

marins flottent, une telle enveloppe est inutile. Des os lourds (qui ne stockent quasiment pas d'oxygène) empêcheraient les animaux plongeurs de remonter à la surface. Armand de Ricqlès et ses collègues du Laboratoire d'anatomie comparée de l'Université Paris VII ont montré que chez les mammifères actuels adaptés à la plongée, tel le dauphin, l'os est spongieux et moins dense. Les os des ichthyosaures pisciformes ont le même type d'enveloppe spongieuse : pour eux aussi, un squelette plus léger constituait un avantage.

La meilleure preuve de l'adaptation à la plongée profonde des derniers ichthyosaures est la taille de leurs yeux : 23 centimètres de diamètre pour *Ophthalmosaurus*. Par rapport à la taille du corps, cet ichthyosaure avait les yeux les plus gros de tous les animaux, actuels ou disparus.

On déduit de la taille des yeux que la vue des ichthyosaures s'est améliorée au cours de leur évolution. L'anneau sclérotique, un os qui soutenait l'œil, évitait que ce dernier ne se déforme sous l'effet de la pression de l'eau, lors de la nage ou de la plongée (l'homme et ces ancêtres mammaliens ont perdu l'anneau sclérotique, mais la plupart des autres vertébrés en ont un). D'après le diamètre de cet anneau, nous avons calculé la focale de l'œil, un nombre utilisé en photographie (le rapport de la distance focale et du diamètre de la lentille) pour définir la luminosité d'un objectif. Plus ce nombre est petit, plus l'image est lumineuse et plus le temps d'exposition est réduit. Les objectifs médiocres ont une focale de 3,5 ou plus, tandis que les meilleurs ont une focale de 1. La focale de l'œil humain est de 2,1 et celle de l'œil du chat est de 0,9 : cet animal pourrait voir à 500 mètres de profondeur sous l'eau. *Ophthalmosaurus* avait aussi une focale de 0,9, mais ses yeux étaient beaucoup plus gros, de sorte que sa vision devait être encore meilleure que celle du chat.

Disparus à jamais

De nombreuses caractéristiques des ichthyosaures (la forme du corps et des vertèbres, la taille des yeux, les capacités respiratoires, le régime alimentaire et l'habitat) se sont modifiées au cours de leur évolution. Bien qu'il soit difficile de distinguer les causes des conséquences, ces transformations ne semblent pas s'être produites indépendamment les unes des autres. Grâce



7. CETTE PETITE ÎLE au Nord-Est du Japon abritait deux squelettes presque complets d'*Utatsusaurus*, le plus ancien des ichthyosaures.

à elles, les ichthyosaures ont régné sur les mers pendant 155 millions d'années. Les nouveaux fossiles d'ichthyosaures «primitifs» ont fait progresser notre compréhension de leur remarquable adaptation à la vie marine, mais les causes de leur extinction restent mystérieuses.

Les ichthyosaures primitifs, limités à la vie près du rivage par leur nage ondulante peu efficace, ont peut-être disparu en même temps que leur habitat : une baisse générale du niveau des océans aurait éliminé leurs niches écologiques peu profondes. De nombreux animaux ont disparu de

cette façon. En revanche, les ichthyosaures évolués adaptés à la haute mer auraient survécu. Leur habitat n'ayant pas changé, d'autres facteurs ont concouru à leur disparition, peut-être l'apparition des premiers requins évolués. Cependant, on a pas encore trouvé d'indice d'une compétition entre ces deux groupes.

Les paléontologues n'expliqueront peut-être jamais pourquoi les ichthyosaures ont disparu, mais ils continuent néanmoins de reconstituer l'histoire de leur évolution et de la vie sur terre.

Ryosuke MOTANI est paléontologue au Musée royal de l'Ontario, au Canada.

C. MCGOWAN, *Dinosaurs, Spitfires, and Sea Dragons*, Harvard University Press, 1991.

R. MOTANI, Y. HAILU et C. MCGOWAN, *Eel-Like Swimming in the Earliest Ichthyosaurs*, in *Nature*, vol. 382, pp. 347-348, 25 juillet 1996.

R. MOTANI, N. MINOURA et T. ANDO, *Ichthyosaurian Relationships Illuminated*

by *New Primitive Skeletons from Japan*, in *Nature*, vol. 393, pp. 255-257, 21 mai 1998.

R. L. CAROLL, *Vertebrate Paleontology and Evolution*, Freeman, San Francisco, 1987.

R. MOTANI, B. ROTHSCILD et W. WAHL, *Large Eyeballs in Diving Ichthyosaurs*, in *Nature*, vol. 402, p. 747, 16 décembre 1999.

Site Internet de Ryosuke Motani : www.ucmp.berkeley.edu/people/motani/ichtyo/

La maladie d'Alzheimer

PETER SAINT-GEORGE-HYSLOP

On commence à élucider les mécanismes biochimiques complexes responsables de cette maladie qui détruit inexorablement les capacités intellectuelles et la vie elle-même.

Des pertes de mémoire apparemment sans gravité ; des questions répétées deux ou trois fois ; des difficultés à participer aux discussions ; une incapacité à terminer une activité soutenue. D'abord, la famille ne prête guère attention à ces troubles mineurs qu'elle attribue à l'âge ou à la fatigue. Puis, les difficultés de la grand-mère augmentent : elle ne retrouve plus son domicile alors qu'elle est au bas de sa rue, elle reconnaît de moins en moins les visages de ses proches. Finalement, elle a besoin d'une aide pour tous les actes de la vie quotidienne, pour se laver, s'habiller, se servir à manger et aller en promenade.

Cette succession de symptômes caractérise les démences, c'est-à-dire, selon l'Organisation mondiale de la santé, l'altération progressive de la mémoire, du raisonnement et des émotions. Elles résultent souvent de la dégénérescence de certaines régions du cerveau. Les démences, déjà mentionnées dans les textes grecs et dans la littérature, sont plus fréquentes avec l'âge. Aussi, dans les pays industrialisés, où l'espérance de vie a notablement augmenté, ces maladies posent un grave problème de santé publique. Environ 15 pour cent des personnes de plus de 65 ans auront une forme de démence, et plus de 35 pour cent des personnes de plus de 85 ans.

La maladie d'Alzheimer, du nom du médecin Aloïs Alzheimer qui l'a décrite pour la première fois en 1907, est la plus fréquente de toutes les démences. En France, 300 000 personnes en souffrent, et les experts estiment qu'en 2025, elles seront

22 millions de par le monde. Faute de connaissances, les traitements préventifs ou curatifs font encore défaut, mais les découvertes récentes en épidémiologie, en génétique ainsi qu'en biologie moléculaire et cellulaire ont en partie révélé les causes de cette maladie et des mécanismes pathogènes.

La maladie d'Alzheimer résulte du fonctionnement anormal de certaines protéines dont des fragments toxiques s'accumulent dans certains neurones et dans les espaces intercellulaires. Plusieurs autres maladies où les neurones dégénèrent, notamment la démence frontotemporale (qui résulte d'une atrophie cérébrale localisée dans les aires frontales et temporales), la maladie de Parkinson et la maladie de Creutzfeldt-Jakob, résultent également d'un dysfonctionnement de certaines protéines. Les découvertes de divers mécanismes responsables des démences ouvrent la voie à de nouveaux traitements et, par exemple, à des vaccins, dont l'un commencera à être testé en France, au début de 2001 ; ils aideront l'organisme à éliminer ces fragments protéiques toxiques.

Innée ou acquise ?

Depuis la description de la maladie, les épidémiologistes ont voulu comprendre comment elle se transmet, en cherchant notamment s'il existe des familles plus touchées que d'autres. Qui de la génétique ou de l'environnement a une influence prépondérante ? Dans les années 1980, des études ont montré que les membres de cer-

taines familles sont davantage touchés par ce type de démence. Parfois, la maladie se transmet à la moitié des enfants, aussi bien les garçons que les filles. Ainsi, il existe une vulnérabilité héréditaire liée à un gène anormal situé sur un chromosome autosomal, c'est-à-dire non sexuel, puisque les deux sexes sont atteints ; de plus, le gène muté est dominant par rapport au gène normal hérité du parent non malade.

Les épidémiologistes ont également étudié la fréquence de la maladie d'Alzheimer hors des familles à risques. Ils ont établi que l'hérédité est un facteur important. Cependant, des facteurs de risques environnementaux ont aussi été identifiés : ils agissent en synergie avec les facteurs génétiques. Les facteurs identifiés sont un faible niveau d'éducation au cours de la petite enfance, un grave traumatisme à la tête et – peut-être – la présence d'aluminium dans l'eau de boisson. Toutefois, ces facteurs sont sans doute eux-mêmes à relier à d'autres agents ou à d'autres événements causals. Par exemple, en diminuant le nombre de neurones, une blessure à la tête entraîne peut-être une apparition plus précoce des symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Néanmoins, la découverte de facteurs génétiques montre que toute avancée dans ce domaine aura des répercussions sur tous les cas de maladie d'Alzheimer, car les anomalies cliniques, neuropathologiques et biochimiques sont identiques pour tous ces malades, que l'origine soit génétique ou non.

La formation des plaques amyloïdes

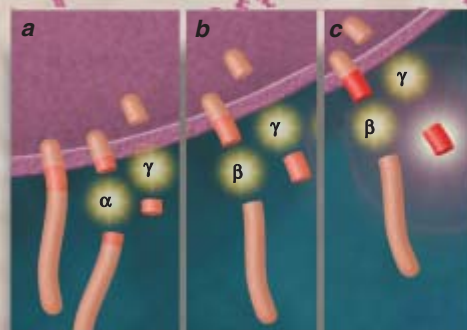
En observant au microscope le cerveau de malades décédés, les neurobiologistes ont constaté que les neurones de certaines zones du cerveau, tels l'hippocampe, un centre de la mémoire, et les aires du cortex cérébral dédiées au raisonnement, à la mémoire, au langage et aux mécanismes de la pensée, étaient détruits. Dans les années 1970, les biologistes ont découvert que certains des neurones détruits sont des neurones cholinergiques, c'est-à-dire qu'ils communiquent par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur nommé acétylcholine : cette molécule est libérée dans la synapse, l'espace qui sépare deux neurones, par le neurone «amont», puis captée par des récepteurs situés sur le neurone «aval» avant d'être finalement dégradée par une enzyme, l'acétylcholinestérase. Des médicaments, tels l'Exelon™ et l'Aricept™, qui sont apparus dans les années 1990, inhibent l'action de l'acétylcholinestérase : en augmentant la durée d'action de l'acétylcholine, ces composés ralentissent le développement des dysfonctionnements, lorsque la maladie n'est pas encore trop avancée. Hélas, ces médicaments sont inutiles lorsque les neurones cholinergiques sont déjà détruits.

Outre la destruction de certains neurones, l'autre anomalie directement observable de la maladie d'Alzheimer se traduit par la présence d'agrégats de protéines dans le cerveau soit à l'intérieur des neurones, soit entre eux. À l'extérieur, on observe des plaques amyloïdes et à l'intérieur des neurones, des amas neurofibrillaires.

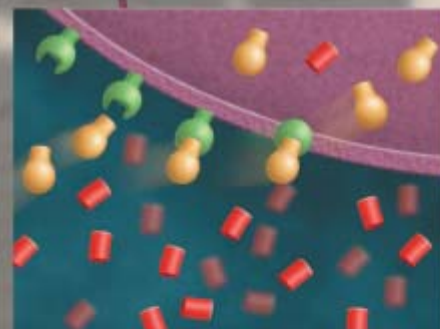
Un peptide encombrant

Les plaques amyloïdes s'accumulent dans les espaces intercellulaires et sont entourées de cellules inflammatoires actives, les cellules microgliales. Ces dernières font partie du système immunitaire du cerveau et tentent sans doute d'éliminer les plaques amyloïdes elles-mêmes ou les neurones voisins endommagés (ceux-ci ont souvent un aspect enflé et déformé). On ignore si les neurones enfouis dans les plaques ou situés à proximité fonctionnent normalement, car la densité des plaques semble indépendante de la gravité des démences. En outre, de telles plaques sont présentes chez la plupart des personnes âgées. Néanmoins, elles abondent dans l'hippocampe et dans le

Les plaques amyloïdes se forment à partir de la protéine précurseur bêta-amyloïde. Celle-ci est dégradée selon plusieurs voies : dans la première, les enzymes alpha- et gamma-sécrétases la découpent et donnent ainsi naissance au peptide inoffensif p3 (a). Lorsque les secrétases bêta et gamma coupent la protéine bêta-amyloïde, elles libèrent soit un peptide bêta-amyloïde inoffensif de 40 acides aminés (b), soit un peptide toxique de 42 acides aminés (c).



Les peptides toxiques, nommés peptides bêta-amyloïdes, s'accumulent dans les espaces intercellulaires, notamment parce que c'est la forme epsilon 4 de l'apolipoprotéine E (une protéine qui transporte le cholestérol dans le sang et participe à la régénération cellulaire) qui est éliminée de ces espaces à la place du peptide bêta-amyloïde.

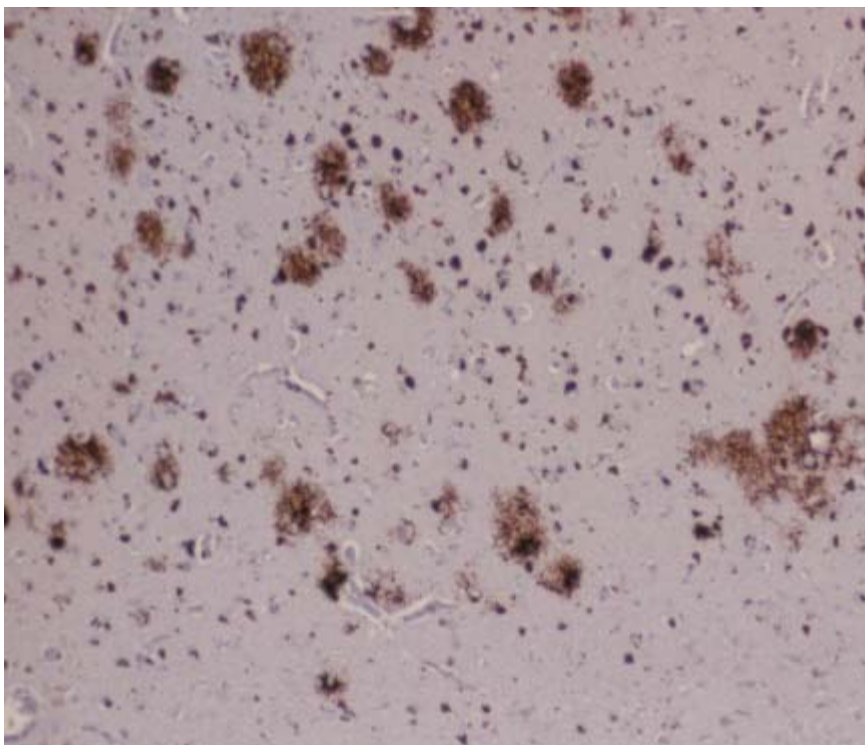


Les peptides bêta-amyloïdes forment des plaques amyloïdes qui perturbent la régulation du calcium dans les neurones glutamatergiques, favorisent la formation de radicaux libres qui détruisent les protéines, les lipides et l'ADN des neurones, et enfin attirent des cellules immunitaires inflammatoires, telles les cellules microgliales et les astrocytes, qui exacerbent les lésions initiales.



E. Kasih

1. LA MALADIE D'ALZHEIMER atteint des millions de personnes dans le monde. Cette maladie est l'une des démences neurodégénératives dont les ravages augmentent à mesure que la population vieillit.



P. St George-Hyslop

2. LES PLAQUES AMYLOIDES (les amas sombres), ici vues au microscope optique, sont l'un des premiers signes de la maladie d'Alzheimer, bien qu'elles ne soient pas directement liées à la gravité de la démence.

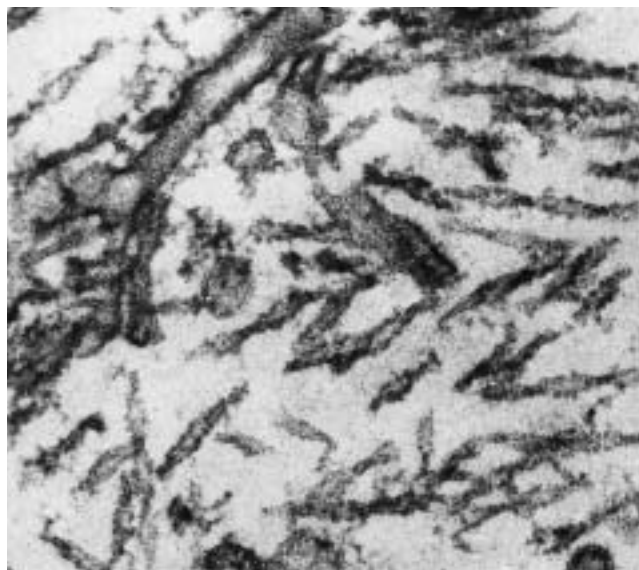
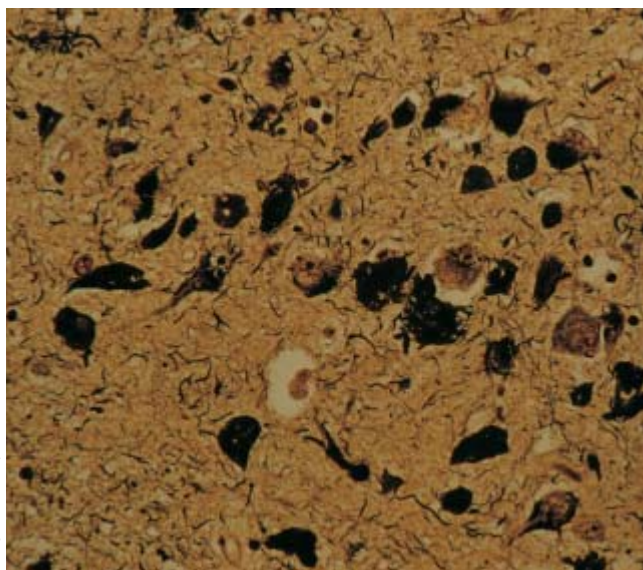
cortex cérébral quand les malades sont atteints de la maladie d'Alzheimer ; leur apparition précède celle des amas neurofibrillaires.

Étant donné le nombre de plaques et leur apparition précoce au cours de la maladie, les biologistes savaient qu'en décodant les mécanismes biochimiques de leur formation, ils comprendraient mieux l'origine de la maladie d'Alzheimer. En 1984, George Glenner, de l'Université de Californie, a découvert que le composant principal des plaques amyloïdes est un peptide, c'est-à-dire un court fragment de protéine, constitué de 40 à 42 acides aminés (les éléments constitutifs des protéines). L'identification de ce peptide, nommé peptide bêta-amyloïde, a été rapidement suivie du séquençage du gène, du chromosome 21, qui code la protéine plus longue dont il est issu : la protéine précurseur bêta-amyloïde.

Bien que l'on ignore encore le rôle de cette protéine précurseur, on sait aujourd'hui qu'un grand nombre de cellules, dans des tissus différents, la synthétisent. Cette protéine, qui comporte entre 695 et 770 acides aminés, traverse la membrane cellulaire externe : un petit morceau fait saillie dans la cellule et un grand morceau dépasse dans l'espace extracellulaire. Le peptide bêta-amyloïde provient de la portion de la protéine précurseur enchâssée partiellement dans la membrane cellulaire.

La protéine précurseur peut être découpée selon deux mécanismes. Dans le premier, elle serait d'abord découpée par une enzyme, l'alpha-sécrétase, mais cette enzyme n'a pas encore été isolée. Elle serait ensuite découpée par une autre enzyme, la gamma-sécrétase. Après ces deux clivages, un peptide « inoffensif », nommé p3, est libéré (voir l'illustration page 35).

Une autre voie de fragmentation de la protéine précurseur bêta-amyloïde a lieu aussi en deux étapes. Tout d'abord, l'enzyme bêta-sécrétase découpe la protéine bêta-amyloïde : l'un des fragments est alors dégradé par l'enzyme gamma-sécrétase ; l'un des peptides libérés est le peptide bêta-amyloïde. Dans des conditions normales, la plupart des peptides bêta-amyloïdes contiennent 40 acides aminés. Cependant un petit nombre d'entre eux (moins de dix pour cent), ont deux acides aminés supplémentaires : cette forme plus longue est celle



3. DES AMAS DE PROTÉINES TAU apparaissent lorsque la maladie est déjà avancée et leur présence indique une démence grave. Ils apparaissent sous la forme de triangles noirs au microscope optique (à gauche) et de paires de filaments hélicoïdaux au microscope électronique (à droite).

qui donne naissance aux plaques amyloïdes qui perturbent les neurones.

Comment ce peptide de 42 acides aminés endommage-t-il les cellules nerveuses ? Il semble désorganiser la régulation du calcium : celui-ci pénétrerait par les membranes transpercées par le peptide bêta-amyloïde, ou bien, certains neurones qui dégénèrent entraîneraient la libération exacerbée de calcium dans les neurones cibles. Par ailleurs, il perturberait le fonctionnement des mitochondries (des éléments cellulaires qui produisent de l'énergie), qui libéreraient des radicaux oxygène, lesquels détérioreraient alors les protéines, les lipides et l'ADN. Enfin, ce peptide de 42 acides aminés libère des composés cellulaires, qui attirent des cellules immunitaires : la réaction inflammatoire locale endommage le tissu et renforce les méfaits du peptide. Malheureusement, les mécanismes restent partiels et n'expliquent pas encore toutes les étapes qui aboutissent à une démence.

Les protéines tau

À la différence des plaques amyloïdes, les amas neurofibrillaires s'accumulent à l'intérieur des neurones. En 1963, à l'aide d'un microscope électronique, H. Kidd a montré que les amas sont des paires de filaments enroulés en hélice. Des analyses effectuées dans les années 1980 ont révélé que ces filaments sont constitués d'une protéine, la protéine tau. Elle se lie à une autre protéine, la tubuline, laquelle consti-

tue les microtubules. Ces structures tubulaires confèrent leur architecture aux cellules et participent au transport intracellulaire de diverses molécules et de constituants cellulaires, telles des vésicules et des mitochondries. Les microtubules se désagrègent rapidement en l'absence de la protéine tau.

L'association des protéines tau et de la tubuline est régulée par la phosphorylation des premières : plus elles portent de groupes phosphate, moins elles se lient aux microtubules. Dans la maladie d'Alzheimer, ces filaments anormalement phosphorylés ne remplissent plus leur rôle et s'accumulent dans le corps cellulaire et dans les ramifications des neurones, tandis que le fonctionnement des microtubules est perturbé jusqu'à entraîner la mort des cellules (voir l'illustration page 39).

Les amas anormaux de filaments ont longtemps été considérés comme une conséquence sans importance des mécanismes pathogènes. Toutefois, l'étude récente de la démence frontotemporale a remis en question cette idée reçue. Le cerveau de certains malades contient des dépôts de protéines tau. Comme dans la maladie d'Alzheimer, certaines formes de démence frontotemporale sont d'origine génétique. En 1998, Gerard Schellenberg, de l'Université de Washington, a identifié une mutation sur le gène *tau*, situé sur le chromosome 17. La présence d'une telle mutation atteste que la démence résulte parfois directement d'un fonctionnement anormal et d'une accumulation de protéines tau.

Ainsi, les amas neurofibrillaires font sans doute partie intégrante de la maladie d'Alzheimer, et ne sont pas un effet secondaire. Cette hypothèse est confirmée par le fait que plus les filaments anormaux sont nombreux, plus la démence est grave. Les mutations sur le gène *tau* modifieraient peut-être l'association des protéines tau avec la tubuline ou perturberaient les quantités de protéines tau synthétisées.

Des protéines tau s'accumuleraient, les microtubules cesseraient de fonctionner correctement et les mécanismes de transport cellulaire seraient perturbés. Les neurones ne transmettraient plus correctement les signaux électriques, ni les éléments nutritifs indispensables aux cellules. Les anomalies de la protéine bêta-amyloïde et du peptide déclenchent une série de réactions qui endommagent la protéine tau, laquelle lèse les neurones jusqu'à la démence.

Des gènes et des mutations

La découverte de la composition des plaques et des amas, combinée aux indices génétiques, a fait notablement progresser la recherche dans ce domaine. Au moment où le gène codant la protéine bêta-amyloïde était localisé sur le chromosome 21, des études confirmaient que, dans certaines familles à risques, le chromosome 21 porte parfois une anomalie. Par ailleurs, les personnes atteintes du syndrome de Down (elles ont trois copies du chromosome 21 au lieu de

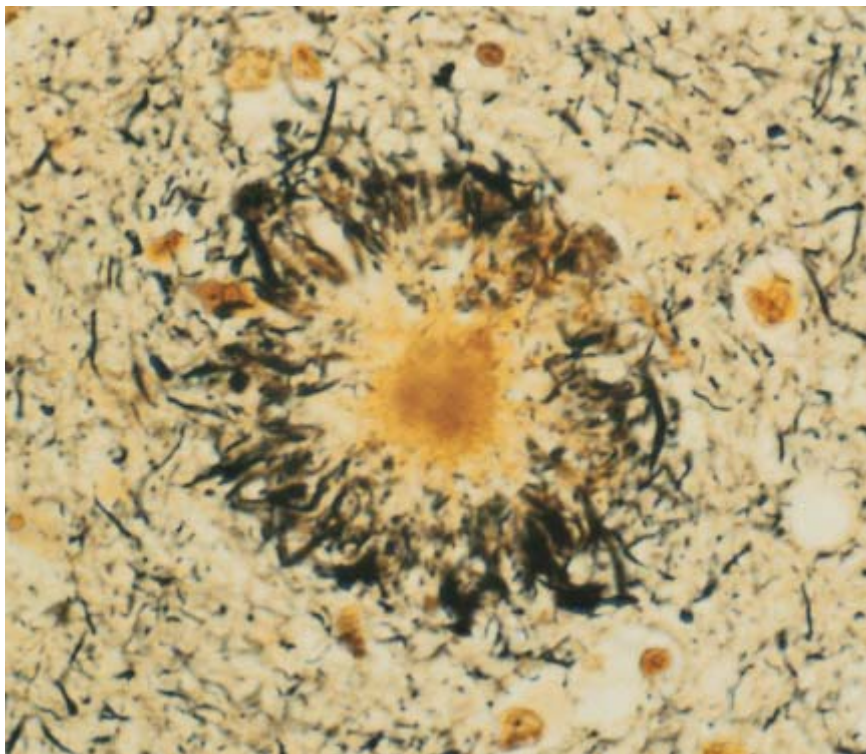
deux) présentent presque toujours des symptômes de la maladie d'Alzheimer vers l'âge de 40 ans.

Ces observations, confirmées au début des années 1990, indiquent que des mutations du gène de la protéine bêta-amyloïde seraient à l'origine de certains cas de maladie

d'Alzheimer. Les gènes portent des instructions pour la synthèse des protéines : aussi, la protéine codée par un gène muté sera différente de celle d'un gène normal. Comme un engrenage défectueux dans un moteur, la protéine anormale «enraye» le bon fonctionnement des cellules.

À mesure que les biologistes moléculaires élucidaient ces fonctions de la protéine bêta-amyloïde et du peptide bêta-amyloïde qui en est issu, les généticiens identifiaient plusieurs mutations à l'origine de substitutions d'acides aminés dans la protéine bêta-amyloïde, aux endroits où les enzymes alpha-, bêta- et gamma-sécrétases interviennent. Ces mutations augmentent la quantité des deux types de peptides bêta-amyloïdes ou seulement celle de la version longue, toxique. Le gène de la protéine bêta-amyloïde est-il le seul responsable des mécanismes pathogènes dans la maladie d'Alzheimer ?

En 1995, nous avons identifié deux gènes, nommés *préséniline 1* et *préséniline 2*, situés respectivement sur les chromosomes 14 et 1, dont les mutations entraînent une forme fulgurante et précoce de maladie d'Alzheimer. Ces formes précoces s'observent chez 10 à 60 pour cent des malades atteints d'une maladie d'Alzheimer familiale. Les protéines présénilines 1 et 2 traversent la membrane plusieurs fois, comme un fil qui relie deux pièces de tissu. Ces protéines subissent un long processus de maturation où elles sont découpées en deux fragments par des enzymes présénilinasés et caspases, puis phosphorylées par des enzymes kinases. Les deux fragments résultants sont incorporés dans un complexe protéique qui, à son tour, découpe d'autres protéines fixées à la membrane, notamment la protéine



P. St George-Hyslop

4. PLAQUES AMYLOÏDES ET AMAS DE PROTÉINES TAU s'agencent en fin de maladie d'Alzheimer : le peptide bêta-amyloïde forme le cœur de la plaque (*en orange*) ; il est entouré d'un halo de terminaisons nerveuses qui contiennent des filaments de protéines tau (*en noir*). Autour de cet ensemble, les cellules microgliales et les astrocytes (*en marron*) traduisent une inflammation.



P. St George-Hyslop

5. L'ATROPHIE DU CERVEAU d'un malade atteint de la maladie d'Alzheimer (*à gauche*) comparée à un cerveau sain (*à droite*) illustre les dommages dus à cette maladie (les deux personnes ayant le

même âge). Certaines régions cérébrales, tels l'hippocampe et le cortex, perdent des neurones, et les sillons s'élargissent, tandis que les circonvolutions s'atrophient.

bêta-amyloïde et la protéine Notch (qui participe au développement embryonnaire).

Environ 50 mutations ont été découvertes sur le gène *préséniline 1* : chacune d'elles est à l'origine d'une maladie précoce d'Alzheimer, survenant entre 30 et 60 ans. Diverses études indiquent que certaines mutations des gènes *préséniline* interrompent l'activité de ces complexes protéiques, qui ne traitent plus correctement les protéines sur lesquelles ils agissent. En 1999, chez la souris, on a découvert que la *préséniline 1* était probablement l'enzyme gamma-sécrétase qui découpe la protéine bêta-amyloïde dans la région transmembranaire. Ainsi, lorsque le gène est muté chez la souris, la gamma-sécrétase est inactive et les souris ne produisent pas de peptides bêta-amyloïdes. Chez ces souris, d'autres protéines membranaires ne sont pas découpées correctement, notamment la protéine Notch.

Les mutations sur les gènes *préséniline 1* et 2 observées chez des personnes ayant une prédisposition familiale à la maladie d'Alzheimer ont l'effet opposé : la gamma-sécrétase est suractivée et dégrade davantage les protéines ; le peptide bêta-amyloïde, et notamment sa version longue destructrice, abonde.

Toutefois, les mutations des gènes *bêta-amyloïde* ou *préséniline* ne sont à l'origine que de 50 pour cent environ des cas de maladie d'Alzheimer familiale précoce, c'est-à-dire de cinq pour cent de tous les cas répertoriés. Quel autre gène est responsable des 95 pour cent qui restent ?

En 1993, Allen Roses, de l'Université Duke, et Jonathan Haines, de l'Université Vanderbilt, ont identifié un gène du chromosome 19, qui est associé à la forme la plus courante de la maladie d'Alzheimer, qui apparaît à un âge avancé. Il s'agit du gène de l'apolipoprotéine E, la protéine qui assure le transport du cholestérol dans le sang et participe à la réparation et à la régénération des cellules.

On connaît trois formes, ou allèles, du gène de l'apolipoprotéine E et leurs fréquences varient en fonction des populations : le variant epsilon 3 apparaît chez 40 à 90 pour cent de la population ; les variants epsilon 2 et epsilon 4, plus rares, sont présents chez respectivement deux pour cent et entre 6 et 37 pour cent de la population. Or,

Les amas neurofibrillaires

Les protéines tau saines s'associent aux microtubules, constitués de tubuline, qu'elles stabilisent. Dans une cellule, ces microtubules sont les armatures et les voies de transport des éléments nutritifs et des messages neuronaux.

Lors de la maladie d'Alzheimer, la quantité et la qualité de protéines tau sont anormales et leur association avec la tubuline, la protéine des microtubules, est perturbée. Les protéines tau appariées s'accumulent en torsades qui déforment les microtubules et perturbent leur fonctionnement. À cause de ces amas, les neurones et leurs prolongements sont «boursoufflés».

Les lectures de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie hétérogène, tant du point de vue clinique, neuropathologique que moléculaire et génétique. Elle se développe sur plusieurs décennies et affecte un organe complexe et inaccessible : le cerveau. Aussi, les descriptions et les interprétations de la maladie sont-elles nombreuses : elles constituent autant de « lectures » différentes de la maladie, dont le diagnostic

est rendu difficile. De plus, il n'y a pas encore de bons modèles expérimentaux, et les souris transgéniques dont les gènes *préséniline* et *bêta-amyloïde* sont mutés ne reproduisent bien qu'une des deux lésions caractéristiques : les plaques amyloïdes.

La lecture est simple quand on décrit la maladie d'Alzheimer à travers ce qui est admis par tous : un phénomène neuro-dégénératif avec deux lésions caractéristiques ; les plaques amyloïdes et les amas neurofibrillaires. Notons que les protéines tau et les amas neurofibrillaires qu'elles forment ne sont reconnus officiellement en tant que lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer que depuis 1999.

Le diagnostic certain de la maladie d'Alzheimer nécessite un examen neuropathologique – *post-mortem* – et l'identification des deux types de lésions dans différentes régions corticales.

Le diagnostic génétique, à partir d'une simple prise de sang, ne concerne que les formes familiales, soit, en France, 1 cas sur 300. Le grand nombre de mutations observées sur les gènes *préséniline* et *bêta-amyloïde* écarte tout tentative d'examen systématique.

Le diagnostic biologique est également fondé sur les deux lésions de la maladie d'Alzheimer : il s'agit alors de détecter, dans le liquide céphalo-rachidien, une diminution de la quantité de peptide bêta-amyloïde et une augmentation de celle des protéines tau. Un diagnostic fondé sur l'observation des modifications du peptide bêta-amyloïde ou des produits de dégradation des protéines bêta-amyloïdes dans le sang est en cours d'élaboration.

Une autre lecture repose sur les approches thérapeutiques : aujourd'hui, les traitements sont symptomatiques et fondés sur l'inhibition de l'acétylcholinestérase, une enzyme qui dégrade un neuromédiateur, l'acétylcholine. Les effets de ces médicaments varient selon les patients, sans que l'on sache pourquoi. Sous peu, un quatrième médicament de cette catégorie sera en vente, ainsi qu'un nouveau médicament, la mémantine. Ce dernier inhibe l'action du glutamate, un autre neuromédiateur, qui est libéré en excès pendant la maladie d'Alzheimer.

Les nouveaux traitements sont essentiellement fondés sur l'inhibition du peptide bêta-amyloïde toxique. Le vaccin destiné à activer le système immunitaire contre le peptide bêta-amyloïde constitue une avancée remarquable : en 1999 et en 2000, on a montré qu'il entraînait la destruction des plaques bêta-amyloïdes dans le cerveau de souris transgéniques ; ces souris récupèrent des capaci-

tés d'apprentissage qui avaient disparu avec l'installation des plaques bêta-amyloïdes. En 2001, les essais thérapeutiques de phase II commenceront aux États-Unis et en Europe, notamment dans six centres hospitaliers en France. Cependant, personne ne peut prédire si ce vaccin efficace sur les souris le sera aussi sur l'homme.

Enfin, la lecture de la maladie d'Alzheimer peut être globale. Il faut alors à la fois comprendre ce qui se passe dans les différents compartiments cellulaires (la mauvaise coupure de la protéine bêta-amyloïde a probablement lieu dans le réticulum endoplasmique), connaître le rôle de chaque type cellulaire (quelles cellules produisent le peptide bêta-amyloïde), et connaître l'évolution de la dégénérescence dans les différentes aires cérébrales. En d'autres termes, il faut une vision panoramique, comme le dit Saint-George Hyslop, mais au moins en deux dimensions : dans le temps – la durée de la maladie – et dans l'espace des différentes régions cérébrales atteintes.

La protéine bêta-amyloïde (*les points rouges sur les figures*) est certes centrale dans la maladie d'Alzheimer, mais l'observation des cas non

familiaux, qui représentent plus de 95 pour cent des cas, indique que les protéines tau (*en bleu*) sont également un phénomène dégénératif incontournable. Ces protéines apparaissent dans les régions cérébrales selon un scénario invariable : dix stades ont été définis, qui correspondent aux dix régions cérébrales touchées successivement par les protéines tau. Le vieillissement normal du

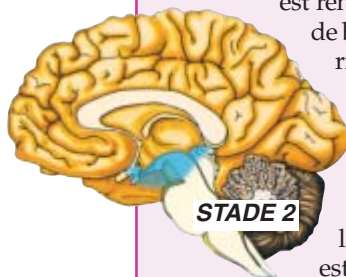
cerveau se limite au stade 2. Pendant une phase asymptomatique, jusqu'au stade 6, les protéines tau envahissent l'hippocampe et le cortex temporal antérieur, inférieur et moyen tandis que les protéines bêta-amyloïdes apparaissent dans l'ensemble des régions corticales.

Les manifestations cliniques apparaissent toujours à partir du stade 7 : le cortex frontal antérieur, puis le cortex pariétal et le cortex temporal supérieur sont successivement atteints.

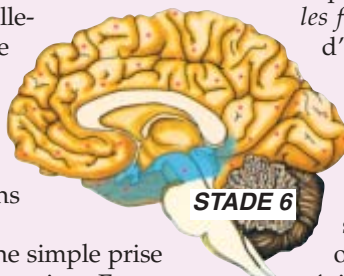
Ce seuil qui sépare la maladie asymptomatique de la maladie déclarée est fluctuant et modulé par de nombreux autres facteurs, telles des pathologies associées (par exemple, l'hypertension, un traumatisme crânien, un dysfonctionnement immunitaire) et des facteurs environnementaux et génétiques qui commandent le bon fonctionnement cérébral, la vulnérabilité neuronale et le bon développement des réseaux neuronaux. Ces facteurs abaissent ou relèvent le seuil des manifestations cliniques.

La co-évolution et la synergie des dégénérescences dues aux protéines tau et bêta-amyloïdes expliquent l'hétérogénéité apparente de la maladie d'Alzheimer. La compréhension de ce développement spatio-temporel des deux mécanismes dégénératifs est indispensable.

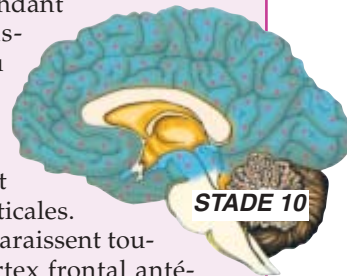
André DELACOURTE, INSERM U422



STADE 2



STADE 6



STADE 10

l'allèle epsilon 4 est présent chez environ 40 pour cent des malades atteints de la maladie d'Alzheimer.

L'allèle epsilon 4 accroît le risque de la maladie de différentes façons. Selon la première hypothèse, une même protéine transporte la forme epsilon 4 de la protéine et le peptide bêta-amyloïde, mais son affinité pour epsilon 4 est supérieure. Par conséquent, epsilon 4 est éliminé rapidement des espaces intercellulaires, tandis que le peptide bêta-amyloïde s'y accumule. Cette hypothèse est étayée par l'excès d'amas de peptide bêta-amyloïde chez les malades qui ont l'allèle epsilon 4 du gène de l'apolipoprotéine E. De surcroît, les malades qui ont à la fois une mutation du gène de la protéine bêta-amyloïde et l'allèle epsilon 4 développent une maladie d'Alzheimer beaucoup plus tôt que les personnes qui portent la même mutation du gène de la protéine bêta-amyloïde, mais ont un autre allèle du gène de l'apolipoprotéine E.

Les preuves accumulées démontrent que l'un des événements à l'origine de la maladie d'Alzheimer est une anomalie intervenant au cours de l'élaboration de la protéine bêta-amyloïde et du peptide bêta-amyloïde. Les anomalies résultant du clivage de la protéine bêta-amyloïde et de l'accumulation du peptide bêta-amyloïde commencent au tout début de la maladie, mais que se passe-t-il après ? Pourquoi la densité des plaques amyloïdes ne reflète-t-elle pas la gravité de la démence ? Les amas de peptide bêta-amyloïde sont-ils effectivement à l'origine de la démence ? Cette dernière question est au cœur des débats et des recherches depuis des années. Pour ma part, je pense que les anomalies de la protéine bêta-amyloïde et du peptide qui en est issu sont les mécanismes déclenchants, et que la série de réactions qui s'ensuit lèse les neurones, puis les détruit, ce qui aboutit à la démence. Un des derniers événements délétères serait l'apparition des amas neurofibrillaires.

De nouveaux traitements

Les découvertes biochimiques, moléculaires, génétiques, épidémiologiques et cliniques des dix dernières années ont amélioré notre compréhension de la maladie et ouvert la voie à de nouveaux traitements. Certains d'entre eux seront probablement issus des découvertes récentes sur les protéines tau, tandis que des substances agissant sur la protéine bêta-amyloïde et sur le peptide toxique sont déjà utilisées pour la recherche de traitements.

Par exemple, certains biochimistes mettent au point des composés qui bloqueraient la bêta ou la gamma-sécrétase et inhiberaient ainsi la formation du peptide bêta-amyloïde destructeur. D'autres visent à diminuer les effets nocifs du peptide créé. Les propriétés antioxydantes de la vitamine E ou des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, tel l'ibuprofène, diminueraient les effets toxiques du peptide bêta-amyloïde.

D'autres encore s'efforcent de réduire l'accumulation du peptide grâce à des colorants, par exemple le rouge Congo, qui s'insèrent dans les plaques amyloïdes, les brisant de l'intérieur.

L'équipe de Dale Schenk, de la Société *Elan Pharmaceuticals*, a découvert que chez des souris atteintes d'une forme de maladie d'Alzheimer (elles présentent des plaques amyloïdes, mais pas d'enchevêtrements de protéines tau), un vaccin qui utilise le peptide bêta-amyloïde réduit le nombre de plaques. En d'autres termes, les défenses immunitaires s'activent pour attaquer les amas de peptide bêta-amyloïde et s'en débarrasser.

Quel que soit l'avenir de ces traitements, l'existence de plusieurs voies de recherche est réconfortante. Les informations capitales recueillies sur les étapes de la maladie et sur les différents acteurs biochimiques offrent aux biologistes une vue «panoramique» de la maladie.

Peter SAINT-GEORGE-HYSLOP dirige le Centre de recherches sur les maladies neurodégénératives de l'Université de Toronto.

P. ST GEORGE-HYSLOP, G. YU et al. *Nicastroin Modulates Presenilin-Mediated Notch/glp-1 Signal Transduction and β APP*

Processing, in *Nature*, vol. 407, pp. 48-54, 7 septembre 2000.

W. MARKESBURY, *Neuropathology of Dementing Disorder*, Arnold, 1998.

R. TERRY, R. KATZMAN, K. BICK et S. SISODIA, *Alzheimer Disease*, seconde édition, Lipincott, Williams et Wilkins, 1999.



**Congrès général de la Société Française de Physique
Strasbourg - 9/13 juillet 2001**

Conférences plénières :
J.-P. BOUCHAUD, P. CHOMAZ,
E. CLEMENT, Y. COUDER,
G. GERBER, C. GIRARD,
J.T. HYNES, F. IACHELLO,
B. RAVEAU,
V. RUHLMANN-KLEIDE

Une séance plénière sera consacrée à l'enseignement de la physique.

Thèmes des mini-colloques

- Traitement quantique de l'information.
- Biophysique à l'échelle de la molécule unique.
- Orientations futures pour les sources de lumière.
- Nanoélectronique.
- Nanomatériaux, nanostructures, nanotechniques.
- Matériaux aux conditions extrêmes.
- Physique à l'échelle de la cellule.
- Physique appliquée en médecine.
- Dynamique et écoulement des fluides particuliers : dispersion, émulsions, mousses, granulaires secs ou humides.
- Friction et tribologie : de la physico-chimie de la surface à la mécanique.
- Structure nucléaire et structure nucléonique : du noyau au plasma gluon-quark.
- LEP, SUSY et nouvelle dimension de l'espace.
- Accélérateurs à forte intensité et sources multiapplications.
- Astrophysique.
- Matériaux bifonctionnels.
- Séance ouverte d'affiches.

Le formulaire d'inscription, disponible sur la toile à l'adresse donnée ci-dessous, est à renvoyer à :

Congrès Louis Pasteur, SFP 2001
19, rue du Maréchal Lefebvre
67100 Strasbourg
Mail : Congres@adm-ulp.u.strasbg.fr

La date limite d'envoi des inscriptions et résumés, pour les communications ou affiches, est le 15 mars 2001.

Informations complémentaires :
<http://www-sfp2001.c-strasbourg.fr>

