

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

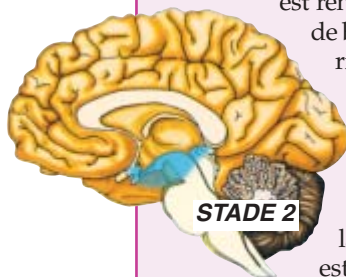
une phase asymptomatique, jusqu'au stade 6, les protéines tau envahissent l'hippocampe et le cortex temporal antérieur, inférieur et moyen tandis que les protéines bêta-amyloïdes apparaissent dans l'ensemble des régions corticales.

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.

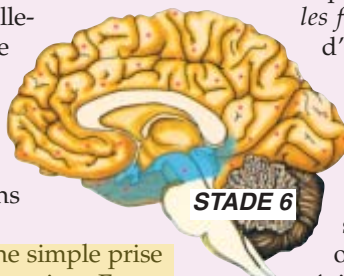
Ce seuil qui sépare la maladie asymptomatique de la maladie déclarée est fluctuante et modulé par de nombreux autres facteurs, telles des pathologies associées (par exemple, l'hypertension, un traumatisme crânien, un dysfonctionnement immunitaire) et des facteurs environnementaux et génétiques qui commandent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

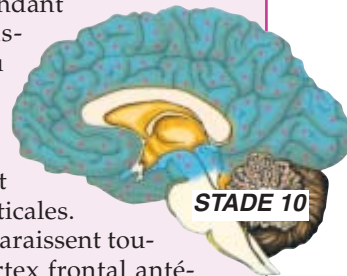
André DELACOURTE, INSERM U422



STADE 2



STADE 6



STADE 10