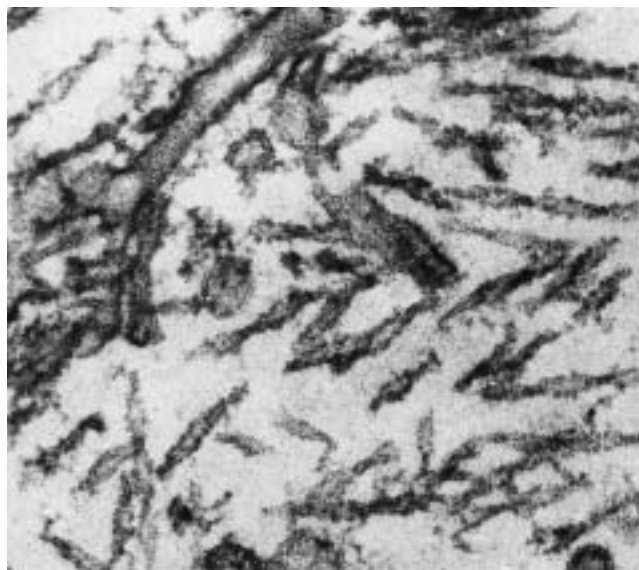
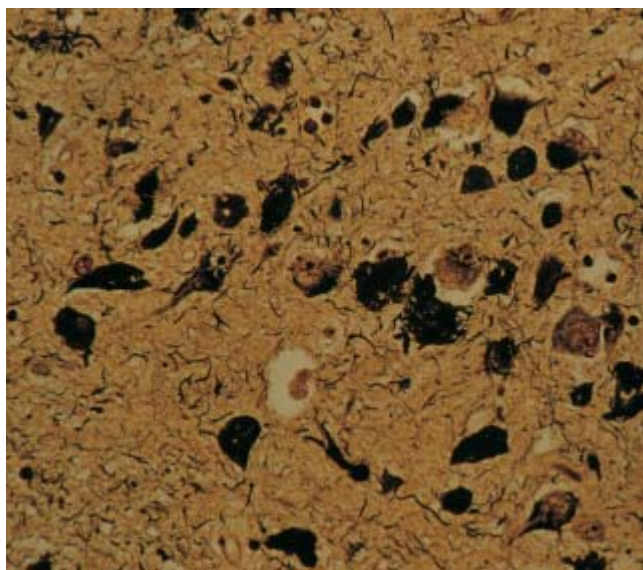




3. DES AMAS DE PROTÉINES TAU apparaissent lorsque la maladie est déjà avancée et leur présence indique une démence grave. Ils apparaissent sous la forme de triangles noirs au microscope optique (à gauche) et de paires de filaments hélicoïdaux au microscope électronique (à droite).

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

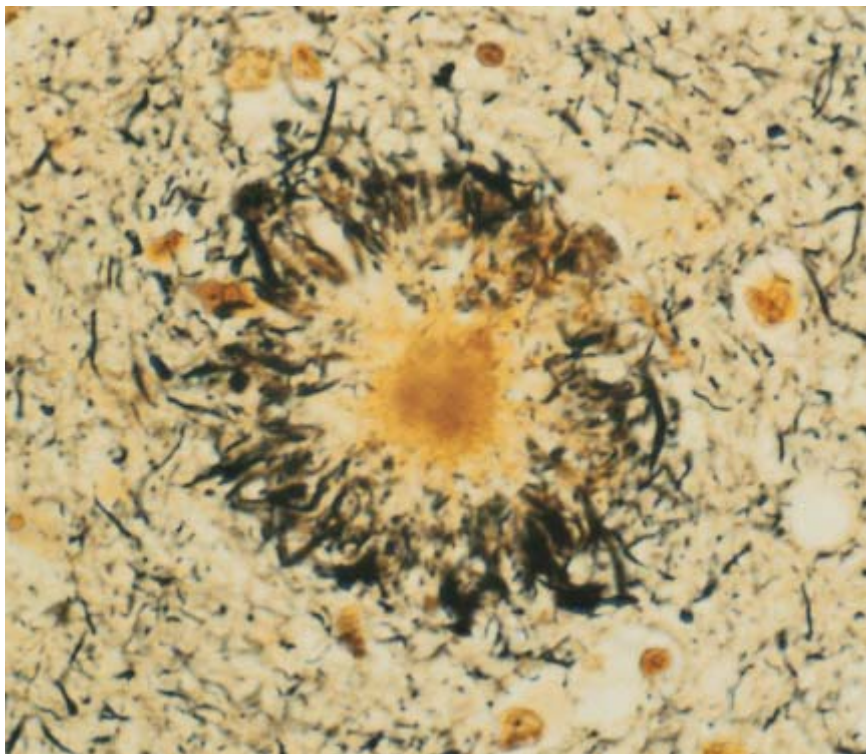
deux) présentent presque toujours des symptômes de la maladie d'Alzheimer vers l'âge de 40 ans.

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,

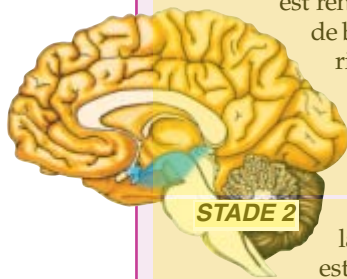
Les amas neurofibrillaires

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.



STADE 2

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 toute 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, jus-

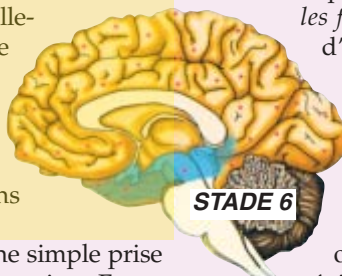
qu'au stade 6, les protéines tau envahissent l'hippocampe et le cortex temporal antérieur, inférieur et moyen tandis que les protéines bêta-amyloïdes apparaissent dans l'ensemble des régions corticales.

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.

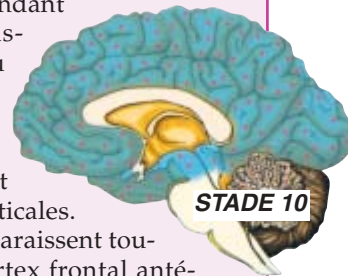
Ce seuil qui sépare la maladie asymptomatique de la maladie déclarée est fluctuant et modulé par de nombreux autres facteurs, telles des pathologies associées (par exemple, l'hypertension, un traumatisme crânien, un dysfonctionnement immunitaire) et des facteurs environnementaux et génétiques qui commandent 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 6



STADE 10