

## Alzheimer : « Oublions d'oublier »\*

En quelques mots simples, la maladie d'Alzheimer est la destruction progressive de certains neurones. Avec le vieillissement de la population, elle est devenue un enjeu de santé publique majeure. Combattre cette maladie implique la recherche fondamentale pour comprendre les mécanismes, la médecine pour établir des diagnostics précoces et la société civile pour la prise en charge de ces malades devenus dépendants. Ce dossier présente les enjeux et les défis, actuels et futurs, du combat contre cette maladie, alors que nous allons célébrer le centenaire de l'article princeps d'Aloïs Alzheimer, paru en 1907.

### « Je suis seule et Vous ? »

En France, 900 000 personnes sont aujourd'hui atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de troubles apparentés. Elles représentent près de 20 % des plus de 75 ans. Et chaque année, on estime à 225 000 le nombre de nouveaux cas. Une épidémie des temps modernes? Sans nul doute. Comme la population vieillit, et qu'arrive à grand pas la génération des « papyboomers », on peut d'ores et déjà prédire une incidence accrue de cette maladie dans les années à venir. Encore faut-il que ces nouveaux malades soient diagnostiqués. Aujourd'hui, seul un malade sur deux l'est car on considère encore trop souvent qu'il ne s'agit pas d'une maladie à part entière mais plutôt un processus de vieillissement accéléré. Pourtant, plus la maladie est diagnostiquée à un stade précoce, plus les thérapies sont efficaces (cf. focus "Vers un dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer", [article du Dossier "Eradiquer les plaques séniles"](#)). Aujourd'hui l'espérance de vie, après le début des symptômes, est en moyenne de huit ans et demi.

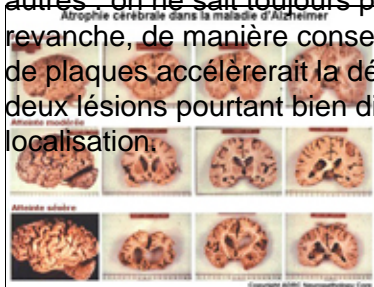
### Un médecin, une femme et une maladie

Licencié en 1888, à tout juste vingt-quatre ans, Aloïs Alzheimer obtient un poste à l'hôpital psychiatrique de Francfort. Ce fils de notaire s'intéresse à la neuropathologie des troubles de la démence. Le 25 novembre 1901, une femme de 48 ans, dénommée Auguste D. (cf. encadré ci-contre) est internée dans cette institution. C'est Alzheimer qui étudie ce cas et qui, cinq ans plus tard, pratique l'autopsie du cerveau de son ancienne patiente. L'examen histologique avec la technique d'imprégnation argentique révèle l'existence dans le cortex cérébral, de lésions analogues à celles de la démence sénile, les plaques séniles, associées à des lésions jusque-là inconnues, caractérisées par des amas anormaux de fibrilles dans les neurones. En 1907, Alzheimer publie un article, intitulé "Une maladie caractéristique grave du cortex cérébral". Ce n'est qu'en 1912 que l'Allemand Emil Kraepelin, un

ancien collègue d'Alzheimer, donne le nom de « maladie d'Alzheimer » à une nouvelle pathologie qu'il définit, dans son traité de psychiatrie, comme une démence du jeune sujet, rare et dégénérative. En 1984, le peptide bêta-amyloïde est identifié par l'Américain George Glenner, un des pionniers de la discipline. Cinq ans plus tard, ce sont les protéines Tau pathologiques qui sont pointées comme des marqueurs de la dégénérescence neurofibrillaire.

### Les « tauistes » et « amyloïdistes »

L'autopsie du cerveau d'un malade d'Alzheimer révèle deux types de lésions : les plaques amyloïdes, dites séniles, et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques séniles, qui ressemblent à des flocons de neige, se forment entre les neurones à cause de l'accumulation d'un peptide de 40 à 42 acides aminés appelé bêta-amyloïde. Intra-neuronale, la dégénérescence, elle, est le fait de l'agrégation d'une protéine Tau microtubulaire anormalement phosphorylée. Pendant longtemps, une controverse a agité la communauté de spécialistes de cette maladie : les uns, les « amyloïdistes », majoritaires, pensant que la formation de plaques séniles était le moteur de la maladie, les autres, minoritaires, les tauistes, défendant au contraire la théorie d'un rôle primordial de la dégénérescence neurofibrillaire. Les avancées sur les connaissances des mécanismes initiaux n'ont donné raison ni aux uns ni aux autres : on ne sait toujours pas qui « est la poule et qui est l'œuf ». En revanche, de manière consensuelle, il est avancé aujourd'hui que la présence de plaques accélérerait la dégénérescence. Il y a donc une synergie entre les deux lésions pourtant bien distinctes tant par leur nature que par leur localisation.



(cliquer pour agrandir)

### Une ouverture au grand public : « Alzheimer, vivre avec? »

Depuis le 19 septembre dernier et jusqu'au 11 février 2007, la Cité des Sciences et de l'Industrie accueille une exposition dite d'actualité. « Ces expositions, comme celle sur le cannabis en 2004, traitent de sujets de société sous l'œil du scientifique », explique Jean-François Hebert, le Président de la Cité des Sciences et de l'Industrie. Le visiteur pénètre dans

un espace ouvert. Devant lui, une œuvre collective, la fresque de la souvenance. Sur des carreaux, des malades ont inscrit leurs pensées, leurs espoirs et souvent leur désarroi. Un carrelage blanc immaculé porte l'inscription édifiante : « Je suis seule et Vous? ». Sur du bois pyrogravé, on sourit devant le « marre du microbe de la vieillesse ». Un autre composé de galets rappelle un slogan de 1968, « j'enfouis ma souffrance sous les galets ». La capacité à vivre avec cette maladie neurodégénérative, qu'on soit malade ou accompagnant, est au cœur de l'exposition qu'Alain Labouze, le commissaire, a voulu informative et « peu dans le compassionnel ». Le pari est réussi et textes, documents vidéo et audio, amènent le visiteur à comprendre et à s'interroger sur cette maladie et ses implications sur notre société.

Marine Cygler

\* de l'artiste Ben Vautier

- [Alzheimer : "Oublions d'oublier"](#)
- [Une vue d'ensemble de la maladie d'Alzheimer](#)
- [Eradiquer les plaques séniles](#)
- [Risques et protection : des certitudes et des soupçons](#)

## La grande cause nationale

Le Premier Ministre Dominique de Villepin a annoncé le 21 septembre dernier, à l'occasion de la "Journée mondiale Alzheimer", que la lutte contre la maladie d'Alzheimer serait "la grande cause nationale" de l'année 2007. "J'attache une grande importance à la mise en place d'une consultation de prévention pour les personnes de plus de 70 ans financée par la Sécurité sociale. C'est le meilleur moyen de détecter les difficultés à temps", a-t-il annoncé lors d'une visite à Nice d'un centre mémoire où il a rencontré des patients et leur famille. Cette consultation sera "prévue dans le projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007".

## Auguste D., la première malade

Le dossier médical d'Auguste D. a été retrouvé. Il contient les observations manuscrites d'Alzheimer. En voici un extrait : "Elle s'assoit sur son lit, l'air hébété. Quel est votre nom? Auguste. Votre nom de famille? Auguste. Quel

est le nom de votre mari? Auguste, je crois. Votre mari? Ah, mon mari. Elle semble ne pas comprendre la question. Êtes-vous mariée? A Auguste. Madame D.? Oui, Oui, Auguste D. [...] Quand on lui montre des objets, elle ne se souvient pas, après un court instant, ce qu'elle a vu. Entre-temps, elle parle continuellement de jumeaux. Quand on lui demande d'écrire, elle tient le livre de telle façon qu'on a l'impression qu'elle a perdu une partie du champ visuel droit [...] Désordre de l'écriture d'origine amnésique. Dans la soirée, son discours spontané est plein de déraillements paraphrastiques et de persévérations."

Journée de formation à la santé

A consulter en ligne le [séminaire de formation à la santé de l'Ecole de l'Inserm sur les démences neurodégénératives](#) (28 avril 2004).

## Une vue d'ensemble de la maladie d'Alzheimer

### Qu'est-ce que la pathologie amyloïde?

La production exacerbée de peptide amyloïde contribue vraisemblablement à l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Ce peptide s'accumule, s'agrège et conduit aux dépôts protéiques – les plaques séniles –, qui envahissent le cortex des patients. La libération du peptide amyloïde fait intervenir de manière séquentielle la  $2^{\circ}$ -sécrétase puis la  $3^{\circ}$ -sécrétase. Une autre activité enzymatique, l' $\alpha$ -sécrétase, a un rôle opposé et protecteur puisqu'elle « détruit » le peptide amyloïde. Le peptide amyloïde provient de la protéolyse d'une protéine précurseur nommée APP (Amyloid Protein Precursor). L'APP transmembranaire est clivée du côté N-terminal par la  $2^{\circ}$ -sécrétase appelée aussi BACE1. Ensuite, l'action d'une autre protéase, la  $3^{\circ}$ -sécrétase, qui comprend la préséniline, libère le peptide amyloïde dans le milieu extracellulaire en clivant l'APP dans son domaine transmembranaire. C'est la nature de la  $3^{\circ}$ -sécrétase qui engendre soit un peptide physiologique de 40 acides aminés, soit un peptide toxique contenant lui 42 acides aminés. La préséniline semble jouer un rôle primordial dans l'augmentation du peptide amyloïde : une souris transgénique qui n'exprime pas le gène de cette protéine ne développera pas de dépôts bêta-amyloïdes car la  $3^{\circ}$ -sécrétase ne réalise pas la "malheureuse" coupure.

Quelques hypothèses concernant l'augmentation de peptide bêta-amyloïde : une augmentation de l'activité des bêta- et gamma- secrétases ou bien une mauvaise clairance due au fait que la neprilysine, une endopeptidase, est diminuée avec le vieillissement.

Pour aller plus loin :

Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, Multhaup G, Beyreuther K, Muller-Hill B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987 Feb 19-25 ; 325 (6106) : 733-6.

Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL. Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. *Brain Res* 2001, 919 : 115-21.

### La maladie d'Alzheimer en héritage

En plus des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, il existe des formes familiales : le génome de ces individus porte des mutations à pénétrance complète conduisant inexorablement à l'apparition de la maladie autour de 60 ans. En 1991 et 1995, trois gènes, dont les mutations sont

responsables des formes familiales, ont été identifiés par clonage positionnel et par recherche de gènes candidats : le gène de l'APP porté par le chromosome 21, celui de la préséniline 1 sur le chromosome 14 et celui de la préséniline 2 du chromosome 1. Ce sont d'ailleurs ces découvertes qui ont permis de mieux appréhender la formation du peptide bêta amyloïde.

En 2005, l'équipe du Dr. Dominique Campion et du Pr. Didier Hannequin (Inserm U614–IFRMP, Faculté de Médecine et CHU – Hôpitaux de Rouen, dirigée par le Pr. Thierry Frebourg) a fait une découverte importante concernant les bases génétiques de la maladie d'Alzheimer. Les résultats ont été publiés dans Nature Genetics. Cette équipe analyse depuis 10 ans dans les familles françaises, les gènes APP et des présénilines dont les mutations sont à l'origine des formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer. Partant de trois constatations, la première que certaines familles atteintes de la forme héréditaire de la maladie ne présentent aucune mutation et détectable, la seconde que certains patients atteints de trisomie 21 présentent après 45 ans une maladie d'Alzheimer et que le gène APP est situé sur le chromosome 21, les chercheurs ont émis l'hypothèse qu'un excès de copies du gène APP pouvait également conduire à cette maladie. Grâce à une nouvelle méthode de dosage de gènes, ils ont vérifié que dans cinq familles atteintes de formes précoces de la maladie à transmission autosomique dominante, il existe une duplication du matériel génétique justement au niveau du locus APP.

A lire :

Rovelet–Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Le Meur N, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillette S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. APP locus duplication causes autosomal dominant early–onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. Nat Genet 2006 Jan ; 38 (1) : 24–6.

### **Que sait-on de la dégénérescence neurofibrillaire?**

La dégénérescence neurofibrillaire résulte de l'accumulation de filaments pathologiques à l'intérieur des neurones de la région hippocampique. Ces filaments qui forment des paires de filaments en hélice, PHF, sont constitués de protéines Tau anormalement phosphorylées.

Pourquoi la phosphorylation de Tau engendre–t–elle des dégâts si importants? La protéine Tau, en stabilisant les microtubules, joue un rôle essentiel dans le neurone. De fait, les microtubules assurent l'architecture du neurone puisqu'ils soutiennent la forme tridimensionnelle, mais aussi pour son fonctionnement en se chargeant du transport à l'intérieur du neurone. La stabilisation des microtubules dépend de la phosphorylation de la protéine Tau : plus la protéine est phosphorylée, moins l'affinité avec les microtubules est grande, entraînant une dépolymérisation de ces structures du microsquelette indispensables aux fonctions vitales du neurone. Le désassemblage des microtubules entraîne un blocage du transport intraneuronal et aboutit au processus de dégénérescence.

Dans la maladie d'Alzheimer, les protéines Tau sont agrégées devenant alors le composant principal des filaments intraneuronaux. Ce processus d'agrégation demeure mystérieux. Cependant, pour l'expliquer, il y a tout de même de fortes présomptions sur l'existence de phénomènes post-traductionnels, c'est-à-dire de modifications de la protéine Tau qui se voit munie, par exemple, de nouvelles chaînes de sucres. Par ailleurs, l'apolipoprotéine epsilon, des glycosaminoglycannes et les acides gras seraient également des co-facteurs favorisant l'agrégation. Ces protéines agrégées ont la particularité d'être hyperphosphorylées. En 1994, Lee et Trajanowski ont montré qu'il existait un niveau normal de phosphorylation. Au cours de la maladie d'Alzheimer, une phosphorylation anormale des protéines Tau aboutit à la formation de trois variants pathologiques, appelés Tau 55, 64 et 69 en fonction de leur masse moléculaire. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer le mécanisme à l'origine de cette anomalie : les phosphatases seraient inactives, les protéines Tau contenues dans les paires de filaments hélicoïdaux seraient inaccessibles aux phosphatases. L'agrégation, elle, pourrait être due à un changement de conformation des protéines Tau, ou bien il s'agirait d'une anomalie d'adressage cellulaire. Autant d'hypothèses à tester.

### **Que dit le neuropathologiste?**

Le diagnostic ferme de la maladie ne peut être fait qu'à l'examen neuropathologique, c'est-à-dire lors de l'autopsie du cerveau. Que voit-on grâce aux techniques d'immunohistochimie? Tout d'abord, l'état clinique du patient est peu corrélé avec la quantité de dépôts de peptide bêta-amyloïde (AB). En d'autre terme, un comportement normal, sans déficit intellectuel, peut être observé quand bien même le cerveau serait pourvu de très nombreuses plaques séniles. La démence n'aurait rien avoir avec ces dépôts AB. En revanche, il y a une corrélation indiscutable entre la démence et la présence accrue de protéines Tau, celles-là qui entraînent la dégénérescence neurofibrillaire, l'autre lésion majeure de la maladie. On se demande alors quel rôle peuvent jouer les dépôts AB. Deux observations montrent que l'augmentation des AB ne peut être rendue responsable de celle de Tau. Tout d'abord, des cerveaux de centaines peuvent contenir de la protéine Tau sans AB. Et l'inverse est vrai aussi : chez des souris transgéniques, pour fabriquer des peptides amyloïdes en grande quantité, il n'y a pas de protéine Tau pathologique.

Quand on regarde des plaques séniles au microscope, on observe la présence d'axones à leur contact, comme si l'agrégation de peptides amyloïdes, telle une colle, attirait les extensions neuronales. Une « vraie » plaque sénile contient du peptide AB en son cœur entouré d'un marquage de la protéine Tau. Une expérience nous montre aujourd'hui la provenance de ses axones pourvus de protéines Tau pathologiques. On injecte à une souris transgénique, qui fabrique des plaques, un traceur donnant une coloration bleu foncée aux axones. Et si l'axone contribue à la formation d'une plaque sénile, celle-ci prendra dès lors la coloration caractéristique. Seule une

injection dans le cortex produit des plaques séniles noires. Donc la plaque présente une spécificité pour les neurones corticaux.

A lire :

Delatour B, Blanchard V, Pradier L, Duyckaerts C. Alzheimer pathology disorganizes cortico-cortical circuitry: direct evidence from a transgenic animal model. *Neurobiol Dis* 2004 Jun ; 16 (1) : 41-7.

Marine Cygler

- Alzheimer : "Oublions d'oublier"
- Une vue d'ensemble de la maladie d'Alzheimer
- Eradiquer les plaques séniles
- Risques et protection : des certitudes et des soupçons

A quoi sert le peptide bêta amyloïde?

Dans la maladie d'Alzheimer, le rôle pathogène du peptide bêta-amyloïde est bien établi. En revanche, ce n'est que très récemment, en 2005, que des chercheurs allemands ont mis le doigt sur un possible rôle physiologique de ce peptide et de sa protéine précurseur : la régulation du métabolisme du cholestérol et des sphingomyélines. Le peptide AB 42 active les sphingomyélinases, diminuant alors les taux de sphingomyéline tandis que le peptide AB 40, qui contient 40 acides aminés, diminue la synthèse de novo de cholestérol par inhibition d'un enzyme de synthèse. Par ailleurs, il existe un système de régulation maintenant un équilibre entre les lipides, la production de la protéine amyloïde précurseur et le peptide AB. Une hypercholestérolémie, possible facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, dérégulerait ce cycle et provoquerait un accroissement de la production du peptide AB.

Grimm MO, Grimm HS, Patzold AJ, Zinser EG, Halonen R, Duering M, Tschape JA, De Strooper B, Muller U, Shen J, Hartmann T. Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin. *Nat Cell Biol* 2005 Nov ; 7 (11) : 1118-23. Erratum in: *Nat Cell Biol* 2006 Apr ; 8 (4) : 424.

Similarité avec les maladies à prion

Une étude récente publiée dans *Science* montre que pour que le peptide bêta-amyloïde précipite sous forme de plaques, il faut qu'il y ait un « germe

», comme pour les maladies à prion. Meyer–Luehmann a utilisé des souris transgéniques PDAPP produisant des plaques. Au bout de neuf mois, il a extrait les plaques et les a injectées à des souris similaires mais seulement âgées de deux mois, soit à un âge où les plaques ne sont pas encore apparues. Et ces souris ont développé rapidement la lésion. Autre observation surprenante, lorsque les dépôts AB sont d'origine humaine, les résultats sont identiques chez ces souris. En revanche, l'agrégation n'a pas lieu si les plaques AB sont d'origine synthétique.

M. Meyer–Luehmann, J. Coomaraswamy, T. Bolmont, S. Kaeser, C. Schaefer, E. Kilger, A. Neuenschwander, D. Abramowski, P. Frey, A.L. Jatton, J.M. Vigouret, P. Paganetti, D.M. Walsh, P.M. Mathews, J. Ghiso, M. Staufenbiel, L.C. Walker, M. Jucker. Exogenous Induction of Cerebral  $\beta$ –Amyloidogenesis Is Governed by Agent and Host. Science 22 September 2006, Vol. 313. no. 5794, pp. 1781 – 1784.

#### L'hypothèse des rafts membranaires

Dans la membrane cellulaire, il existe des domaines particuliers dont la composition lipidique est différente du reste de la membrane. On les appelle les « rafts ». Certains rafts portent la protéine transmembranaire précurseur du peptide amyloïde (APP), d'autres des bêta secrétases. L'APP est draguée par une kinésine qui remonte le long des microtubules, ainsi l'APP se rapproche–t–elle de la secrétase. Selon le chercheur Kai Simons, le clivage de la protéine précurseur est dès lors régulé par le contact entre les rafts. Cette hypothèse fait apparaître une nouvelle modalité de régulation dans la relation entre l'APP et la secrétase.

Eehalt R, Keller P, Haass C, Thiele C, Simons K. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta–amyloid precursor protein depends on lipid rafts. J Cell Biol 2003 Jan 6 ; 160 (1) : 113–23.

## Eradiquer les plaques séniles

Une des cibles pharmacologiques majeures pour combattre la maladie d'Alzheimer est le peptide bêta-amyloïde, à l'origine de la formation des plaques séniles extracellulaires, une des deux lésions cérébrales observées dans la maladie. Deux voies sont à l'étude : empêcher la formation de ce peptide en inactivant les enzymes de clivage et détruire les plaques amyloïdes par l'immunothérapie.

### Pas de formation du peptide

Pour empêcher la formation du peptide AB, les chercheurs ont pensé à l'inhibition de la bêta-sécrétase, l'enzyme qui réalise la première coupure de la protéine précurseur. Cependant, il s'avère dangereux de bloquer cette enzyme : l'inhibition complète de BACE1 est létale.

En revanche, lorsqu'on inhibe partiellement la bêta-sécrétase, on stimule une autre voie, la voie alpha-sécrétase ; et dès lors avoir un effet anti-Alzheimer puisque l'alpha-sécrétase qui existe fonctionnellement, clive la protéine précurseur au sein même du peptide AB et empêche de ce fait la formation du peptide amyloïde. D'autres études visent à stimuler directement la voie de l'alpha-sécrétase.

Dominguez D, Tournoy J, Hartmann D, et al. Phenotypic and biochemical analyses of BACE1- and BACE2-deficient mice. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 30797-30806.

Une autre approche est de stimuler la dégradation du peptide. Comment? Il faut savoir que la gamma-sécrétase, l'enzyme qui fait le deuxième clivage de la protéine précurseur libérant ainsi le peptide AB dans le milieu extracellulaire, est en fait un complexe protéique. Non seulement, il fabrique le peptide AB mais aussi des fragments qui eux vont activer la néprilysine, qui est un enzyme de dégradation du peptide, identifié en 2001 par une équipe japonaise. Ces chercheurs avancent même l'hypothèse que des variations dans le gène de cette protéase pourraient être un facteur de susceptibilité de la maladie. A suivre.

A lire :

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, Saido TC. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 2001 May 25 ; 292 (5521) : 1550-2.

Schenk D, Games D, Seubert P. Potential treatment opportunities for Alzheimer's disease through inhibition of secretases and Abeta immunization. *J Mol Neurosci* 2001 Oct ; 17 (2) : 259-67.

## L'immunothérapie

Le vaccin anti-Alzheimer est une piste très intéressante de recherche et qui donne des résultats. Le principe : la production d'anticorps anti-AB provoque la disparition progressive des plaques amyloïdes. En immunisant contre le peptide bêta-amyloïde des souris transgéniques qui le surexpriment, le chercheur américain Dale Schenk arrive, en 1999, à empêcher l'apparition des dépôts chez les animaux jeunes et à limiter leur extension chez les plus âgés. La méthode du chercheur a alors fait l'objet d'une publication dans la célèbre revue Nature. Comment cela fonctionne-t-il? Les anticorps générés par la vaccination se fixent sur les dépôts amyloïdes, ce qui active ensuite les cellules microgliales. Celles-ci éliminent les dépôts amyloïdes. La disparition des plaques séniles grâce à la vaccination s'accompagne d'une diminution des troubles cognitifs associés. Face à ces résultats extraordinaires, des essais cliniques de phase 2 démarrent dès 2001. Ceux-ci sont arrêtés brutalement : certains malades vaccinés présentent des encéphalites d'origine auto-immune. Le décès, naturel, d'une patiente incluse dans une étude anglaise, a permis l'autopsie de son cerveau : comme chez les souris, des agrégats amyloïdes ont disparu des zones corticales. Cette autopsie post-mortem est la preuve que les résultats obtenus chez la souris sont reproductibles à l'homme. Un nouveau vaccin de deuxième génération (qui vise à éliminer les graves effets secondaires inacceptables) est testé à l'heure actuelle.

A lire :

Bacsikai BJ, Kajdasz ST, Christie RH, Carter C, Games D, Seubert P, Schenk D, Hyman BT. Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. Nat Med 2001 Mar ; 7 (3) : 369-72.

Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kirby LC, Jouanny P, Dubois B, Eisner L, Flitman S, Michel BF, Boada M, Frank A, Hock C. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. Neurology 2003 Jul 8 ; 61 (1) : 46-54.

Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo JM: AN1792(QS-21)-201 Study Team. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. Neurology 2005 May 10 ; 64 (9) :1553-62.

Schenk D. Treatment of Alzheimer's disease: the beginning of a new era. Curr Alzheimer Res 2006 Jul ; 3 (3) : 177 (pas de résumé disponible en ligne).

N. Sergeant, S. Bombois, A. Ghestem, H. Drobecq, V. Kostanjevecki, C. Missiaen, A. Wattez, J.P. David, E. Vanmechelen, C. Sergheraert and A. Delacourte. Truncated beta-amyloid peptide species in pre-clinical

Alzheimer's disease as new targets for the vaccination approach. *J Neurochem* 2003, 85 : 1581–1591.

Abstract : Vaccination against human beta–amyloid peptide (Ab) has been shown to remove the amyloid burden produced in transgenic mice overexpressing the mutated human amyloid precursor protein (APP) gene. For human beings, the efficiency of this therapeutic strategy has to take into account the specificities of human amyloid, especially at the early stages of 'sporadic' Alzheimer's disease (AD). Ab 40/42 were previously quantified in tissues from our well–established brain bank, including non–demented individuals with both mild amyloid and tau pathologies, hence corresponding to the earliest stages of Alzheimer pathology. Herein, we have adapted a proteomic method combined with western blotting and mass spectrometry for the characterization of insoluble Ab extracted in pure–formic acid. We demonstrated that amino–truncated Ab species represented more than 60% of all Ab species, not only in full blown AD, but also, and more interestingly, at the earliest stage of Alzheimer pathology. At this stage, Ab oligomers were exclusively made of Ab–42 species, most of them being amino–truncated. Thus, our results strongly suggest that amino–truncated Ab–42 species are instrumental in the amyloidosis process. In conclusion, a vaccine specifically targeting these pathological amino–truncated species of Ab–42 are likely to be doubly beneficial, by inducing the production of specific antibodies against pathological Ab products that are, in addition, involved in the early and basic mechanisms of amyloidosis in humans.

Focus sur ...

### Vers un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer

« Si on arrivait à repousser de cinq ans le début de la maladie, le nombre de patients atteints pourrait être réduit de 50 % » martèle Bruno Dubois, Neurologue et Directeur de l'Unité Inserm 610. Le but : identifier la maladie bien avant l'installation de la démence. Les lésions spécifiques de la maladie s'installent bien avant les symptômes cliniques. Pour le faire, plusieurs techniques doivent être mises en place : les tests cognitifs, l'analyse de marqueurs biologiques du liquide céphalorachidien et la neuro–imagerie. Selon Bruno Dubois, le syndrome appelé MCI (Mild Cognitive Impairment), pourrait permettre d'identifier la maladie d'Alzheimer à son stade le plus précoce : ce déclin cognitif léger risque de fait d'évoluer vers une démence. Par ailleurs, il serait aussi impératif pour établir un diagnostic précoce de trouver des marqueurs biologiques pertinents dans le liquide céphalorachidien, tel le peptide bêta–amyloïde qui est diminué à cause du phénomène d'agrégation ou la protéine Tau dont la quantité est, elle, augmentée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Quant à la neuro–imagerie, son développement devrait également concourir à la mise en place d'un diagnostic précoce. Par exemple, l'imagerie ultrastructurale à

très haut champ devrait permettre de visualiser les plaques bêta–amyloïdes, marqueurs histologiques de la maladie.

Dubois B, Albert ML. Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? Lancet Neurol 2004 Apr ; 3 (4) : 246–8.

Marine Cygler

- Alzheimer : "Oublions d'oublier"
- Une vue d'ensemble de la maladie d'Alzheimer
- Eradiquer les plaques séniles
- Risques et protection : des certitudes et des soupçons

#### Une cérébrothèque pour la recherche

Sans tissu neurologique, pas de recherche possible. Partant de cette constatation, le don de cerveau est primordial pour continuer à mieux comprendre les maladies neurodégénératives. Le Centre de Ressources Biologiques National de la Pitié–Salpêtrière a été récemment mis en place dans ce but. Il rassemble les prélèvements tissulaires (le cerveau, des fragments de la moelle épinière, des nerfs périphériques...) collectés dans les Centres Hospitaliers Universitaires et les redistribue aux équipes scientifiques, à des fins de recherche.

Contact : Pr Charles Duyckaerts  
Laboratoire de Neuropathologie Escaurolle, Hôpital de la Pitié–Salpêtrière,  
47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13

Fédération pour la Recherche sur le cerveau

## Risques et protection : des certitudes et des soupçons

### Entretien avec Jean-François Dartigues, Professeur des Universités, Unité Inserm 593

#### Quels sont les principaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer?

Le premier, et principal, est l'âge. On estime que le risque est doublé tous les cinq ans, et frôle 50 % à 90 ans. Le deuxième est un facteur génétique, soit la présence de l'allèle epsilon 4 du gène codant l'apolipoprotéine E qui sert au transport du cholestérol. Le porteur de cet allèle voit son risque de développer la maladie multiplié par quatre par rapport à la population générale. Quant à ceux qui sont homozygotes, c'est-à-dire qui possèdent les deux allèles, leur risque est dix fois plus important. Le dernier facteur de risque est le niveau d'études et l'activité intellectuelle. De fait dans son étude (cf. encadré ci-contre sur la « Nun study »), David Snowdon, en relisant les vœux de religieuses écrits à l'âge de dix-huit ans, a conclu que celles dont les textes étaient les meilleurs, tant sur la syntaxe que sur le fond, couraient moins de risque.

#### N'y a-t-il seulement que trois facteurs risques avérés?

C'est en fait plus compliqué. Il ne faut pas oublier que la maladie d'Alzheimer est très multifactorielle et probablement multi-processus, surtout quand la démence survient après 80 ans. En plus des facteurs de risque précédemment énumérés, l'histoire médicale compte. Maladies cardiovasculaires, dépression, ..., sont autant de facteurs de fragilisation du cerveau.

#### La maladie d'Alzheimer et ses manifestations sont-elles liées à la culture?

La maladie d'Alzheimer n'est pas une nouvelle pathologie mais maintenant elle est reconnue comme telle. Des chercheurs américains se sont penchés sur le processus de démentification pour trois générations de Japonais émigrés à Hawaï. Qu'ont-ils constaté? Pour la première génération, la maladie n'est généralement pas remarquée : les épouses, qui vénèrent leur mari, ne se rendent pas compte de la transformation liée à l'apparition de la démence. En revanche, les générations ultérieures, la deuxième et la troisième, qui se sont "américanisées", notent très rapidement l'arrivée de la maladie.

## Que sait-on aujourd'hui des facteurs de prévention?

Nous sommes dans une phase de « stand-by » à la suite d'essais négatifs concernant l'oestrogénothérapie chez les femmes et les statines, et partiellement négatifs pour le traitement anti-hypertenseur. Pour l'instant, nous avons seulement des pistes pour les facteurs de prévention. Il y a des faits convergents concluant à un effet protecteur des anti-oxydants, trouvés notamment dans le vin, des omégas 3 contenus entre autres dans le poisson, et de l'exercice physique et d'activités stimulantes sur le plan cognitif. Mais pour tous ces facteurs de protection présumés, il n'y a pas de preuve scientifique via des essais randomisés. Le seul facteur de protection avéré scientifiquement est la diminution de l'hypertension (Etude Syst-Eur 1998). L'étude « guidAge », qui, pour l'heure, n'a pas encore donné de résultats, s'intéresse à une supplémentation en anti-oxydant.

Marine Cygler

Pour aller plus loin :

### PAQUID

Personnes Âgées QUID ?

"PAQUID est une étude épidémiologique dont l'objectif général est d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel après 65 ans, d'en distinguer les modalités normales et pathologiques, et d'identifier les sujets à haut risque de détérioration physique ou intellectuelle chez lesquels une action préventive serait possible.

Cet objectif est réalisé au moyen de la mise en place d'une cohorte de 4 134 personnes âgées en Gironde et en Dordogne, suivies depuis 1988."

Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseyeu V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998 Oct 24 ; 352 (9137) :1347–51.

Riley KP, Snowdon DA, Desrosiers MF, Markesbery WR. Early life linguistic ability, late life cognitive function, and neuropathology: findings from the Nun Study. Neurobiol Aging 2005 Mar ; 26 (3) : 341–7.

Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. Ann Neurol 2002 May ; 51 (5) : 567–77.

Remerciements

à tous les chercheurs sollicités pour la préparation de ce dossier

- Alzheimer : "Oublions d'oublier"
- Une vue d'ensemble de la maladie d'Alzheimer
- Eradiquer les plaques séniles
- Risques et protection : des certitudes et des soupçons

Une étude pieuse, la « Nun study »

Le chercheur David Snowdon, Professeur de Neurologie à l'Université du Kentucky aux Etats–Unis, mène des études sur le vieillissement auprès de populations bien particulières : les nonnes. Il suit en effet, depuis plus de quinze ans, 678 religieuses catholiques du couvent de l'Ecole des soeurs de Notre–Dame à Mankato dans le Minnesota. De fait, les religieuses, âgées et soumises aux mêmes environnement et régime alimentaire, sont une population idéale pour étudier les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Chaque année, et jusqu'à leur mort, suivie d'une autopsie de leur cerveau, elles s'adonnent à une série de tests de mémoire, tests mathématiques, et autres. Une des conclusions de Snowdon : les grandes lectrices présentent un risque moindre de développer la maladie d'Alzheimer, de même que celles qui ont, au cours de leur vie, toujours pris les choses du bon côté. En revanche, celles qui sont dépressives ou victimes d'accidents cardiaques voient leur risque augmenter.

Le quizz

Voici une version simplifiée du quiz utilisé par David Snowdon

Agilité verbale

Combien d'animaux pouvez–vous nommer en une minute?

Mémorisation d'une liste de mots

Demandez à un ami de vous lire à haute voix ces dix mots : jambe, fromage, tente, moteur, fleur, timbre, tasse, roi, forêt, menu.

Essayez de les mémoriser.

Relisez cette liste encore deux fois, dans un ordre différent. A ce stade, de combien de mots vous souvenez–vous?

Test de mémoire différé

Demandez à un ami d'écrire, sur des cartes séparées, les dix mots de la liste précédente mélangés à dix mots nouveaux, puis de vous les montrer un par

## Inserm-Actualités

un.

Combien de mots de la liste originelle pouvez-vous citer?

Faites le total de vos bonnes réponses. Inférieur à 29, un problème de mémoire immédiate est vraisemblable.



Jacques Epelbaum,  
vous avez dit « hybride » ?

Rendez-vous donné à huit heures du matin, au quatrième étage du Centre Paul Broca, rue d'Alésia à Paris. Celui que je vais voir s'est dit matinal. Je longe donc patiemment l'enceinte de l'hôpital Saint-Anne par une matinée automnale un rien fraîche à la rencontre de Jacques Epelbaum, Directeur du laboratoire « Neurobiologie de la croissance et de la sénescence », Unité 549 de l'Inserm associée à la Faculté de Médecine de l'Université Paris 5.

Jacques Epelbaum pratique l'humour et calque son parcours à celui de la ligne de métro numéro 7, qui relie La Courneuve à Villejuif. « J'ai choisi d'étudier les sciences à Jussieu car c'était direct depuis l'appartement familial. Pour venir au Centre Paul Broca, je n'ai eu qu'un changement à faire, à la station place d'Italie », explique-t-il sur un ton dont le sérieux déroute. De fait, le quartier Poissonnière dans le neuvième arrondissement de Paris a vu grandir Jacques, fils unique de parents pelletiers, qui, à l'âge de cinq ans, ne « rêvait pas de sciences » mais plutôt de courses cyclistes ou de lances à incendie avec lui dans le rôle du pompier héroïque. « Après, pendant longtemps, je voulais devenir archéologue pour raconter des histoires ». Mais la fameuse ligne 7 a contrarié ce destin.

Ce qui allait précipiter sa carrière dans les neurosciences, après l'obtention d'un DEA en biophysique, c'est le coup d'Etat chilien de septembre 1973. Une liste de laboratoires de neurosciences, fournie par Philippe Ascher, en main, Jacques et son ami Alain Enjalbert recherchent un terrain de stage de DEA et thèse, si affinité. Au Centre Paul Broca, à l'Unité 109 de l'Inserm, l'équipe de Jean-Charles Schwartz est déjà au complet. Cependant, nous sommes en septembre 1973 et, du fait du coup d'état, un chercheur chilien décide de ne pas rentrer et de rester dans l'équipe de Claude Kordon. Jacques trouve donc une place de thésard avec l'objectif final, son diplôme en poche, d'ouvrir un laboratoire d'analyses biologiques et médicales.

Au Centre Paul Broca, où il est aujourd'hui directeur d'une équipe, il s'oriente vers la neuro–endocrinologie « C'est un domaine hybride : les études portent sur les relations entre le cerveau et le système endocrinien et sur l'interaction entre les hormones et le comportement ». Au milieu des années 1970, l'explosion de cette discipline, avec notamment la découverte des hormones hypothalamiques par Roger Guillemin, Prix Nobel 1977, va conforter le jeune chercheur dans cette voie. Un adieu sans regret au projet de laboratoire d'analyses. Entre 1975 et 1977, Jacques Epelbaum s'envole vers Montréal et le laboratoire de Joseph B. Martin en compagnie de sa future femme. Là–bas, il étudie pendant deux ans, dans le cadre de la coopération militaire, la somatostatine. C'est là qu'il découvre le continuum entre recherche fondamentale et recherche clinique. La connaissance de ce peptide découvert en 1972 en tant que neurohormone inhibant la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) s'avère, en moins de dix ans, suivi d'une application thérapeutique puisque le développement d'agonistes des récepteurs hypophysaires de la somatostatine permet le traitement de l'acromégalie. Et très vite, Jacques et la somatostatine sortent de l'hypothalamus et de l'hypophyse. « Yves et France Agid nous ont approché quand ils ont mis en place une collection de cerveaux », se rappelle Jacques Epelbaum qui met alors en évidence la présence du peptide au niveau de neurones corticaux et hippocampiques. Par ailleurs, il montre une relation entre la diminution de somatostatine dans le cerveau des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et leur état démentiel.

S'ouvrent alors de nouvelles perspectives : comprendre le vieillissement normal du cerveau. « Chez les personnes âgées, l'hormone de croissance, GH, est toujours présente mais à un niveau plus faible. Les GH–sécrétagogues stimulent la sécrétion pulsatile de GH. Aujourd'hui, on s'intéresse à la ghréline, le ligand du récepteur aux GH–sécrétagogues », explique Jacques.

Cette ghréline permet de nouveau à la recherche fondamentale de rencontrer la recherche clinique : comme cette hormone au drôle de nom stimule l'appétit, les chercheurs de l'U549 se sont tournés vers les psychiatres spécialistes du comportement alimentaire. Et si on avait mis le doigt sur une molécule miracle permettant aux anorexiques de manger? Les premiers résultats ne sont pas concluants : les anorexiques auraient développé une désensibilisation à la ghréline.

Reconnu par la communauté scientifique dans un domaine à l'interface entre deux disciplines, Jacques l'est également dans un sport très masculin : le rugby. Commencé à 15 ans au poste de talonneur, pratiqué pendant trente ans, jusqu'en deuxième division, ce « sport qui comme la recherche accepte tout le monde, les petits, les grands et les gros » fait toujours partie de sa vie. Comme au labo, il est devenu directeur, plus précisément dirigeant bénévole de l'école de rugby de son club de toujours, le Scuf, Sporting Club Universitaire de France.

Discret, il n'a pas insisté sur ses responsabilités de membre du Conseil Scientifique de l'Inserm et de plusieurs fondations, ou de direction de l'Institut Fédératif de Recherche Broca–Sainte Anne, sans oublier un projet de centre

Inserm en chantier. Jacques Epelbaum, vous avez dit « hybride »?

Marine Cygler

### Ses dates–clés

A partir de 1981

Travail sur les récepteurs de la somatostatine sur les tumeurs hypophysaires

1983–1986

Collaboration avec les Agid

Au début des années 90

Le vieillissement et la GH

Depuis 1998

Les GHsecrétagogues et la ghreline

Depuis 2002

La collaboration avec les psychiatres de Sainte Anne

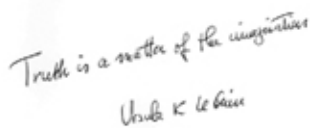
Et

La direction de l'Unité depuis 1999 et de l'IFR depuis 2001

Le dépôt du Centre Inserm pour 2007

L'évaluation quadriennale... en 2010.

### Dédicace



*Truth is a matter of the imagination  
Ursula K. Le Guin*

"Truth is a matter of the imagination"

Ursula K. Le Guin

J. Epelbaum



## Pour une recherche de thérapeutique visant la dégénérescence neurofibrillaire

Luc Buée, Directeur de recherche au CNRS et Directeur de l'Unité Inserm 815 à Lille, anciennement dirigée par Jean-Claude Beauvillain (Unité Inserm 422), défend une recherche de thérapeutiques ciblant la dégénérescence neurofibrillaire.

« Il y a évidemment des différences de point de vue concernant la séquence à l'origine de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cependant, on reconnaît aujourd'hui le rôle de potentialisation d'un dysfonctionnement du métabolisme joué par le précurseur du peptide amyloïde. Ceci repose sur l'existence de formes autosomiques dominantes rares de la maladie d'Alzheimer (moins de 1%) avec des mutations sur le gène de l'APP et de gènes impliqués dans le métabolisme de l'APP (PS1 ou PS2). Si on considère l'existence d'une telle mutation, il y a déjà un défaut du métabolisme de l'APP dès la vie fœtale. Mais la pathologie ne se développe qu'avec le vieillissement. Notre vision simpliste est que, dans les formes familiales, la pathologie amyloïde est toujours là mais elle a besoin d'un dysfonctionnement neuronal comme la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) pour s'exprimer. Ceci se produit avec le vieillissement. Concernant les formes sporadiques, il est possible d'imaginer le même scénario : le dysfonctionnement du métabolisme de l'APP découle de facteurs de risque génétiques et environnementaux et la pathologie amyloïde ne s'exprimera que si la DNF est déjà présente. La combinaison des deux pathologies aura un effet synergique qui conduira à la maladie d'Alzheimer avec une propagation des dépôts amyloïdes et la DNF à l'ensemble du cortex cérébral.

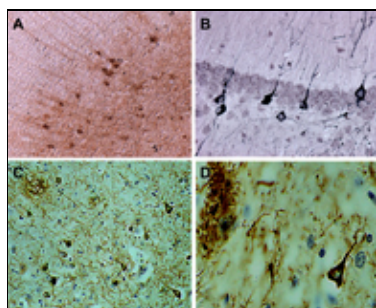


(cliquer pour agrandir)

Les thérapeutiques? Elles visent, à 90 %, le peptide amyloïde plutôt que la dégénérescence neurofibrillaire. Deux méthodes sont à l'étude (cf. [article du Dossier "Eradiquer les plaques séniles"](#)) : la première consiste à empêcher la formation du peptide en inhibant les secrétases (enzymes responsables de la formation du peptide amyloïde) et l'autre à éliminer ce peptide par l'immunothérapie ou des  $\beta$ -breakers (agents désagrégeants). Dans les deux cas, ce traitement débute après le diagnostic clinique de la maladie et donc après l'envahissement du cortex par les dépôts amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, ce qui signifie que les gens sont déjà déments et que les neurones ont déjà disparu. En agissant sur les plaques séniles, cela n'empêchera pas forcément la propagation de la dégénérescence. De fait, les neurones restants sont en situation de stress et rien ne dit qu'ils ne vont pas à leur tour dégénérer. A mon avis, établir une thérapeutique fondée uniquement sur l'amyloïde va ralentir la maladie mais pas forcément l'éliminer. Nous allons vers une polythérapie alliant anti-amyloïde et anti-DNF.

Alors évidemment, on pense à la protéine Tau, un acteur incontournable de la maladie d'Alzheimer, comme une cible pharmacologique possible. Cette protéine Tau s'agrège au cours de la DNF suite à des modifications post-traductionnelles, une hyperphosphorylation notamment. Comme point de départ, nous avons la connaissance du « chemin cérébral de la dégénérescence neurofibrillaire » établi et confirmé par Charles Duyckaerts et André Delacourte : d'abord l'hippocampe, puis le cortex temporal suivi par les régions corticales associatives (apparition des premiers symptômes). Au final, tout le cortex est envahi. C'est une séquence très hiérarchisée qui suit des connexions bien précises. Ce sont justement ces populations neuronales vulnérables que l'on se doit d'identifier. On pense qu'il pourrait s'agir de neurones cholinergiques. Mais ici, je voudrais immiscer un doute : même si les médicaments à notre disposition visent justement ces neurones, en inhibant les cholinestérases, cela n'est peut-être pas la population neuronale primaire. Il y a un biais car le système cholinergique dans le cerveau est bien connu mais rien ne dit que d'autres populations neuronales n'ont pas été affectées par l'agrégation des protéines Tau pathologiques. Si on continue à élaborer un scénario, on peut imaginer que les neurones cholinergiques ne reçoivent plus de facteurs trophiques dispensés par les neurones touchés par la dégénérescence. Pour faire avancer nos connaissances sur le « chemin de la dégénérescence neurofibrillaire » et les sous-populations neuronales, nous avons besoin de cerveaux humains. Pour tester les thérapeutiques, des modèles de souris transgéniques sont à notre disposition. Le problème des souris transgéniques : celles dont les gènes APP et PS1 sont mutés ne présentent pas de dégénérescence neurofibrillaire (DNF). De l'autre côté du miroir, on a créé des modèles de DNF grâce à des souris qui ont une Tau humaine mutée et ... ces souris ne développent pas la pathologie amyloïde. Comment peut-on avoir un modèle pertinent si une des deux lésions est absente? Il faut peut-être admettre que la maladie d'Alzheimer est bien la rencontre de deux processus pathologiques qui ont un effet synergique chez

l'homme. Il existe bien des souris doubles transgéniques mais le chemin de la DNF est perdu. Depuis très récemment, une nouvelle souris pallie à ces manques : pour la première fois, la pathologie commence bien dans l'hippocampe et s'étend à l'ensemble du cortex, associée à une atteinte cognitive et sans trouble moteur. L'idée : induire un dysfonctionnement du métabolisme de l'APP dans ce modèles par des approches de transgenèse ou autres. Avec ce nouveau modèle, de nouveaux tests pourront être réalisés. Par exemple, empêcher l'agrégation de Tau par un inhibiteur de la kinase GSK3. Nous aimerions aussi comprendre comment interagissent les facteurs trophiques et quel est le rôle des régulateurs enzymatiques. Et puis, vérifier le rôle du stress oxydant comme facteur de risque et celui des oestrogènes que l'on suppose protecteur chez la femme. »



(cliquer pour agrandir)

Légende : La pathologie amyloïde et le chemin séquentiel et hiérarchisé de la dégénérescence neurofibrillaire : quelle évolution dans la maladie d'Alzheimer ?

Au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, il existe une séquence d'apparition de la dégénérescence neurofibrillaire. Elle commence au niveau de la région hippocampique (cortex trans-entorhinal (S1), entorhinal (S2), puis hippocampe (S3)) et s'étend séquentiellement aux régions temporales (aires de Brodmann 38, 20, 21)(S4–S6). Puis elle touche les régions associatives polymodales (aires de Brodmann 22 (temporale), 39 (pariétale) et 9 (frontale))(S7). Dans les cas les plus sévères, elle peut être retrouvée dans des régions sensibles primaires (aires 4 (motrice) et 17 (visuelle))(S10). Ceci suggère donc qu'il existe des sous-populations neuronales vulnérables et que la pathologie Tau progresse le long de circuits neuronaux précis aboutissant à une propagation cortico-corticale.

En parallèle à ce chemin de la dégénérescence neurofibrillaire, la pathologie amyloïde est présente et peut être seulement visualisée par une analyse biochimique. En effet, l'analyse neuropathologique ne permet pas toujours de la mettre en évidence aux stades « A $\beta$  et oligomères ».

Immunomarquage obtenu avec un anticorps anti-Tau phosphorylée dans le cortex cérébral chez une souris transgénique Tau (A–B) et chez l'homme (C–D). On peut distinguer les neurones en dégénérescence neurofibrillaire et les neurites dystrophiques a faible (A, C) et fort grossissement (B, D). Noter la similarité entre les lésions.

Propos recueillis par Marine Cygler

Pour en savoir plus sur la nouvelle souris transgénique :

Schindowski K, Bretteville A, Leroy K, Begard S, Brion JP, Hamdane M, Buee L. Alzheimer's disease–like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated Tau transgenic mouse without any motor deficits. Am J Pathol 2006 Aug ; 169 (2) : 599–616.

Vos réactions

Vous souhaitez réagir à cet article ou aux articles du Dossier "Maladie d'Alzheimer", apporter des éléments complémentaires. Contactez la rédaction d'Inserm Actualités.