerative disorders or for the generalized targeting of nervous system antigens.

#### [Intravenous immunoglobulin and Alzheimer's disease immunotherapy.](#)

PMID: 17330405 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Amyloid-beta peptide (Abeta) contributes to the acute progression of Alzheimer's disease (AD) and has become the main target for therapeutics. Active immunization with Abeta in individuals with AD has been efficacious; however, some patients developed side effects, possibly related to an autoimmune response. Evidence that intravenous immunoglobulin (IVIg), an FDA-approved purified immunoglobulin fraction from normal human donor blood, shows promise of passive immunotherapy for AD is reviewed. Investigations into the molecular effects of IVIg on Abeta clearance, using the BV-2 cellular microglia line, demonstrate that IVIg dissolves Abeta fibrils in vitro, increases cellular tolerance to Abeta, enhances microglial migration toward Abeta deposits, and mediates phagocytosis of Abeta. Preliminary clinical results indicate that IVIg, which contains natural antibodies against the Abeta, warrants further study into its potential to deliver a controlled immune attack on the peptide, avoiding the immune toxicities that have had a negative impact on the first clinical trials of vaccine against Abeta.

#### [The immunotherapy of Alzheimer's disease.](#)

PMID: 15679923 [PubMed - as supplied by publisher]

Only a small percentage of patients with Alzheimer's disease benefit from current drug therapy and for only a relatively short time. This is not surprising as the goal of these drugs is to enhance existing cerebral function in Alzheimer patients and not to block the progression of cognitive decline. In contrast, immunotherapy is directed at clearing the neurotoxic amyloid beta peptide from the brain that directly or indirectly leads to cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. The single trial of active immunization with the amyloid beta peptide provided suggestive evidence of a reduction in cerebral amyloid plaques and of stabilization in cognitive function of half the patients who developed good antibody responses to the amyloid beta peptide. However, 6% of actively immunized Alzheimer patients developed sterile meningoencephalitis that forced the cessation of the clinical trial. Passive immunotherapy in animal models of Alzheimer's disease has provided similar benefits comparable to those seen with active immunotherapy and has the potential of being effective in the half of Alzheimer's disease patients who do not make a significant anti-amyloid beta peptide antibody response and without inducing T-cell-mediated encephalitis. Published studies of 5 patients with sporadic Alzheimer disease treated with intravenous immunoglobulin containing anti-amyloid beta peptide antibodies showed that amyloid beta peptide was mobilized from the brain and cognitive decline was interrupted. Further studies of passive immunotherapy are urgently required to confirm these observations.

#### [Intravenous immunoglobulins containing antibodies against beta-amyloid for the treatment of Alzheimer's disease.](#)

PMID: 15377700 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**OBJECTIVE:** Active or passive immunisation can mitigate plaque pathology in murine models of Alzheimer's disease (AD). Recently, it has been shown that antibodies against beta-amyloid (Abeta) are present in human immunoglobulin preparations (IVIgG), which specifically recognise and inhibit the neurotoxic effects of Abeta. This study reports the results from a pilot study using IVIgG in patients with AD. **METHODS:** Five patients with AD were enrolled and received monthly IVIgG over a 6 month period. Efficacy assessment included total Abeta/Abeta(1-42) measured in the CSF/serum as well as effects on cognition (ADAS-cog; CERAD) at baseline and at 6 months following IVIgG. **RESULTS:** Following IVIgG, total Abeta levels in the CSF decreased by 30.1% (17.3-43.5%) compared to baseline ( $p < 0.05$ ). Total Abeta increased in the serum by 233% ( $p < 0.05$ ). No significant change was found in Abeta(1-42) levels in the CSF/serum. Using ADAS-cog, an improvement of  $3.7 \pm 2.9$  points was detected. Scores in the MMSE were essentially unchanged (improved in four patients, stable in one patient) following IVIgG compared to baseline. **CONCLUSION:** Although the sample size of this pilot study is too small to draw a clear conclusion, the results of this pilot study provide evidence for a more detailed investigation of IVIgG for the treatment of AD.

#### [\[Endproducts and receptor of advanced glycation and lipoxidation \(AGE, ALE, RAGE\) and chronic diseases - a food perspective.\]](#)

PMID: 18426758 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**BACKGROUND:** Chronic diseases as well as complications to acute and chronic disease are repeatedly associated with accumulation in the body of glycated and lipoxidated proteins and peptides. These molecules are strongly associated with activation of a specific receptor called RAGE and a long-lasting exaggerated level of inflammation in the body. **METHODS:** PubMed reports in excess of 5000 papers plus about 14000 articles about the related HbA<sub>1c</sub>, most of them published in the last five years. Most of available abstracts have been read and circa 800 full papers studied in detail. **RESULTS:** RAGE, a member



of the immunoglobulin superfamily of cell surface molecules and receptor for advanced glycation endproducts, functions as a master switch, induces sustained activation of NF-kappaB, suppresses a series of endogenous autoregulatory functions and converts long-lasting pro-inflammatory signals into sustained cellular dysfunction and disease. Its activation is associated with high levels of dysfunctioning proteins in body fluids and tissues, and strongly associated with a series of diseases from allergy and Alzheimer to rheumatoid arthritis and urogenital disorders. Heat-treatment, irradiation and ionisation of foods increase the content in foods of AGE/ALE. CONCLUSIONS: Some processed foods are much like tobacco smoking great contributors to accumulation of glycated and lipoxidated molecules in the tissues. Change of life style: avoidance of foods rich in deranged proteins and peptides and increased consumption of antioxidants, especially polyphenols counteracts such a development.

#### [Abeta42 gene vaccine prevents Abeta42 deposition in brain of double transgenic mice.](#)

PMID: 17574274 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Abeta42 peptide aggregation and deposition is an important component of the neuropathology of Alzheimer's disease (AD). Gene-gun mediated gene vaccination targeting Abeta42 is a potential method to prevent and treat AD. APPswe/PS1DeltaE9 transgenic (Tg) mice were immunized with an Abeta42 gene construct delivered by the gene gun. The vaccinated mice developed Th2 antibodies (IgG1) against Abeta42. The Abeta42 levels in brain were decreased by 41% and increased in plasma 43% in the vaccinated compared with control mice as assessed by ELISA analysis. Abeta42 plaque deposits in cerebral cortex and hippocampus were reduced by 51% and 52%, respectively, as shown by quantitative immunolabeling. Glial cell activation was also significantly attenuated in vaccinated compared with control mice. One rhesus monkey was vaccinated and developed anti-Abeta42 antibody. These new findings advance significantly our knowledge that gene-gun mediated Abeta42 gene immunization effectively induces a Th2 immune response and reduces the Abeta42 levels in brain in APPswe/PS1DeltaE9 mice. Abeta42 gene vaccination may be safe and efficient immunotherapy for AD.

#### [Absence of beta-amyloid deposits after immunization in Alzheimer disease with Lewy body dementia.](#)

OBJECTIVE: To describe the neuropathological and biochemical findings of the brain examination of a patient enrolled in the AN-1792(QS-21) trial with an initial clinical diagnosis of Alzheimer disease (AD), in whom Lewy body variant was thereafter clinically diagnosed. DESIGN: A case report. SETTING: University memory clinic. Patient A 74-year-old woman with clinical features of probable AD. Intervention The patient received 2 injections of 225 mug of AN-1792 (beta-amyloid [Abeta]) plus 50 mug of the adjuvant QS-21 at an interval of 4 weeks. The patient was an antibody responder with an IgG anti-AN-1792 antibody titer exceeding 10 000 and an IgM titer exceeding 3500. Maximum serum anti-Abeta titers were reached in 4.7 months. During the 3 following years, while the Mini-Mental State Examination score remained globally stable despite several confusional episodes, she developed clinical features of dementia with Lewy bodies. The patient died 34 months postimmunization. An autopsy was performed. MAIN OUTCOME MEASURES: Neuropathological and biochemical examination of the brain using standardized evaluation for tau, beta-amyloid, and synuclein deposits. RESULTS: Neither neuropathological nor biochemical examinations showed amyloid deposit in the brain of this immunized patient. For tau deposition, Braak stage was IV/VI, and the Western blot analysis score was 9c/10. The neuropathological semiquantitative score for alpha-synuclein aggregation was 4. There was no inflammation. These results were compared with those of an age-matched patient with AD and a control devoid of any neurological disease. CONCLUSION: In this Lewy body variant case, with globally stable functional and cognitive features, Abeta immunization resulted in a significant clearance of amyloid deposits, with remaining tau and synuclein pathological features in the brain. Patients with a Lewy body variant of AD should not be excluded from enrollment in Abeta-immunization trials.

#### [Alzheimer's disease \(AD\)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead \(Pb\): evidence for a developmental origin and environmental link for AD.](#)

The sporadic nature of Alzheimer's disease (AD) argues for an environmental link that may drive AD pathogenesis; however, the triggering factors and the period of their action are unknown. Recent studies in rodents have shown that exposure to lead (Pb) during brain development predetermined the expression and regulation of the amyloid precursor protein (APP) and its amyloidogenic beta-amyloid (Abeta) product in old age. Here, we report that the expression of AD-related genes [APP, BACE1 (beta-site APP cleaving enzyme 1)] as well as their transcriptional regulator (Sp1) were elevated in aged (23-year-old) monkeys exposed to Pb as infants. Furthermore, developmental exposure to Pb altered the levels, characteristics, and intracellular distribution of Abeta staining and amyloid plaques in the frontal association cortex. These latent effects were accompanied by a decrease in DNA methyltransferase activity and higher levels of oxidative damage to DNA, indicating that epigenetic imprinting in early life influenced the expression of AD-related genes and promoted DNA damage and pathogenesis. These data suggest that AD pathogenesis is

influenced by early life exposures and argue for both an environmental trigger and a developmental origin of AD.

#### [Alzheimer's disease and Helicobacter pylori infection: Defective immune regulation and apoptosis as proposed common links.](#)

PMID: 16979298 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Although degenerative diseases of the central nervous system, including Alzheimer's disease (AD), have an increasingly high impact on aged population their association with Helicobacter pylori (H. pylori) infection has not as yet been thoroughly researched. Current H. pylori infection appears to induce irregular humoral and cellular immune responses that, owing to the sharing of homologous epitopes (molecular mimicry), cross-react with components of nerves, thereby contributing and possibly perpetuating the apoptotic neural tissue damage observed in neurodegenerative diseases including AD. An association between AD and H. pylori infection has been recently addressed by two studies. A higher seropositivity for anti-H. pylori immunoglobulin G antibodies in 30 patients with AD than in 30 age-matched controls was reported in one study; this serological test, however, has limitations because it does not discriminate between current and old infections. In the other study, by introducing the histological method (the actual gold standard) for diagnosis of H. pylori infection, we reported a higher prevalence of H. pylori infection in 50 AD patients than in 30 anemic controls. This pathogen may influence the pathophysiology of AD by promoting platelet and platelet-leukocyte aggregation; releasing various pro-inflammatory and vasoactive substances; developing cross-mimicry with host antigens; producing reactive oxygen metabolites and circulating lipid peroxides; influencing the apoptotic process; and increasing, through induction of atrophic gastritis, homocysteine, which contributes to vascular disorders implicated in endothelial damage and neurodegeneration.

#### [Amelioration of amyloid load by anti-Abeta single-chain antibody in Alzheimer mouse model.](#)

PMID: 16630540 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Parenteral immunization of transgenic mouse models of Alzheimer disease (AD) with synthetic amyloid beta-peptide (Abeta) prevented or reduced Abeta deposits and attenuated their memory and learning deficits. A clinical trial of immunization with synthetic Abeta, however, was halted due to brain inflammation, presumably induced by a toxic Abeta, T-cell- and/or Fc-mediated immune response. Another issue relating to such immunizations is that some AD patients may not be able to raise an adequate immune response to Abeta vaccination due to immunological tolerance or age-associated decline. Because peripheral administration of antibodies against Abeta also induced clearance of amyloid plaques in the model mice, injection of humanized Abeta antibodies has been proposed as a possible therapy for AD. By screening a human single-chain antibody (scFv) library for Abeta immunoreactivity, we have isolated a scFv that specifically reacts with oligomeric Abeta as well as amyloid plaques in the brain. The scFv inhibited Abeta amyloid fibril formation and Abeta-mediated cytotoxicity in vitro. We have tested the efficacy of the human scFv in a mouse model of AD (Tg2576 mice). Relative to control mice, injections of the scFv into the brain of Tg2576 mice reduced Abeta deposits. Because scFvs lack the Fc portion of the immunoglobulin molecule, human scFvs against Abeta may be useful to treat AD patients without eliciting brain inflammation.

#### [Anti-Abeta single-chain antibody delivery via adeno-associated virus for treatment of Alzheimer's disease.](#)

Immunization of mouse models of Alzheimer disease (AD) with amyloid-peptide (Abeta) reduces Abeta deposits and attenuates their memory and learning deficits. Recent clinical trials were halted due to meningoencephalitis, presumably induced by T cell mediated and/or Fc-mediated immune responses. Because injection of anti-Abeta F(ab')<sub>2</sub> antibodies also induces clearance of amyloid plaques in AD mouse models, we have tested a novel gene therapy modality where an adeno-associated virus (AAV) encoding anti-Abeta single-chain antibody (scFv) is injected into the corticohippocampal regions of AD mouse models. One year after injection, expression of scFv was readily detectable in the neurons of the hippocampus without discernible neurotoxicity. AD mouse models subjected to AAV injection had much less amyloid deposits at the injection sites than the mouse models subjected to PBS injection. Because the scFv lacks the Fc portion of the immunoglobulin molecule, this modality may be a feasible solution for AD without eliciting inflammation.

#### [Anti-amyloid beta protein antibody passage across the blood-brain barrier in the SAMP8 mouse model of Alzheimer's disease: an age-related selective uptake with reversal of learning impairment.](#)

Amyloid beta protein (Abeta) levels are elevated in the brain of Alzheimer's disease patients. Anti-Abeta antibodies can reverse the histologic and cognitive impairments in mice which overexpress Abeta. Passive immunization appears safer than vaccination and treatment of patients will likely require human rather than xenogenic antibodies. Effective treatment will likely require antibody to cross the blood-brain barrier (BBB). Unfortunately, antibodies typically cross the BBB very poorly and accumulate less well in brain than even albumin, a substance nearly totally excluded from the brain. We compared the ability of two anti-Abeta human monoclonal IgM antibodies, L11.3 and HyL5, to cross the BBB of young CD-1 mice to that of young

and aged SAMP8 mice. The SAMP8 mouse has a spontaneous mutation that induces an age-related, Abeta-dependent cognitive deficit. There was preferential uptake of intravenously administered L11.3 in comparison to HyL5, albumin, and a control human monoclonal IgM (RF), especially by hippocampus and olfactory bulb in aged SAMP8 mice. Injection of L11.3 into the brains of aged SAMP8 mice reversed both learning and memory impairments in aged SAMP8 mice, whereas IgG and IgM controls were ineffective. Pharmacokinetic analysis predicted that an intravenous dose 1000 times higher than the brain injection dose would reverse cognitive impairments. This predicted intravenous dose reversed the impairment in learning, but not memory, in aged SAMP8 mice. In conclusion, an IgM antibody was produced that crosses the BBB to reverse cognitive impairment in a murine model of Alzheimer's disease.

#### [Antibody-mediated immunotherapy for Alzheimer's disease.](#)

PMID: 17659471 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Immunotherapy against beta-amyloid (Abeta) peptide in transgenic mouse models of Alzheimer's disease alleviates the amyloid-associated pathology via three distinct mechanisms. First, antibodies directed against the N-terminal region of Abeta plaques leads to the dissolution of Abeta in the CNS. Second, opsonization of amyloid by an antibody occurs and is thus cleared via Fc-dependent phagocytosis. However, both of these mechanisms require the entry of antibodies into the CNS. Conversely, the third mechanism involves the sequestering of plasma Abeta by antibodies, establishing a gradient favoring the efflux of Abeta from the CNS, and is thus not dependent upon the translocation of antibodies across the blood-brain barrier. Clearly, future therapeutic approaches for Alzheimer's disease depend on increased research into the various mechanisms of immunotherapy to successfully clear Abeta peptides.

#### [Assay to screen for molecules that associate with Alzheimer's related beta-amyloid fibrils.](#)

PMID: 18380488 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Small molecules that bind to aggregated forms of Abeta peptides show promise as potential in vivo labeling agents for the diagnosis and monitoring of Alzheimer's disease. A major challenge in developing potential imaging agents that target Abeta is to rapidly identify and evaluate the association of molecules with insoluble deposits of aggregated Abeta peptides. This paper describes a simple, parallel method to rapidly screen libraries of molecules for their ability to associate with fibrils formed from synthetic Abeta peptides by monitoring their ability to inhibit the interaction of a monoclonal anti-Abeta IgG with these fibrils. We demonstrate that this assay can detect the association of small molecules with Abeta fibrils at concentrations of small molecule in the nanomolar to millimolar range. By comparing results from the screening of a small set of 30 compounds, we illustrated that this assay can rapidly analyze the relative affinity of small molecules for Abeta fibrils and identified eight compounds that can bind to Abeta fibrils at <20 microM concentrations. Significant advantages of this assay are (1) the ability to screen structurally diverse molecules without requiring them to have specific spectroscopic or radiolabeled properties, (2) the ability to estimate the percentage of the surface of the fibrils covered by the small molecules, and (3) the ability to detect the association of small molecules that potentially bind to different sites along the fibril axis. This assay also has minimal requirements for equipment or specialized facilities and should, therefore, be useful for both academic and industrial laboratories.

#### [Autoantibody-catalyzed hydrolysis of amyloid beta peptide.](#)

PMID: 18086674 [PubMed - indexed for MEDLINE]

We describe IgM class human autoantibodies that hydrolyze amyloid beta peptide 1-40 (Abeta40). A monoclonal IgM from a patient with Waldenström's macroglobulinemia hydrolyzed Abeta40 at the Lys-28-Gly-29 bond and Lys-16-Ala-17 bonds. The catalytic activity was inhibited stoichiometrically by an electrophilic serine protease inhibitor. Treatment with the catalytic IgM blocked the aggregation and toxicity of Abeta40 in neuronal cell cultures. IgMs purified from the sera of patients with Alzheimer disease (AD) hydrolyzed Abeta40 at rates superior to IgMs from age-matched humans without dementia. IgMs from non-elderly humans expressed the least catalytic activity. The reaction rate was sufficient to afford appreciable degradation at physiological Abeta and IgM concentrations found in peripheral circulation. Increased Abeta concentrations in the AD brain are thought to induce neurodegenerative effects. Peripheral administration of Abeta binding antibodies has been suggested as a potential treatment of AD. Our results suggest that catalytic IgM autoantibodies can help clear Abeta, and they open the possibility of using catalytic Abs for AD immunotherapy.

#### [Axon loss is an important determinant of weakness in multifocal motor neuropathy.](#)

PMID: 16705197 [PubMed - indexed for MEDLINE]

BACKGROUND: Multifocal motor neuropathy (MMN) is characterised by asymmetrical weakness and muscle atrophy, in the arms more than the legs, without sensory loss. Despite a beneficial response to treatment with intravenous immunoglobulins (IVIg), weakness is slowly progressive. Histopathological studies in MMN revealed features of demyelination and axon loss. It is unknown to what extent

demyelination and axon loss contribute to weakness. Unlike demyelination, axon loss has not been studied systematically in MMN. Aims/ METHODS: To assess the independent determinants of weakness in MMN, 20 patients with MMN on IVIg treatment were investigated. Using a standardised examination in each patient, muscle strength was determined in 10 muscles. In the innervating nerve of each muscle, axon loss was assessed by concentric needle electromyography, and conduction block or demyelination slowing by motor nerve conduction studies. Multivariate analysis was used to assess independent determinants of weakness. RESULTS: Needle electromyography abnormalities compatible with axon loss were found in 61% of all muscles. Axon loss, and not conduction block or demyelination slowing, was the most significant independent determinant of weakness in corresponding muscles. Furthermore, axon loss and conduction block were independently associated with each other. CONCLUSION: Axon loss occurs frequently in MMN and pathogenic mechanisms leading to axonal degeneration may play an important role in the outcome of the neurological deficit in patients with MMN. Therapeutic strategies aimed at prevention and reduction of axon loss, such as early initiation of treatment or additional (neuroprotective) agents, should be considered in the treatment of patients with MMN.

#### [Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease.](#)

PMID: 18387175 [PubMed - indexed for MEDLINE]

High levels of serum cholesterol and disruptions of the blood brain barrier (BBB) have all been implicated as underlying mechanisms in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Results from studies conducted in animals and humans suggest that caffeine might be protective against Alzheimer's disease but by poorly understood mechanisms. Using rabbits fed a cholesterol-enriched diet, we tested our hypothesis that chronic ingestion of caffeine protects against high cholesterol diet-induced disruptions of the BBB. New Zealand rabbits were fed a 2% cholesterol-enriched diet, and 3 mg caffeine was administered daily in drinking water for 12 weeks. Total cholesterol and caffeine concentrations from blood were measured. Olfactory bulbs (and for some studies hippocampus and cerebral cortex as well) were evaluated for BBB leakage, BBB tight junction protein expression levels, activation of astrocytes, and microglia density using histological, immunostaining and immunoblotting techniques. We found that caffeine blocked high cholesterol diet-induced increases in extravasation of IgG and fibrinogen, increases in leakage of Evan's blue dye, decreases in levels of the tight junction proteins occludin and ZO-1, increases in astrocytes activation and microglia density where IgG extravasation was present. Chronic ingestion of caffeine protects against high cholesterol diet-induced increases in disruptions of the BBB, and caffeine and drugs similar to caffeine might be useful in the treatment of Alzheimer's disease.

#### [Catalytic antibodies to amyloid beta peptide in defense against Alzheimer disease.](#)

PMID: 18486927 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Immunoglobulins (Igs) that bind amyloid beta peptide (Abeta) are under clinical trials for immunotherapy of Alzheimer disease (AD). We have identified IgMs and recombinant Ig fragments that hydrolyze Abeta. Hydrolysis of peripheral Abeta by the IgMs may induce increased Abeta release from the brain. The catalytic IgMs are increased in AD patients, presumably reflecting a protective autoimmune response. Reduced Abeta aggregation and neurotoxicity attributable to the catalytic function were evident. These findings provide a foundation for development of catalytic Igs for AD immunotherapy.

#### [CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology.](#)

PMID: 17945211 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The immunoglobulin superfamily member CD147 plays an important role in fetal, neuronal, lymphocyte and extracellular matrix development. Here we review the current understanding of CD147 expression and protein interactions with regard to CD147 function and its role in pathologic conditions including heart disease, Alzheimer's disease, stroke and cancer. A model linking hypoxic conditions found within the tumor microenvironment to upregulation of CD147 expression and tumor progression is introduced.

#### [CD40L disruption enhances Abeta vaccine-mediated reduction of cerebral amyloidosis while minimizing cerebral amyloid angiopathy and inflammation.](#)

PMID: 18055209 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Amyloid-beta (Abeta) immunization efficiently reduces amyloid plaque load and memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease (AD). Active Abeta immunization has also yielded favorable results in a subset of AD patients. However, a small percentage of patients developed severe aseptic meningoencephalitis associated with brain inflammation and infiltration of T-cells. We have shown that blocking the CD40-CD40 ligand (L) interaction mitigates Abeta-induced inflammatory responses and enhances Abeta clearance. Here, we utilized genetic and pharmacologic approaches to test whether CD40-



CD40L blockade could enhance the efficacy of Abeta(1-42) immunization, while limiting potentially damaging inflammatory responses. We show that genetic or pharmacologic interruption of the CD40-CD40L interaction enhanced Abeta(1-42) immunization efficacy to reduce cerebral amyloidosis in the PSAPP and Tg2576 mouse models of AD. Potentially deleterious pro-inflammatory immune responses, cerebral amyloid angiopathy (CAA) and cerebral microhemorrhage were reduced or absent in these combined approaches. Pharmacologic blockade of CD40L decreased T-cell neurotoxicity to Abeta-producing neurons. Further reduction of cerebral amyloidosis in Abeta-immunized PSAPP mice completely deficient for CD40 occurred in the absence of Abeta immunoglobulin G (IgG) antibodies or efflux of Abeta from brain to blood, but was rather correlated with anti-inflammatory cytokine profiles and reduced plasma soluble CD40L. These results suggest CD40-CD40L blockade promotes anti-inflammatory cellular immune responses, likely resulting in promotion of microglial phagocytic activity and Abeta clearance without generation of neurotoxic Abeta-reactive T-cells. Thus, combined approaches of Abeta immunotherapy and CD40-CD40L blockade may provide for a safer and more effective Abeta vaccine.

[Cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies patients enhances alpha-synuclein fibril formation in vitro.](#)

PMID: 17011551 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Deposition of alpha-synuclein (alphaS) aggregates inside brain cells is a pathological hallmark of several neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease (PD), and dementia with Lewy bodies (DLB). Recently, extracellular alphaS was detected in cerebrospinal fluid (CSF) and plasma of humans. We investigated whether CSF influences alphaS aggregation in vitro using fluorescence spectroscopy with thioflavin S and electron microscopy. We found that CSF obtained from Alzheimer's disease (AD) and DLB patients enhanced the alphaS fibril formation compared with tauopathy and non-central nervous system disease. Thus, CSF of AD and DLB characterized by aggregation of Abeta or alphaS might promote alphaS formation.

[Cerebrospinal fluid/serum IgG index is correlated with medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease.](#)

BACKGROUND/AIM: Intrathecal inflammation has been suggested to play an important role in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). However, there is little clinical evidence in support of this hypothesis in AD patients. We previously reported that the blood-brain barrier permeability represented by the cerebrospinal fluid/serum albumin ratio correlates with medial temporal lobe atrophy (MTA) in AD. The aim of this study was to elucidate the relationship between intrathecal inflammation and the severity of AD. METHODS: We investigated the correlations between the cerebrospinal fluid/serum IgG index and the indices of AD severity, including Clinical Dementia Rating and Mini-Mental State Examination, and MTA on magnetic resonance imaging in 42 AD patients. Further, the number of apolipoprotein E isoforms and the blood-brain barrier permeability were also examined for the correlation with the IgG index. RESULTS: The IgG index showed a positive correlation with the severity of MTA but not with the other parameters examined. CONCLUSION: Our results suggest that intrathecal inflammation increases in association with the severity of MTA in AD. Copyright (c) 2007 S. Karger AG, Basel.

[Cognitive deterioration in Alzheimer's disease is accompanied by increase of plasma neopterin.](#)

[PubMed - indexed for MEDLINE PMID: 16542679]

The pro-inflammatory reaction of the immune system is a feature of healthy aging and might influence the progression of Alzheimer's disease (AD). Neopterin is a pteridine derivative, released from macrophages upon stimulation with pro-inflammatory cytokine interferon-gamma. Forty-three probable AD patients were investigated at baseline and follow up (14.5+/-0.5 months; mean+/-s.e.m.). We assessed the clinical progression by the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD) battery and compared cognitive changes to serum concentrations of neopterin, C-reactive protein (CRP) and antibody to cytomegalovirus (CMV). The mean neopterin concentrations increased significantly from 9.8+/-1.0 to 13.6+/-2.1 nM (p=0.04). In contrast, mean CRP concentrations at baseline was 0.46+/-0.1 and non-significantly decreased to 0.28+/-0.04 mg/dl. Of AD patients 70% were CMV IgG-seropositive at baseline and CMV-antibody concentrations correlated with levels of neopterin (Spearman r=0.386, p=0.016). CERAD scores did not correlate with any of immune parameters at baseline. At follow up, the increase of neopterin correlated significantly with the decrease in the total CERAD and MMSE scores, according to the clinical progression (r=-0.353, p<0.05 and r=-0.401, p<0.01, respectively). Subdividing the sample with respect to baseline MMSE scores, neopterin concentrations significantly increased only in the group of MMSE<20. In the multiple testing covariates for age, gender, Apolipoprotein E-epsilon4 allele, time difference between both measurements, neopterin remained significantly associated with cognitive decline. In summary, neopterin concentrations correlated with cognitive decline in AD patients, which might be due to high CMV seropositivity in that population.

### Could serum antibody to poly(ADP-ribose) and/or histone H1 be marker for senile dementia of Alzheimer type?

PMID: 17785323 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Poly(ADP-ribosylation) has been focused on ischemic injury in the brain in relation to Alzheimer's disease (AD). We have measured IgG antibodies against poly adenosine diphosphate-ribose (pADPR) as well as histone H1 (H1) in 26 patients with either AD or with senile dementia of Alzheimer type (SDAT), and found that 80.7% (21/26) were positive for anti-pADPR IgG antibodies. Anti-H1 IgG antibodies were less positive (57.6%) (15/26) than anti-pADPR IgG antibodies, however, titers of both antibodies were well correlated ( $r = 0.768$ ). Meanwhile, similar studies on 32 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) who were positive for anti-pADPR antibody showed poor correlation ( $r = 0.184$ ) and the difference in the correlation was statistically significant ( $r < 0.01$ ). It is worthy of remark that anti-double-stranded (ds) DNA antibody, which is the hallmark of SLE, was negative in all dementia patients. Together with the findings that major subclass in dementia is both IgG1 and IgG2 and that in SLE was IgG2, the mode of production of anti-pADPR antibody in AD and SDAT is under different regulation mechanisms from that in SLE. Given the evidence that major target for ADP-ribosylation is H1 molecule, the association between anti-pADPR and anti-H1 in AD/SDAT makes sense and supports the concept that modification of proteins renders them immunogenic. Whatever the regulation is, parallel assay of two antibodies above would be of use not only for monitoring the disease process but also as a prodrome for possible subsets of SDAT and AD.

### Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the Fab fragment of WO2, an antibody specific for the Abeta peptides associated with Alzheimer's disease.

PMID: 18453721 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The murine monoclonal antibody WO2 specifically binds the N-terminal region of the amyloid beta peptide (Abeta) associated with Alzheimer's disease. This region of Abeta has been shown to be the immunodominant B-cell epitope of the peptide and hence is considered to be a basis for the development of immunotherapeutic strategies against this prevalent cause of dementia. Structural studies have been undertaken in order to characterize the molecular basis for antibody recognition of this important epitope. Here, details of the crystallization and X-ray analysis of the Fab fragment of the unliganded WO2 antibody in two crystal forms and of the complexes that it forms with the truncated Abeta peptides Abeta(1-16) and Abeta(1-28) are presented. These crystals were all obtained using the hanging-drop vapour-diffusion method at 295 K. Crystals of WO2 Fab were grown in polyethylene glycol solutions containing ZnSO<sub>4</sub>; they belonged to the orthorhombic space group P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub> and diffracted to 1.6 Å resolution. The complexes of WO2 Fab with either Abeta(1-16) or Abeta(1-28) were cocrystallized from polyethylene glycol solutions. These two complex crystals grew in the same space group, P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, and diffracted to 1.6 Å resolution. A second crystal form of WO2 Fab was grown in the presence of the sparingly soluble Abeta(1-42) in PEG 550 MME. This second form belonged to space group P2<sub>1</sub> and diffracted to 1.9 Å resolution.

### Deglycosylation of anti-beta amyloid antibodies inhibits microglia activation in BV-2 cellular model.

Immunotherapy has become a strategy for treatment of Alzheimer's disease, by inducing antibody response to amyloid-beta peptide (AbetaP) or by passive administration of anti-AbetaP antibodies. Clearance of amyloid plaques involves interaction of immunoglobulin Fc receptor (FcR)-expressing microglia and antibodyopsonized Abeta deposits, stimulating phagocytosis but may promote neuroinflammation. Carbohydrate moiety of Fc of the immunoglobulin G molecule plays a significant role in modulating binding to FcR and its effector functions. Here, we enzymatically removed Fc glycan from monoclonal antibody 196 raised against AbetaP. Antigen binding ability and in vitro stability of deglycosylated antibody were unaffected by deglycosylation. Moreover, the deglycosylated antibody exhibits low affinity to FcR on microglial BV-2 cells and has limited ability to mediate microglial chemotaxis and antibodydependent cytotoxicity compared to native antibody. These data suggest that deglycosylation of anti-Abeta antibodies before in vivo administration might prevent microglial overactivation, thus reducing the risk of neuroinflammatory response during passive immunization.

### Dense-core plaques in Tg2576 and PSAPP mouse models of Alzheimer's disease are centered on vessel walls.

PMID: 16049337 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Occurrence of amyloid beta (Abeta) dense-core plaques in the brain is one of the chief hallmarks of Alzheimer's disease (AD). It is not yet clear what factors are responsible for the aggregation of Abeta in the formation of these plaques. Using Tg2576 and PSAPP mouse models that exhibit age-related development of amyloid plaques similar to that observed in AD, we showed that approximately 95% of dense plaques in Tg2576 and approximately 85% in PSAPP mice are centered on vessel walls or in the immediate perivascular regions. Stereoscopy and simulation studies focusing on smaller plaques suggested that

vascular associations for both Tg2576 and PSAPP mice were dramatically higher than those encountered by chance alone. We further identified ultrastructural microvascular abnormalities occurring in association with dense plaques. Although occurrence of gross cerebral hemorrhage was infrequent, we identified considerable infiltration of the serum proteins immunoglobulin and albumin in association with dense plaques. Together with earlier evidence of vascular clearance of A $\beta$ , our data suggest that perturbed vascular transport and/or perivascular enrichment of A $\beta$  leads to the formation of vasocentric dense plaques in Tg2576 and PSAPP mouse models of AD.

#### Effects of chronic stress and interleukin-10 gene polymorphisms on antibody response to tetanus vaccine in family caregivers of patients with Alzheimer's disease.

PMID: 17634568 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**OBJECTIVE:** To assess the effects of psychological stress on the antibody response to tetanus vaccine adjusting for cytokine gene polymorphisms and other nongenetic factors in caregivers of patients with Alzheimer's disease (AD). **METHODS:** A family-based follow-up study was conducted in 119 spouses and offspring of community-dwelling patients with AD. Psychological stress was measured by the Perceived Stress Scale (PSS) and the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale at baseline and 1 month after the vaccination. Nutritional status, health behaviors, comorbidity, and stress-buffering factors were assessed by self-administered questionnaires, 10 single nucleotide polymorphisms (SNP) from six selected cytokines genotyped, and anti-tetanus toxoid immunoglobulin G (IgG) concentrations tested using enzyme-linked immunosorbent assays. The effects of stress and other potential confounders were assessed by mixed models that account for familial correlations. **RESULTS:** The baseline PSS score, the baseline CES-D score, the interleukin-10-1082 A>G SNP GG genotype, and the baseline anti-tetanus IgG were inversely associated with antibody fold increase. **CONCLUSION:** Both psychological stress and cytokine gene polymorphisms affected antibody fold increase. The study provided additional support for the detrimental effects of psychological stress on the antibody response to tetanus vaccine.

#### Effects of epitopes combination and adjuvants on immune responses to anti-Alzheimer disease DNA vaccines in mice.

PMID: 16327342 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Alzheimer disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by neuropathological hallmarks including deposits of the beta-amyloid peptide (A $\beta$ ). Studies have shown that immunization with A $\beta$ 42 peptide reduces both the spatial memory impairments and Alzheimer disease-like neuropathologic changes in Alzheimer disease transgenic mice, but can cause side effect of a cell-mediated autoimmune meningoencephalitis. Recently, some studies showed that DNA vaccination could be used to generate an antibody response to A $\beta$  without the adverse cell-mediated immune effect. In the current study, we generate four DNA vaccine plasmids (pV-GE1, pV-GE2, pV-GE3, and pV-GE4) against Alzheimer disease by separately fusing A $\beta$  epitope sequences (coding for EFGH, DAEFGH, EFGH+EFGH, and EFGH+DAEFGH) with IgG heavy chain coding region of mouse. Meanwhile, the full-length gene A $\beta$  encoding plasmid (pV-A $\beta$ ), empty vector (pVAX) and synthetic A $\beta$  were also included as control. The sera of BALB/c mice immunized via intramuscular with plasmids and peptide were tested by indirect ELISA for auto-A $\beta$  immunoreactivity. The results showed that all the DNA vaccine plasmids induced A $\beta$ -specific antibodies; moreover pV-GE2 and pV-A $\beta$  constructs elicited higher antibody titers than other constructs ( $P < 0.05$ ). To further enhance the immune response, GM-CSF encoding plasmid (pGM-CSF) and purified BCG-DNA were used as molecular adjuvants. BCG-DNA could enhance humoral and cellular immune responses simultaneously and did not alter the phenotype of the immune responses, whereas pGM-CSF showed no obvious effect on immune response. These results suggest that this immunization strategy of using A $\beta$  epitope encoding plasmid plus BCG-DNA adjuvant may serve as the basis for developing anti-Alzheimer disease vaccines.

#### Elevated levels of neural recognition molecule L1 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease and other dementia syndromes.

PMID: 16298234 [PubMed - indexed for MEDLINE]

In this study we surveyed a total of 218 cerebrospinal fluid (CSF) samples from patients with different neurological diseases including Alzheimer disease, non-Alzheimer forms of dementia, other neurodegenerative diseases without dementia and normal controls to quantitate by capture ELISA the concentrations of the immunoglobulin superfamily adhesion molecules L1 and NCAM, and characterized by immunoblot analysis the molecular forms of L1 and NCAM. We found a significant increase of L1 and a strong tendency for increase of the soluble fragments of NCAM in the CSF of Alzheimer patients compared to the normal control group. The proteolytic fragments of L1, but not NCAM were also elevated in patients with vascular dementia and dementia of mixed type. Higher L1 concentrations were observed irrespective of age and gender. NCAM concentrations were independent of gender, but positively correlated with age and, surprisingly, also with incidence of multiple sclerosis. Thus, there was an influence of Alzheimer and non-

Alzheimer dementias and neurodegeneration on L1, whereas age and neurodegeneration influenced NCAM concentrations. These observations point to an abnormal processing and/or shedding of L1 and NCAM in dementia-related neurodegeneration and age, respectively, reflecting changes in adhesion molecule-related cell interactions.

#### [Enhancing Th2 immune responses against amyloid protein by a DNA prime-adenovirus boost regimen for Alzheimer's disease.](#)

PMID: 17686533 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Accumulation of aggregated amyloid beta-protein (Abeta) in the brain is thought to be the initiating event leading to neurodegeneration and dementia in Alzheimer's disease (AD). Therefore, therapeutic strategies that clear accumulated Abeta and/or prevent Abeta production and its aggregation are predicted to be effective against AD. Immunization of AD mouse models with synthetic Abeta prevented or reduced Abeta load in the brain and ameliorated their memory and learning deficits. The clinical trials of Abeta immunization elicited immune responses in only 20% of AD patients and caused T-lymphocyte meningoencephalitis in 6% of AD patients. In attempting to develop safer vaccines, we previously demonstrated that an adenovirus vector, AdPEDI-(Abeta1-6)<sub>11</sub>, which encodes 11 tandem repeats of Abeta1-6 can induce anti-inflammatory Th2 immune responses in mice. Here, we investigated whether a DNA prime-adenovirus boost regimen could elicit a more robust Th2 response using AdPEDI-(Abeta1-6)<sub>11</sub> and a DNA plasmid encoding the same antigen. All mice (n=7) subjected to the DNA prime-adenovirus boost regimen were positive for anti-Abeta antibody, while, out of 7 mice immunized with only AdPEDI-(Abeta1-6)<sub>11</sub>, four mice developed anti-Abeta antibody. Anti-Abeta titers were indiscernible in mice (n=7) vaccinated with only DNA plasmid. The mean anti-Abeta titer induced by the DNA prime-adenovirus boost regimen was approximately 7-fold greater than that by AdPEDI-(Abeta1-6)<sub>11</sub> alone. Furthermore, anti-Abeta antibodies induced by the DNA prime-adenovirus boost regimen were predominantly of the IgG1 isotype. These results indicate that the DNA prime-adenovirus boost regimen can enhance Th2-biased responses with AdPEDI-(Abeta1-6)<sub>11</sub> in mice and suggest that heterologous prime-boost strategies may make AD immunotherapy more effective in reducing accumulated Abeta.

#### [Evidence that immunoglobulin-positive neurons in Alzheimer's disease are dying via the classical antibody-dependent complement pathway.](#)

PMID: 16003929 [PubMed - indexed for MEDLINE]

A recent study provided evidence that immunoglobulins (Igs) are not only present in Alzheimer's disease (AD) brains, but are also immunohistochemically detected in and/or on a particular population of pyramidal neurons that appeared morphologically degenerative in contrast to neighboring normal-appearing Ig-negative neurons. Because little has been reported about these Ig-positive neurons, the objectives of this study were to characterize the inflammatory profile of these neurons in the AD brain by determining if they possess complement components and are associated with reactive microglia. The data showed that the Ig-positive neurons had complement C1q and C5b-9 proteins and appeared degenerative. Furthermore, D-related human leukocyte antigen (HLA-DR)-positive fibers of reactive microglia were spatially closer ( $p < 0.001$ ) and often in contact with the Ig-positive neurons than the Ig-negative neurons. Collectively, these data suggest that the Ig-positive neurons detected in AD brains are dying from the processes of the antibody-induced classical complement pathway.

#### [Hughes syndrome \(the antiphospholipid syndrome\): 25 years old.](#)

PMID: 18317878 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The antiphospholipid (Hughes) syndrome (APS) is a unique thrombotic disorder, causing both arterial and venous thrombosis, linked to the presence of antibodies directed against phospholipid-protein complexes. The first papers describing the syndrome were published in 1983 and, over the next two years, a series of publications described in detail the various clinical manifestations of the syndrome. Laboratory standardisation workshops were also set up and, in 1984, the first "world" symposium on APS was held. The international APS conferences have continued to grow in numbers and in stature. The APS has already had an impact in obstetrics, in medicine, in psychiatry, and in surgery. The approximate figure of 1 in 5 is a useful guide -- 1 in 5 of all young strokes, 1 in 5 recurrent miscarriages, 1 in 5 DVTs. More precise data will become available in the worlds of epilepsy, migraine, Alzheimer's, and MS. The advent of newer "biologic" immunosuppressives such as rituximab may offer help in selected cases. Intravenous immunoglobulin has proved successful, especially in the emergency setting.

#### [Identification of aldolase as a target antigen in Alzheimer's disease.](#)

PMID: 16116239 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Alzheimer's disease (AD) is the most common human neurodegenerative disease, leading to progressive cognitive decline and eventually death. The prevailing paradigm on the pathogenesis of AD is that abnormally folded proteins accumulate in specific brain areas and lead to neuronal loss via apoptosis. In



recent years it has become evident that an inflammatory and possibly autoimmune component exists in AD. Moreover, recent data demonstrate that immunization with amyloid-beta peptide is therapeutically effective in AD. The nature of CNS Ags that are the target of immune attack in AD is unknown. To identify potential autoantigens in AD, we tested sera IgG Abs of AD patients in immunoblots against brain and other tissue lysates. We identified a 42-kDa band in brain lysates that was detected with >50% of 45 AD sera. The band was identified by mass spectrometry to be aldolase A. Western blotting with aldolase using patient sera demonstrated a band of identical size. The Ab reactivity was verified with ELISAs using aldolase. One of 25 elderly control patients and 3 of 30 multiple sclerosis patients showed similar reactivity ( $p < 0.002$ ). In enzymatic assays, anti-aldolase positive sera were found to inhibit the enzyme's activity, and the presence of the substrate (fructose 1,6-diphosphate) enhanced Ab binding. Immunization of rats and mice with aldolase in complete Freund's adjuvant was not pathogenic. These findings reveal an autoimmune component in AD, point at aldolase as a common autoantigen in this disease, and suggest a new target for potential immune modulation.

#### [IgG-assisted age-dependent clearance of Alzheimer's amyloid beta peptide by the blood-brain barrier neonatal Fc receptor.](#)

PMID: 16354907 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The role of blood-brain barrier (BBB) transport in clearance of amyloid beta-peptide (A $\beta$ ) by A $\beta$  immunotherapy is not fully understood. To address this issue, we studied the effects of peripherally and centrally administered A $\beta$ -specific IgG on BBB influx of circulating A $\beta$  and efflux of brain-derived A $\beta$  in APPsw(+/-) mice, a model that develops Alzheimer's disease-like amyloid pathology, and wild-type mice. Our data show that anti-A $\beta$  IgG blocks the BBB influx of circulating A $\beta$  in APPsw(+/-) mice and penetrates into the brain to sequester brain A $\beta$ . In young mice, A $\beta$ -anti-A $\beta$  complexes were cleared from brain to blood by transcytosis across the BBB via the neonatal Fc receptor (FcRn) and the low-density lipoprotein receptor-related protein (LRP), whereas in older mice, there was an age-dependent increase in FcRn-mediated IgG-assisted A $\beta$  BBB efflux and a decrease in LRP-mediated clearance of A $\beta$ -anti-A $\beta$  complexes. Inhibition of the FcRn pathway in older APPsw(+/-) mice blocked clearance of endogenous A $\beta$ 40/42 by centrally administered A $\beta$  immunotherapy. Moreover, deletion of the FcRn gene in wild-type mice inhibited clearance of endogenous mouse A $\beta$ 40/42 by systemically administered anti-A $\beta$ . Our data suggest that the FcRn pathway at the BBB plays a crucial role in IgG-assisted A $\beta$  removal from the aging brain.

#### [Immune complexes of auto-antibodies against A beta 1-42 peptides patrol cerebrospinal fluid of non-Alzheimer's patients.](#)

PMID: 17279093 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The diagnostic potential of large A beta-peptide binding particles (LAPs) in the cerebrospinal fluid (CSF) of Alzheimer's dementia (AD) patients and non-AD controls (nAD) was evaluated. LAPs were detected by confocal spectroscopy in both groups with high inter-individual variation in number. Molecular imaging by confocal microscopy revealed that LAPs are heterogeneous superaggregates that could be subdivided morphologically into four main types (LAP 1-4). LAP-4 type, resembling a 'large chain of pearls', was detected in 42.1% of all nAD controls but it was virtually absent in AD patients. LAP-4 type could be selectively removed by protein A beads, a clear indication that it contained immunoglobulins in addition to beta-amyloid peptides (A beta 1-42). We observed a close correlation between LAPs and immunoglobulin G (IgG) concentration in CSF in controls but not in AD patients. Double labeling of LAPs with anti-A beta and anti-IgG antibodies confirmed that LAP-4 type consisted of A beta and IgG aggregates. Our results assign a central role to the immune system in regulating A beta1-42 homeostasis by clustering this peptide in immunocomplexes.

#### [Immunization in Alzheimer's disease: naïve hope or realistic clinical potential?](#)

PMID: 18957942 [PubMed - in process]

There has been considerable recent interest in vaccination of patients by immunotherapy as a potentially clinically useful methodology for combating histopathological changes in Alzheimer's disease (AD). The focus of the majority of this research has been on (1) active immunotherapy using the pre-aggregated synthetic beta-amyloid (A $\beta$ ) 42 preparation AN1792 vaccine (QS-21), or (2) passive immunization using injections of already prepared polyclonal anti-A $\beta$  antibodies (intravenous immunoglobulin). These two clinical approaches to the treatment of patients with AD represent the focus of this review. We conclude here that, with certain caveats, immunization offers further potential as a technique for the treatment (and possible prevention) of AD. New studies are seeking to develop and apply safer vaccines that do not result in toxicity and neuroinflammation. Nevertheless, caution is warranted, and future clinical investigations are required to tackle key outstanding issues. These include the need to demonstrate efficacy in humans as well

as animal models (especially with respect to the potentially toxic side effects of immunotherapy), and fine-tuning in safely guiding the immune response. The issue of defining necessary and sufficient criteria for determining clinical efficacy remains an additional important issue for future immunization trials. The vaccination methodology appears to offer substantial current promise for clearing both soluble and aggregated amyloid in AD. However, it remains to be determined whether this approach will help to repair already damaged neural systems in the disease, and the extent to which vaccination-driven amyloid clearance will impact beneficially on patients' neurocognitive capacity and their functional status. The outcomes of future studies will be important both clinically and scientifically: an important further test of the validity of the amyloid hypothesis of AD is to evaluate the impact of an effective anti-amyloid strategy on the functional status of patients with this disease.

#### [Immunization with fibrillar Abeta\(1-42\) in young and aged canines: Antibody generation and characteristics, and effects on CSF and brain Abeta.](#)

PMID: 16460841 [PubMed - indexed for MEDLINE]

We describe a study testing fibrillar beta-amyloid(1-42) (Abeta42) vaccination in dogs. Three young beagles (4.6 years) were immunized twice with Abeta42 and a Th1 adjuvant (TiterMax Gold). Animals generated primarily IgG2 and IgM antibody responses, which were specific for the Abeta(11-30) region of Abeta(1-42). Next, 3 aged beagles (8.9-13.8 years) were immunized 4 times with Abeta(42) and a Th2 adjuvant (Alum). We observed an acute increase in IgG2, a slower increase in IgG1 and Abeta antibodies of broader specificity (Abeta(1-15>) Abeta(11-30>) Abeta(6-20)). A nonsignificant increase in CSF Abeta(1-40) and decrease in Abeta(1-40/1-42) in cortex was detected. Canines may be a useful system for testing an Abeta vaccine.

#### [Immunogenicity and therapeutic efficacy of phage-displayed beta-amyloid epitopes.](#)

PMID: 17850871 [PubMed - indexed for MEDLINE]

In vitro and in vivo studies indicate that Alzheimer's Disease (AD) could be prevented or treated by active immunization against self-peptide beta-amyloid. In this study, we compared the immunogenicity of different regions of beta-amyloid, displayed on filamentous phages. We established that a filamentous phage displaying epitope 2-6 (AEFRH) of beta-amyloid at the N-terminus of Major Capsid Protein (phage fdAD(2-6)) is more immunogenic than a phage displaying epitope 1-7 (DAEFRHD) that differs only in flanking residues. Monthly injections of fdAD(2-6) trigger a robust anti-beta-amyloid antibody response, and afford a significant reduction of plaque pathology in a mouse model of AD, whereas the same treatment, performed with phage fdAD(1-7), induces a lower anti-beta-amyloid titer and does not protect from amyloid deposition. "Memory" anti-amyloid antibodies induced by a single prime-boost cycle with vaccine fdAD(2-6), that have a lower titer compared to antibodies induced by monthly restimulations, do not prevent plaque pathology. Our data show that optimization of epitope display is essential in vaccine design, and suggest that the titer of the anti-amyloid response is the crucial parameter to obtain therapeutic efficacy in vivo.

#### [Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications.](#)

PMID: 16033289 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Historically, immunological research in psychiatry was based on empirical findings and early epidemiological studies indicating a possible relationship between psychiatric symptoms and acute infectious diseases. However, aetiopathological explanations for psychiatric disorders are no longer closely related to acute infection. Nevertheless, immune hypotheses have been discussed in schizophrenia, affective disorders and infantile autism in the last decades. Although the variability between the results of the epidemiological studies conducted to date is strikingly high, there is still some evidence that the immune system might play a role in the aetiopathogenesis of these three psychiatric diseases, at least in subgroups of patients. In anxiety disorders immunological research is still very much in its infancy, and the few and inconsistent data of immune changes in these patients are believed to reflect the influence of short- or long-term stress exposure. Nevertheless, there are also some hints raising the possibility that autoimmune mechanisms could interrupt neurotransmission, which would be of significance in certain patients with anxiety and panic disorders. Drug and alcohol (ethanol) dependence are not believed to be primarily influenced by an immunological aetiology. On the other hand, immune reactions due to different drugs of abuse and alcohol may directly or indirectly influence the course of concomitant somatic diseases. In different organic brain disorders the underlying somatic disease is defined as a primary immune or autoimmune disorder, for instance HIV infection or systemic lupus erythematosus (SLE). For other neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease, immunoaetiopathological mechanisms are supported by experimental and clinical studies. Treatment strategies based on immune mechanisms have been investigated in patients with schizophrenia and affective disorders. Furthermore, some antipsychotics and most antidepressants are known to have direct or indirect effects on the immune system. Different immunotherapies have been used in autism, including transfer factor, pentoxifylline, intravenous immunoglobulins and corticosteroids.

Immunosuppressive and/or immunomodulating agents are well established methods for treating the neuropsychiatric sequelae of immune or autoimmune disorders, for example AIDS and SLE. Therapeutic approaches in Alzheimer's disease also apply immunological methods such as strategies of active/passive immunisation and NSAIDs. Considering the comprehensive interactive network between mind and body, future research should focus on approaches linking targets of the different involved systems.

#### [Immunotherapy of Alzheimer's disease \(AD\): from murine models to anti-amyloid beta \(Abeta\) human monoclonal antibodies.](#)

PMID: 16338209 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The deposition of amyloid beta (Abeta) protein is a key pathological feature in Alzheimer's disease (AD). In murine models of AD, both active and passive immunization against Abeta induce a marked reduction in amyloid brain burden and an improvement in cognitive functions. Preliminary results of a prematurely terminated clinical trial where AD patients were actively vaccinated with aggregated Abeta bear resemblance to those documented in murine models. Passive immunization of AD patients with anti-Abeta antibodies, in particular human antibodies, is a strategy that provides a more cautious management and control of any undesired side effects. Sera of all healthy adults contain anti-Abeta IgG autoimmune antibodies. Hence antigen-committed human B-cells are easily immortalized by Epstein-Barr virus (EBV) into anti-Abeta secreting cell lines. Two anti-Abeta human monoclonal antibodies which we recently prepared bind to the N-terminus of Abeta peptide and were shown to stain amyloid plaques in non-fixed brain sections from an AD patient. It is anticipated that specifically selected anti-Abeta human monoclonal antibodies could reduce and inhibit deposits of amyloid in brain while avoiding the cognitive decline that characterizes AD. In the future, this type of antibody may prove to be a promising immune therapy for the disease.

#### [Increased neurogenesis in young transgenic mice overexpressing human APP\(Sw, Ind\).](#)

PMID: 18057556 [PubMed - indexed for MEDLINE]

APP overexpressing mice have been widely used in the study of Alzheimer's disease (AD), focusing mainly at older ages, with higher accumulation of amyloid-beta peptide (Abeta). A decrease in hippocampal adult neurogenesis has been described in these models and proposed to be a consequence of Abeta accumulation. Only one study demonstrates increased neurogenesis in the hippocampus of APP-overexpressing J20 mice, and suggests it is a compensatory effect due to a subtle Abeta-induced damage. We have previously reported that a specific aggregation of Abeta has neurogenic potential on neural stem cells (NSC) in vitro. In order to clarify the contradicting data reported in vivo, we investigated NSC proliferation and neuronal differentiation in the hippocampi of J20 mice at a broader range of ages. Using immunohistochemistry, we show increased proliferation and neuronal differentiation in the hippocampi of 3 month-old J20 mice that reverted when animals became older. The increase in neurogenesis correlated with detectable levels of oligomeric Abeta, measured by ELISA and western blot. We suggest that oligomeric Abeta directly induces neurogenesis in vivo as has been demonstrated in vitro. Understanding the mechanisms underlying these changes could lead to treatments to control the neuronal differentiation of endogenous precursors through the progress of AD.

#### [Induction of anti-inflammatory immune response by an adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6: toward safer and effective vaccines against Alzheimer's disease.](#)

PMID: 16126169 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Induction of an immune response to amyloid beta-protein (Abeta) is effective in treating animal models of Alzheimer's disease. Human clinical trials of vaccination with synthetic Abeta (AN1792), however, were halted due to brain inflammation, presumably induced by T cell-mediated immune responses. We have developed an adenovirus vector as a "possibly safer" vaccine. Here, we show that an adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6 can induce an immune response against amyloid beta-protein. Much higher titers against amyloid beta-protein were observed when an adenovirus vector encoding GM-CSF was co-administered. Immunoglobulin isotyping revealed a predominant IgG1 response, indicating anti-inflammatory Th2 type. Immunohistochemical analysis revealed no inflammation-related pathology in the brain of mice immunized with the adenovirus vector. Induced antibodies strongly reacted with amyloid plaques in the brain, demonstrating functional activity of the antibodies. Thus, the adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6 may be a safer alternative to peptide-based vaccines.

#### [Internalized antibodies to the Abeta domain of APP reduce neuronal Abeta and protect against synaptic alterations.](#)

PMID: 17468102 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Immunotherapy against beta-amyloid peptide (Abeta) is a leading therapeutic direction for Alzheimer disease (AD). Experimental studies in transgenic mouse models of AD have demonstrated that Abeta immunization reduces Abeta plaque pathology and improves cognitive function. However, the biological

mechanisms by which Abeta antibodies reduce amyloid accumulation in the brain remain unclear. We provide evidence that treatment of AD mutant neuroblastoma cells or primary neurons with Abeta antibodies decreases levels of intracellular Abeta. Antibody-mediated reduction in cellular Abeta appears to require that the antibody binds to the extracellular Abeta domain of the amyloid precursor protein (APP) and be internalized. In addition, treatment with Abeta antibodies protects against synaptic alterations that occur in APP mutant neurons.

#### [Intrabody applications in neurological disorders: progress and future prospects.](#)

PMID: 15964243 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Single-chain Fv and single-domain antibodies retain the binding specificity of full-length antibodies, but they can be expressed as single genes in phage or yeast surface-display libraries, thus allowing efficient in vitro selection from a naive human repertoire. Selected genes can then be expressed intracellularly in mammalian cells as intrabodies, with the potential for alteration of the folding, interactions, modifications, or subcellular localization of their targets. These reagents have been developed as therapeutics against cancer and HIV. Since misfolded and accumulated intracellular proteins characterize a wide range of neurodegenerative disorders, they are also potentially useful intrabody targets. Here, we review the extension of intrabody technology to the nervous system, in which studies of Huntington's disease have been used to develop the approach, and anti-synuclein and -beta-amyloid strategies are in the early stages of development. Research on several other neurodegenerations, including Parkinson's, Alzheimer's, and prion diseases, provides support for the development of intrabodies directed against specific targets, or possibly against more common downstream targets, as novel therapeutics and as drug discovery tools.

#### [Intracranial adeno-associated virus-mediated delivery of anti-pan amyloid beta, amyloid beta40, and amyloid beta42 single-chain variable fragments attenuates plaque pathology in amyloid precursor protein mice.](#)

PMID: 17108166 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Accumulation of amyloid beta protein (Abeta) aggregates is hypothesized to trigger a pathological cascade that causes Alzheimer's disease (AD). Active or passive immunizations targeting Abeta are therefore of great interest as potential therapeutic strategies. We have evaluated the use of recombinant anti-Abeta single-chain variable fragments (scFvs) as a potentially safer form of anti-Abeta immunotherapy. We have generated and characterized three anti-Abeta scFvs that recognize Abeta 1-16, Abeta x-40, or Abeta x-42. To achieve widespread brain delivery, constructs expressing these anti-Abeta scFvs were packaged into adeno-associated virus (AAV) vectors and injected into the ventricles of postnatal day 0 (P0) amyloid precursor protein CRND8-transgenic mice. Intracranial delivery of AAV to neonatal mice resulted in widespread neuronal delivery. In situ expression of each of the anti-Abeta scFvs after intracerebroventricular AAV serotype 1 delivery to P0 pups decreased Abeta deposition by 25-50%. These data suggest that intracranial anti-Abeta scFv expression is an effective strategy to attenuate amyloid deposition. As opposed to transgenic approaches, these studies also establish a "somatic brain transgenic" paradigm to rapidly and cost-effectively evaluate potential modifiers of AD-like pathology in AD mouse models.

#### [Intravenous immunoglobulin enhances the clearance of fibrillar amyloid-beta peptide.](#)

PMID: 16767774 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Intravenous immunoglobulin (IVIg), a purified immunoglobulin fraction manufactured from the blood of healthy humans, is an FDA-approved treatment for many immune and inflammatory diseases. Recent studies have demonstrated that IVIg therapy has several positive effects on patients with Alzheimer's disease (AD). These include improving cognitive functions and lowering the level of soluble amyloid-beta peptide (AbetaP) in the brain. Nonetheless, the mechanism by which IVIg mediates the clearance of AbetaP from the AD brain currently remains unknown. In this study we investigated the molecular basis for the direct and indirect effects of IVIg on AbetaP clearance using the BV-2 cellular microglia line. Specifically, we show that IVIg dissolves preformed AbetaP fibrils in vitro. Moreover, IVIg increases cellular tolerance to AbetaP, enhances microglial migration toward AbetaP deposits, and mediates phagocytosis of AbetaP. Thus, several mechanisms can be considered when examining the effects of IVIg. Our work supports the hypothesis that IVIg interferes by more than one mechanism in clearing AbetaP from the brains of Alzheimer's patients.

#### [Involvement of endoplasmic reticulum stress in the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil.](#)

PMID: 18082969 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Endoplasmic reticulum (ER) stress, which is caused by an accumulation of unfolded proteins in the ER lumen, is associated with stroke and with neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer diseases. We assessed the expression patterns of immunoglobulin heavy chain binding protein



(BiP)/glucose-regulated protein (GRP) 78 (an ER-resident molecular chaperone whose expression serves as a good marker of ER-stress), activating transcription factor (ATF)-4, and C/EBP homology protein (CHOP) by immunohistochemistry and/or Western blotting after transient forebrain ischemia in gerbils. Double-fluorescent staining involving CHOP immunohistochemistry and the terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated DNA nick-end labeling (TUNEL) method was performed to clarify the involvement of CHOP in cell death. Immunohistochemical and Western blot analyses of the hippocampal Cornet d'Ammon (CA)1 subfield showed that BiP expression was increased at 12 h, peaked at 3 days, then decreased (versus the control group). A transient increase was detected in CA3 at 1 day after ischemia, but BiP expression was unchanged in dentate gyrus and cortex. Signals for ATF-4 and CHOP were increased at 1 day and 3 days in CA1, and at 12 h in CA3. Co-localization of CHOP immunoreactivity and DNA fragmentation was detected by the TUNEL method at 3 days after ischemia in CA1, but not at 12 h in CA3. These findings are consistent with ER stress playing a pivotal role in post-ischemic neuronal death in the gerbil hippocampal CA1 subfield.

#### [IVIg in other autoimmune neurological disorders: current status and future prospects.](#)

PMID: 18685921 [PubMed - indexed for MEDLINE]

A number of autoimmune disorders have been identified in which IVIg treatment may be beneficial. Evidence for the use of IVIg in inflammatory myopathies comes from controlled trials in dermatomyositis (DM) and sporadic-inclusion body myositis (s-IBM). In DM, muscle strength was increased and neuromuscular scores and skin rashes improved. Results for s-IBM have not been as encouraging as those observed for DM. Subsequently, IVIg should be recommended as a second-line therapy in DM and used for life-threatening dysphagia in s-IBM. Using an animal model of experimental autoimmune myasthenia gravis (MG), studies also indicate that IVIg can significantly improve clinical symptoms and affect pathogenic idiotypic antibodies. In human MG, studies indicate that IVIg exhibited equal efficacy compared to plasmapheresis. IVIg can therefore be recommended for use in an MG crisis or in lieu of plasmapheresis. The role of IVIg in the chronic management of MG has not been studied. IVIg has also been investigated in autoimmune CNS disorders. In a controlled study in patients with stiff person syndrome IVIg was effective, with improvements in the distribution of stiffness index and heightened sensitivity scores. For neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, post-polio syndrome, pain, fibrosis, and autoimmune sleep disorders, some early promising results for the use of IVIg are emerging, but remain to be fully investigated. In conclusion, IVIg appears to be an effective treatment for a number of autoimmune disorders, however, optimal dosing and pharmacogenetic studies are necessary.

#### [Limited clearance of pre-existing amyloid plaques after intracerebral injection of Abeta antibodies in two mouse models of Alzheimer disease.](#)

PMID: 18091561 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Recent studies have demonstrated the potential utility of antibodies for the treatment of Alzheimer disease (AD). In transgenic mouse models of AD, peripheral and intracerebral administration of Abeta-specific antibodies reduces amyloid burdens to varied extents. The mechanism may involve clearance of pre-existing amyloid plaques or prevention of new amyloid formation. Here, we have used two transgenic models, the inducible CamKII-ttAxtetAPP/swe/ind (Line 107) and the APPswe/PS1dE9 (Line 85), to test the ability of intracerebral injection of Abeta antibodies to clear amyloid. Because the production of Abeta peptides in the Line 107 model is inducible, whereas production in Line 85 mice is constitutive, we could study the effects of antibody on pre-existing plaques versus continuous plaque formation. In Line 85, injection of antibody resulted in modest but statistically significant reductions in amyloid burden (average, 14%-16%). However, injected antibodies had no effect on amyloid burden in Line 107 under conditions in which the production of Abeta was suppressed, indicating that pre-existing plaques are not rapidly cleared. These results indicate that intracerebral injection of Abeta antibodies produces modest reductions in amyloid deposition in these two models and that the mechanism may involve prevention of amyloid formation rather than clearance of pre-existing plaques.

#### [Liposomal vaccines with conformation-specific amyloid peptide antigens define immune response and efficacy in APP transgenic mice.](#)

PMID: 17517595 [PubMed - indexed for MEDLINE]

We investigated the therapeutic effects of two different versions of Abeta(1-15) (16)) liposome-based vaccines. Inoculation of APP-V7171xPS-1 (APPxPS-1) double-transgenic mice with tetra-palmitoylated amyloid 1-15 peptide (palmAbeta(1-15)), or with amyloid 1-16 peptide (PEG-Abeta(1-16)) linked to a polyethyleneglycol spacer at each end, and embedded within a liposome membrane, elicited fast immune responses with identical binding epitopes. PalmAbeta(1-15) liposomal vaccine elicited an immune response that restored the memory defect of the mice, whereas that of PEG-Abeta(1-16) had no such effect. Immunoglobulins that were generated were predominantly of the IgG class with palmAbeta(1-15), whereas those elicited by PEG-Abeta(1-16) were primarily of the IgM class. The IgG subclasses of the antibodies

generated by both vaccines were mostly IgG2b indicating noninflammatory Th2 isotype. CD and NMR revealed predominantly beta-sheet conformation of palmAbeta(1-15) and random coil of PEG-Abeta(1-16). We conclude that the association with liposomes induced a variation of the immunogenic structures and thereby different immunogenicities. This finding supports the hypothesis that Alzheimer's disease is a "conformational" disease, implying that antibodies against amyloid sequences in the beta-sheet conformation are preferred as potential therapeutic agents.

#### [Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography.](#)

We provide the first evidence for the capability of a high-resolution positron emission tomographic (PET) imaging system in quantitatively mapping amyloid accumulation in living amyloid precursor protein transgenic (Tg) mice. After the intravenous administration of N-[11C]methyl-2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (or [11C]PIB for "Pittsburgh Compound-B") with high-specific radioactivity, the Tg mice exhibited high-level retention of radioactivity in amyloid-rich regions. PET investigation for Tg mice over an extended range of ages, including longitudinal assessments, demonstrated age-dependent increase in radioligand binding consistent with progressive amyloid accumulation. Reduction in amyloid levels in the hippocampus of Tg mice was also successfully monitored by multiple PET scans along the time course of anti-amyloid treatment using an antibody against amyloid beta peptide (Abeta). Moreover, PET scans with [18F]fluoroethyl-DAA1106, a radiotracer for activated glia, were conducted for these individuals parallel to amyloid imaging, revealing treatment-induced neuroinflammatory responses, the magnitude of which intimately correlated with the levels of pre-existing amyloid estimated by [11C]PIB. It is also noteworthy that the localization and abundance of [11C]PIB autoradiographic signals were closely associated with those of N-terminally truncated and modified Abeta, AbetaN3-pyroglutamate, in Alzheimer's disease (AD) and Tg mouse brains, implying that the detectability of amyloid by [11C]PIB positron emission tomography is dependent on the accumulation of specific Abeta subtypes. Our results support the usefulness of the small animal-dedicated PET system in conjunction with high-specific radioactivity probes and appropriate Tg models not only for clarifying the mechanistic properties of amyloidogenesis in mouse models but also for preclinical tests of emerging diagnostic and therapeutic approaches to AD.

#### [Mechanisms of A beta plaque clearance following passive A beta immunization.](#)

PMID: 16909007 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Alzheimer's disease is a major health problem with limited available medical treatment options. Immunotherapy is one approach with the potential to slow or reverse the disease process. In transgenic mouse models of amyloid deposition, anti-A beta immunotherapy is remarkably effective at diminishing the amyloid burden and reversing the memory deficiency phenotype present in these mice. Three distinct mechanisms of antibody action have been proposed to mediate these benefits of anti-A beta immunotherapy. The first is a catalytic dissolution of the A beta fibrils, proposed by Beka Solomon and colleagues. A second mechanism is opsonization of the amyloid by the antibody and subsequent phagocytosis by macrophages proposed by Dale Schenk and the Elan group. A third mechanism proposed by DeMattos, Holtzman and colleagues is the peripheral sink hypothesis, arguing that circulating antibodies sequester A beta and favor efflux of A beta from the CNS over influx to the CNS. None of these mechanisms are mutually exclusive. Our research group has evaluated these mechanisms using intracranial injection and systemic administration of anti-A beta antibodies. We found evidence supporting all three mechanisms, and suggest they may act synergistically to achieve the large effect size of the immunotherapeutic approach. However, in aged amyloid precursor protein transgenic mice administered anti-A beta antibodies systemically, there is a redistribution of the amyloid from the parenchyma to vascular elements. This increase in congophilic angiopathy is associated with increased risk of microhemorrhage. Thus, although we favor continued testing of the immunotherapy to treat Alzheimer's disease, we believe caution should be taken to minimize the risk of vascular leakage. Copyright 2005 S. Karger AG, Basel.

#### [Nasal inoculation of an adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6 upregulates IL-10 expression and reduces amyloid load in a Mo/Hu APPswe PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease.](#)

BACKGROUND: One of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) is deposits of amyloid beta-peptide (Abeta) in neuritic plaques and cerebral vessels. Immunization of AD mouse models with Abeta reduces Abeta deposits and improves memory and learning deficits. Because recent clinical trials of immunization with Abeta were halted due to brain inflammation that was presumably induced by a T-cell-mediated autoimmune response, vaccination modalities that elicit predominantly humoral immune

responses are currently being developed. **METHODS:** We have nasally immunized a young AD mouse model with an adenovirus vector encoding 11 tandem repeats of Abeta1-6 fused to the receptor-binding domain (Ia) of Pseudomonas exotoxin A (PEDI), AdPEDI-(Abeta1-6)(11), in order to evaluate the efficacy of the vector in preventing Abeta deposits in the brain. We also have investigated immune responses of mice to AdPEDI-(Abeta1-6)(11). **RESULTS:** Nasal immunization of an AD mouse model with AdPEDI-(Abeta1-6)(11) elicited a predominant IgG1 response and reduced Abeta load in the brain. The plasma IL-10 level in the AD mouse model was upregulated after immunization and, upon the stimulation with PEDI-(Abeta1-6)(11), marked IL-10 responses were found in splenic CD4(+) T cells from C57BL/6 mice that had been immunized with AdPEDI-(Abeta1-6)(11). **CONCLUSIONS:** These results suggest that the induction of Th2-biased responses with AdPEDI-(Abeta1-6)(11) in mice is mediated in part through the upregulation of IL-10, which inhibits activation of dendritic cells that dictate the induction of Th1 cells. Copyright (c) 2007 John Wiley & Sons, Ltd

#### [Novel Abeta immunogens: is shorter better?](#)

PMID: 17908047 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Active and passive Abeta immunotherapy in Alzheimer's disease (AD)-like mouse models lowers cerebral amyloid-beta protein (Abeta) levels, especially if given early in the disease process, and improves cognitive deficits. In 2002, a Phase IIa clinical trial was halted due to meningoencephalitis in approximately 6% of the AD patients. It is hypothesized that the immunogen, full-length Abeta1-42, may have led to an autoimmune response. Currently, we are developing novel Abeta peptide immunogens for active immunization in amyloid precursor protein transgenic mice (APP Tg) to target Abeta B cell epitopes (within Abeta1-15) and avoid Abeta-specific T cell epitopes (Abeta16-42) so as to generate a safe and effective AD vaccine. Intranasal immunization with dendrimeric Abeta1-15 (16 copies of Abeta1-15 on a lysine core) or a tandem repeat of Abeta1-15 joined by 2 lysines and conjugated to an RGD motif with a mutated form of an E. coli-derived adjuvant generated robust Abeta titers in both wildtype and APP Tg mice. The Abeta antibodies recognized a B cell epitope within Abeta1-7, were mostly T-helper 2 associated immunoglobulin isotypes, bound human AD and APP Tg plaques, and detected Abeta oligomers. Splenic T cells reacted to the immunogens but not full-length Abeta. Six months of intranasal immunization (from 6-to-12 months of age) of J20 mice with each immunogen lowered insoluble Abeta42 by 50%, reduced plaque burden and gliosis, and increased Abeta in plasma. Interestingly, Abeta antibody generation was influenced by route of immunization. Transcutaneous immunization with dbeta1-15, but not full-length Abeta, led to high Abeta titers. In summary, our short Abeta immunogens induced robust titers of predominantly Th2 antibodies that were able to clear cerebral Abeta in the absence of Abeta-specific T cell reactivity, indicating the potential for a safer vaccine. We remain optimistic about the potential of such a vaccine for prevention and treatment of AD.

#### [Novel approaches for immunotherapeutic intervention in Alzheimer's disease.](#)

PMID: 16765487 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Immunotherapy can attenuate amyloid neuropathology and improve cognitive function in transgenic models of Alzheimer's disease. However, the first clinical trial was halted when 6% of the Alzheimer's patients developed aseptic meningoencephalitis. Postmortem analysis of two cases with meningoencephalitis showed robust glial activation, T-cell infiltration and sporadic clearance of Abeta. Interestingly, transgenic mouse models of Alzheimer's disease failed as predictors of these adverse inflammatory events. However there are now several studies with amyloid precursor protein transgenic mice that have reported an increased risk of microhemorrhages at sites of cerebrovascular amyloid deposits and because approximately 80% of Alzheimer's patient's have cerebrovascular pathology, there is concern regarding clinical trials using passive administration of humanized anti-Abeta antibodies. Although many studies have now been published on immunotherapy in mouse models, the mechanism(s) of antibody-mediated clearance of beta-amyloid from the brain, and the cause of the antibody-induced microhemorrhages remain unclear. In this review, we will discuss the most recent results from the first clinical trial, offer speculation on possible causes for the failure of the trial, review data on antibody-mediated clearance mechanisms, explore the role of complement and inflammation in the clearance of beta-amyloid, and suggest novel strategies for avoiding problems in future clinical trials. The central hypothesis being proposed in this review is that anti-Abeta antibodies delivered directly to the CNS at the sites of amyloid deposits will be far more effective at clearing Abeta and safer than active or passive immunization strategies where the majority of the antibodies are in the periphery.

#### [Peripherally Administered Human Umbilical Cord Blood Cells Reduce Parenchymal and Vascular beta-Amyloid Deposits in Alzheimer Mice.](#)

PMID: 18366296 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Modulation of immune/inflammatory responses by diverse strategies including amyloid-beta (Abeta) immunization, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and manipulation of microglial activation states has been shown to reduce Alzheimer's disease (AD)-like pathology and cognitive deficits in AD transgenic

mouse models. Human umbilical cord blood cells (HUCBCs) have unique immunomodulatory potential. We wished to test whether these cells might alter AD-like pathology after infusion into the PSAPP mouse model of AD. Here, we report a marked reduction in Abeta levels/beta-amyloid plaques and associated astrogliosis following multiple low-dose infusions of HUCBCs. HUCBC infusions also reduced cerebral vascular Abeta deposits in the Tg2576 AD mouse model. Interestingly, these effects were associated with suppression of the CD40-CD40L interaction, as evidenced by decreased circulating and brain soluble CD40L (sCD40L), elevated systemic immunoglobulin M (IgM) levels, attenuated CD40L-induced inflammatory responses, and reduced surface expression of CD40 on microglia. Importantly, deficiency in CD40 abolishes the effect of HUCBCs on elevated plasma Abeta levels. Moreover, microglia isolated from HUCBC-infused PSAPP mice demonstrated increased phagocytosis of Abeta. Furthermore, sera from HUCBC-infused PSAPP mice significantly increased microglial phagocytosis of the Abeta1-42 peptide while inhibiting interferon-gamma-induced microglial CD40 expression. Increased microglial phagocytic activity in this scenario was inhibited by addition of recombinant CD40L protein. These data suggest that HUCBC infusion mitigates AD-like pathology by disrupting CD40L activity.

#### [Perispinal etanercept for treatment of Alzheimer's disease.](#)

PMID: 18220520 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**BACKGROUND:** Increasing basic science and clinical evidence implicates inflammatory processes and resulting glial activation in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. Excess TNF-alpha, a cytokine with pleiotropic effects in the CNS, has been suggested to be involved in the pathogenesis of AD. In addition to its pro-inflammatory effects, TNF-alpha affects synaptic transmission; and glutamate, NMDA, and amyloid pathways. More specifically, TNF-alpha, produced by glia, has been shown to affect both synaptic strength and to mediate synaptic scaling, a homeostatic mechanism important to the control of neural networks. A recently published small, open-label pilot study suggested that inhibition of the inflammatory cytokine TNF-alpha utilizing the perispinal administration of etanercept may lead to sustained cognitive improvement for six months in patients with mild, moderate, and severe Alzheimer's disease. **RESULTS:** Continued open-label clinical experience with this new treatment modality, now for more than two years, suggests that weekly maintenance treatment with perispinal etanercept may have a sustained positive effect. In addition, rapid clinical improvement, within minutes of dosing, has been observed on a repeated basis in multiple patients. **DISCUSSION:** It is hypothesized that perispinal administration of etanercept may enable rapid delivery to the CNS via the cerebrospinal venous system, resulting in improvement in synaptic mechanisms which have been dysregulated by excess TNF-alpha. TNF-alpha modulation in Alzheimer's disease may also act by influencing glutamate, NMDA, amyloid and other inflammatory pathways. Methods of perispinal administration, as described in the pilot study, may prove useful for delivering other therapeutics, particularly large molecules, to the CNS. Further study in randomized, placebo-controlled clinical trials and in basic science studies is merited.

#### [Perispinal etanercept: potential as an Alzheimer therapeutic.](#)

PMID: 18186919 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Tumor necrosis factor-alpha (TNF) is one of a number of systemic and immunomodulating cytokines that generally act to promote acute-phase reactions but can drive degenerative changes when chronically elevated. Traditional focus on TNF has been directed at these inflammation-related functions. Of particular relevance to intersections between neuroinflammation and neurodegeneration is the ability of TNF to increase expression of interleukin-1 (IL-1), which in turn increases production of the precursors necessary for formation of amyloid plaques, neurofibrillary tangles, and Lewy bodies. More recent data have revealed that TNF, one of the few gliotransmitters, has strikingly acute effects on synaptic physiology. These complex influences on neural health suggest that manipulation of this cytokine might have important impacts on diseases characterized by glial activation, cytokine-mediated neuroinflammation, and synaptic dysfunction. Toward such manipulation in Alzheimer's disease, a six-month study was conducted with 15 probable-Alzheimer patients who were treated weekly with perispinal injection of Etanercept, an FDA-approved TNF inhibitor that is now widely used for treatment of rheumatoid arthritis and other systemic diseases associated with inflammation. The results demonstrated that perispinal administration of etanercept could provide sustained improvement in cognitive function for Alzheimer patients. Additionally, the authors were impressed by the striking rapidity with which these improvements occurred in the study patients. An example of this rapid improvement is presented in this issue as a case report by Tobinick and Gross. Such rapid gain of function inspires speculation about the role of gliotransmission or other equally rapid synaptic events in the relationship of TNF to Alzheimer-impacted neurophysiology. Because of the inability of large molecules such as etanercept to cross the blood brain barrier following conventional systemic administration, it is likely that the more direct drug delivery system pioneered by Tobinick also contributed to the effectiveness of the treatment. If so, this system could be useful in drug delivery to the brain in other neural disorders, as well as in animal research studies, many of which currently employ delivery strategies that inflict damage to neural cells and thus engender neuroinflammatory responses.



### Preparation, crystallization and preliminary X-ray analysis of the Fab fragment of monoclonal antibody MN423, revealing the structural aspects of Alzheimer's paired helical filaments.

PMID: 17100650 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Monoclonal antibody (mAb) MN423 recognizes Alzheimer's disease specific conformation of tau protein assembled into paired helical filaments (PHF). Since the three-dimensional structure of PHF is currently unavailable, the structure of MN423 binding site could provide important information about PHF conformation with the consequences for the Alzheimer's disease prevention and cure. Fab fragment of MN423 was prepared and purified. We have identified two different conditions for crystallization of the Fab fragment that yielded two crystal forms. They diffracted to 3.0 and 1.6 Å resolution with four and one molecule in the asymmetric unit, respectively. Both crystal forms belonged to the space group P2(1) with unit cell parameters  $a = 76.4$  Å,  $b = 138.4$  Å,  $c = 92.4$  Å,  $\beta = 101.9$  degrees, and  $a = 71.5$  Å,  $b = 36.8$  Å,  $c = 85.5$  Å,  $\beta = 113.9$  degrees.

### Preventing activation of receptor for advanced glycation endproducts in Alzheimer's disease.

PMID: 15975028 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE), a member of the immunoglobulin superfamily, is a multi-ligand, cell surface receptor expressed by neurons, microglia, astrocytes, cerebral endothelial cells, pericytes, and smooth muscle cells. At least three major types of the RAGE isoforms (full length, C-truncated, and N-truncated) are present in human brains as a result of alternative splicing. Differential expression of each isoform may play a regulatory role in the physiological and pathophysiological functions of RAGE. Analysis of RAGE expression in non-demented and Alzheimer's disease (AD) brains indicated that increases in RAGE protein and percentage of RAGE-expressing microglia paralleled the severity of disease. Ligands for RAGE in AD include amyloid beta peptide (A $\beta$ ), S100/calgranulins, advanced glycation endproduct-modified proteins, and amphotericin. Collective evidence from in vitro and in vivo studies supports that RAGE plays multiple roles in the pathogenesis of AD. The major features of RAGE activation in contributing to AD result from its interaction with A $\beta$ , from the positive feedback mechanisms driven by excess amounts of A $\beta$ , and combined with sustained elevated RAGE expression. The adverse consequences of RAGE interaction with A $\beta$  include perturbation of neuronal properties and functions, amplification of glial inflammatory responses, elevation of oxidative stress and amyloidosis, increased A $\beta$  influx at the blood brain barrier and vascular dysfunction, and induction of autoantibodies. In this article, we will review recent advances of RAGE and RAGE activation based on findings from cell cultures, animal models, and human brains. The potential for targeting RAGE mechanisms as therapeutic strategies for AD will be discussed.

### Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration.

Substantial basic science and clinical evidence suggests that excess tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) is centrally involved in the pathogenesis of Alzheimer's disease. In addition to its pro-inflammatory functions, TNF- $\alpha$  has recently been recognized to be a gliotransmitter that regulates synaptic function in neural networks. TNF- $\alpha$  has also recently been shown to mediate the disruption in synaptic memory mechanisms, which is caused by beta-amyloid and beta-amyloid oligomers. The efficacy of etanercept, a biologic antagonist of TNF- $\alpha$ , delivered by perispinal administration, for treatment of Alzheimer's disease over a period of six months has been previously reported in a pilot study. This report details rapid cognitive improvement, beginning within minutes, using this same anti-TNF treatment modality, in a patient with late-onset Alzheimer's disease. Rapid cognitive improvement following perispinal etanercept may be related to amelioration of the effects of excess TNF- $\alpha$  on synaptic mechanisms in Alzheimer's disease and provides a promising area for additional investigation and therapeutic intervention.

### Redox-reactive autoantibodies in cerebrospinal fluids.

PMID: 17785318 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The oxidative stress associated with increased transitional metal concentrations in neurodegenerative diseases served as the impetus for our testing the status of redox-reactive autoantibodies in the cerebrospinal fluids from autopsy-confirmed Alzheimer's patients. Here we describe a novel family of autoantibodies capable of recognizing autoantigens subsequent to in vitro oxidation-reduction (redox) reactions in the blood and spinal fluids of all normal individuals tested. Redox autoantibodies are not detected in conventional immunoassays, thereby differentiating them from natural and hidden autoantibodies described by others. Whereas blood-borne redox autoantibodies can be IgG, IgM, and/or IgA, in spinal fluid the antibody isotype is limited to IgG. Autoantibodies in certain patients are reversible and disappear when exposed to oxidizing agents in vitro. One mechanism proposed to modulate the autoantibody unmasking-masking reactions relies upon redox-driven nitrosylation of an amino acid-containing aromatic ring, which is found within the complementarity-determining regions (CDR) of the antibodies' antigen-binding sites. The evolutionary persistence of this novel autoantibody family indicates that they are important for immunological homeostasis and suggests that they perform necessary

physiological functions. The dramatic difference in the presence of such antibodies in normal versus Alzheimer's disease (AD) suggests an important immune system dysfunction in AD.

#### [Reduced serum level of antibodies against amyloid beta peptide is associated with aging in Tg2576 mice.](#)

Both active and passive immunization to eliminate amyloid plaques from the brain of patients with Alzheimer's disease (AD) have confirmed that amyloid beta (Abeta) vaccination does not only result in clearance of Abeta plaques but improves behavioral-cognitive deficits in animal models of AD. In the present study, the levels of naturally occurring serum antibodies against Abeta were measured in Tg2576 mice at various ages using ELISA to determine the relationship between aging and the level of anti-Abeta autoantibody. The level of anti-Abeta antibody fell significantly at the age of 9 months, at the age when amyloid plaques started to appear in the brain of Tg2576 mice, and was persistently low thereafter. However, serum immunoglobulin (Ig) level was elevated in older transgenic mice compared with younger transgenic mice suggesting that the reduced level of anti-Abeta autoantibody was not merely due to deterioration of the immune response in aged Tg2576 mice.

#### [Role of IVIg in autoimmune, neuroinflammatory and neurodegenerative disorders of the central nervous system: present and future prospects.](#)

PMID: 16998751 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**INTRODUCTION:** Although IVIg is highly effective in several autoimmune neuromuscular disorders (neuropathies, myopathies and neuromuscular junction disorders), its effectiveness in autoimmune or neuroinflammatory CNS diseases, with the exception of multiple sclerosis, has not been explored. Emerging data suggest that IVIg may have a role not only in certain antibody-mediated CNS diseases but also in some neurodegenerative disorders associated with "neuroinflammation" mediated by proinflammatory cytokines. **METHODS:** Data from a previously reported controlled study conducted in patients with stiff person syndrome (SPS) are presented as a paradigm of a CNS disorder associated with specific autoantibodies responding to IVIg. Emerging data using IVIg in various neuroinflammatory and neurodegenerative conditions such as Alzheimer's disease, postpolio syndrome (PPS), fibrotic disorders, chronic painful conditions and narcolepsy are summarized. **RESULTS:** On the basis of a double-blind placebo-controlled trial conducted in SPS patients with high anti-GAD antibodies, IVIg was shown to be effective resulting in improvement of stiffness and heightened sensitivity scores and increasing the patients' ability to carry out daily activities. In SPS, IVIg also suppressed the anti-GAD antibodies titers probably via an anti-idiotypic effect. A controlled study in patients with PPS, showed reduction in cytokines in serum and CSF with concomitant improvement in the patients' strength and ability to carry out their daily activities. The effect of IVIg in a small number of patients with Alzheimer's disease was promising by reducing the ADAS-cog scores, suggesting a reversal of disease progression. IVIg has been shown to have an effect on tissue fibrosis and in certain subacute painful conditions by suppressing cytokines that mediate fibrosis or pain. In another uncontrolled study, IVIg reduced the number of cataplectic attacks in narcolepsy patients. **CONCLUSIONS:** IVIg is effective in anti-GAD-positive patients with SPS. Whether it is also effective in other GAD-positive CNS disorders such as epilepsies, cerebellar degenerations or Batten's disease need to be studied in control trials. Emerging data suggest that IVIg, by suppressing proinflammatory cytokines, may exert a beneficial effect in patients with Alzheimer's disease, postpolio syndrome, chronic pain syndromes, fibrotic disorders and narcolepsy. Controlled studies are being planned or conducted to substantiate the benefit of IVIg in neurodegenerative disorders.

#### [Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target.](#)

The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cell-bound receptor of the immunoglobulin superfamily which may be activated by a variety of proinflammatory ligands including advanced glycoxidation end products, S100/calgranulins, high mobility group box 1, and amyloid beta-peptide. RAGE has a secretory splice isoform, soluble RAGE (sRAGE), that lacks the transmembrane domain and therefore circulates in plasma. By competing with cell-surface RAGE for ligand binding, sRAGE may contribute to the removal/neutralization of circulating ligands thus functioning as a decoy. Clinical studies have recently shown that higher plasma levels of sRAGE are associated with a reduced risk of coronary artery disease, hypertension, the metabolic syndrome, arthritis and Alzheimer's disease. Increasing the production of plasma sRAGE is therefore considered to be a promising therapeutic target that has the potential to prevent vascular damage and neurodegeneration. This review presents the state of the art in the use of sRAGE as a disease marker and discusses the therapeutic potential of targeting sRAGE for the treatment of inflammation-related diseases such as atherosclerosis, arthritis and Alzheimer's disease.

#### [Successful adjuvant-free vaccination of BALB/c mice with mutated amyloid beta peptides.](#)

PMID: 18282292 [PubMed - indexed for MEDLINE]

**BACKGROUND:** A recent human clinical trial of an Alzheimer's disease (AD) vaccine using amyloid beta (Abeta) 1-42 plus QS-21 adjuvant produced some positive results, but was halted due to

meningoencephalitis in some participants. The development of a vaccine with mutant Abeta peptides that avoids the use of an adjuvant may result in an effective and safer human vaccine. RESULTS: All peptides tested showed high antibody responses, were long-lasting, and demonstrated good memory response. Epitope mapping indicated that peptide mutation did not lead to epitope switching. Mutant peptides induced different inflammation responses as evidenced by cytokine profiles. Ig isotyping indicated that adjuvant-free vaccination with peptides drove an adequate Th2 response. All anti-sera from vaccinated mice cross-reacted with human Abeta in APP/PS1 transgenic mouse brain tissue. CONCLUSION: Our study demonstrated that an adjuvant-free vaccine with different Abeta peptides can be an effective and safe vaccination approach against AD. This study represents the first report of adjuvant-free vaccines utilizing Abeta peptides carrying diverse mutations in the T-cell epitope. These largely positive results provide encouragement for the future of the development of human vaccinations for AD.

#### [Transcutaneous beta-amyloid immunization reduces cerebral beta-amyloid deposits without T cell infiltration and microhemorrhage.](#)

PMID: 17264212 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Alzheimer's disease (AD) immunotherapy accomplished by vaccination with beta-amyloid (Abeta) peptide has proved efficacious in AD mouse models. However, "active" Abeta vaccination strategies for the treatment of cerebral amyloidosis without concurrent induction of detrimental side effects are lacking. We have developed a transcutaneous (t.c.) Abeta vaccination approach and evaluated efficacy and monitored for deleterious side effects, including meningoencephalitis and microhemorrhage, in WT mice and a transgenic mouse model of AD. We demonstrate that t.c. immunization of WT mice with aggregated Abeta(1-42) plus the adjuvant cholera toxin (CT) results in high-titer Abeta antibodies (mainly of the Ig G1 class) and Abeta(1-42)-specific splenocyte immune responses. Confocal microscopy of the t.c. immunization site revealed Langerhans cells in areas of the skin containing the Abeta(1-42) immunogen, suggesting that these unique innate immune cells participate in Abeta(1-42) antigen processing. To evaluate the efficacy of t.c. immunization in reducing cerebral amyloidosis, transgenic PSAPP (APPsw, PSEN1dE9) mice were immunized with aggregated Abeta(1-42) peptide plus CT. Similar to WT mice, PSAPP mice showed high Abeta antibody titers. Most importantly, t.c. immunization with Abeta(1-42) plus CT resulted in significant decreases in cerebral Abeta(1-40,42) levels coincident with increased circulating levels of Abeta(1-40,42), suggesting brain-to-blood efflux of Abeta. Reduction in cerebral amyloidosis was not associated with deleterious side effects, including brain T cell infiltration or cerebral microhemorrhage. Together, these data suggest that t.c. immunization constitutes an effective and potentially safe treatment strategy for AD.

#### [Treatment of neurodegenerative CNS disease in Langerhans cell histiocytosis with a combination of intravenous immunoglobulin and chemotherapy.](#)

PMID: 17458874 [PubMed - indexed for MEDLINE]

BACKGROUND: In rare cases, patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) develop neurodegenerative CNS disease (ND-CNS-LCH). Management of ND-CNS-LCH has not been established. METHODS: We treated five pediatric patients with a combination of intravenous immunoglobulin (IVIG) and chemotherapy (steroid +/- vinblastine +/- 6-mercaptopurine +/- methotrexate). Prior to the therapy, three of the five patients had cerebellar ataxia while the remaining two had abnormal MRI findings without apparent neurological deficits. IVIG was given monthly or twice monthly at the dosage of 250-400 mg/kg/dose. RESULTS: The four patients administered more than 23 doses of IVIG and chemotherapy remained in a stable condition and did not show significant progression signs in neurological deficits or brain MRI findings during the 30-month follow-up period (median; range: 19+ to 38+) following the initiation of therapy for ND-CNS-LCH. CONCLUSION: The IVIG-containing treatment may be promising for ND-CNS-LCH; however, its effectiveness remains to be further tested in more patients as well as in a randomized trial. (c) 2007 Wiley-Liss, Inc.

#### [Virus and virus-like particle-based immunogens for Alzheimer's disease induce antibody responses against amyloid-beta without concomitant T cell responses.](#)

PMID: 16806604 [PubMed - indexed for MEDLINE]

A vaccine targeting the amyloid-beta (Abeta) peptide is a promising potential immunotherapy for Alzheimer's disease patients. However, experience from a recent clinical trial of a candidate Abeta vaccine has suggested that it is important to develop techniques to induce high titer antibodies against Abeta associated with vaccine efficacy while reducing the T cell responses against Abeta that were potentially responsible for serious side effects. We have previously demonstrated that immunization with self- and foreign antigens arrayed in a repetitive fashion on the surface of virus-like particles (VLPs) induces high titer antibody responses at low doses and in the absence of potentially inflammatory adjuvants. In this study, we examined the antibody and T cell responses upon immunization with human papillomavirus VLP- and Qbeta bacteriophage-based Abeta vaccines. Immunization with Abeta conjugated to VLPs or Qbeta elicited anti-

Abeta antibody responses at low doses and without the use of adjuvants. The flexibility of these virus-based display systems allowed us to link and induce antibodies against short Abeta-derived peptides from the amino- and carboxyl-termini of the peptide. Immunization of mice with Abeta peptide in combination with Freund's adjuvant elicited predominantly IgG2c antibodies and strong T cell proliferative responses against Abeta. In contrast, VLP-conjugated Abeta peptides elicited more balanced isotype responses, dominated by IgG1. Both VLP and Qbeta-based Abeta vaccines induced weak or negligible T cell responses against Abeta. T cell responses were largely directed against linked viral epitopes. Taken together, virus-based vaccines that allow the presentation of Abeta in a repetitive dense array are new and potentially more effective vaccine candidates for Alzheimer's disease.

[X-ray structure of the PHF core C-terminus: insight into the folding of the intrinsically disordered protein tau in Alzheimer's disease.](#)

PMID: 18061582 [PubMed - indexed for MEDLINE]

The major constituent of Alzheimer's disease paired helical filaments (PHF) core is intrinsically disordered protein (IDP) tau. In spite of a considerable effort, insoluble character of PHF together with inherent physical properties of IDP tau have precluded so far reconstruction of PHF 3D structure by X-ray crystallography or NMR spectroscopy. Here we present first crystallographic study of PHF core C-terminus. Using monoclonal antibody MN423 specific to the tertiary structure of the PHF core, the *in vivo* PHF structure was imprinted into recombinant core PHF tau. Crystallization of the complex led to determination of the structure of the core PHF tau protein fragment 386TDHGAE391 at 1.65Å resolution. Structural analysis suggests important role of the core PHF C-terminus for PHF assembly. It is reasonable to expect that this approach will help to reveal the structural principles underlying the tau protein assembly into PHF and possibly will facilitate rationale drug design for inhibition of Alzheimer neurofibrillary changes.