

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

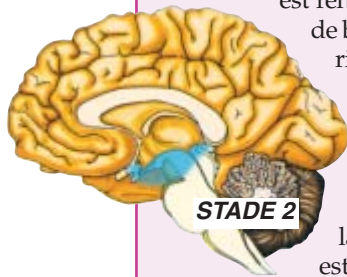
une phase asymptomatique, jusqu'au stade 6, les protéines tau envahissent l'hippocampe et le cortex temporal antérieur, inférieur et moyen tandis que les protéines bêta-amyloïdes apparaissent dans l'ensemble des régions corticales.

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.

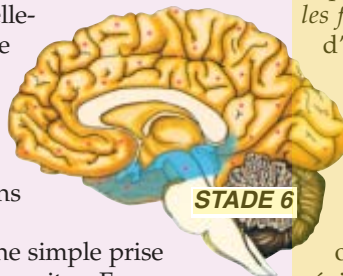
Ce seuil qui sépare la maladie asymptomatique de la maladie déclarée est fluctuant et modulé par de nombreux autres facteurs, telles des pathologies associées (par exemple, l'hypertension, un traumatisme crânien, un dysfonctionnement immunitaire) et des facteurs environnementaux et génétiques qui commandent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

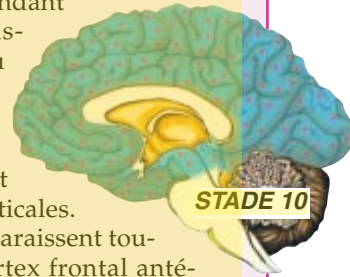
André DELACOURTE, INSERM U422



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 particulières : 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>