

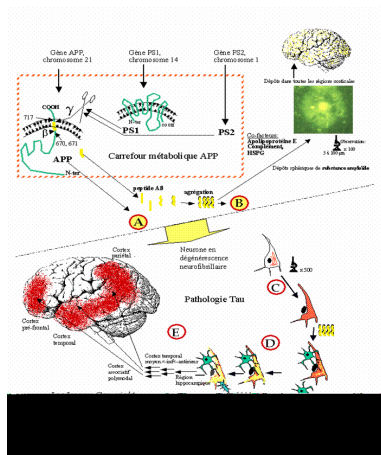
<https://www.ameSSI.org/alzheimer-expose>



Alzheimer Exposé

Alzheimer Exposé

- ALZHEIMER-PARKINSON-DEMENCES SENILES



Date de mise en ligne : lundi 24 janvier 2005

Copyright © AMESSI.Org® Alternatives Médecines Évolutives Santé et

Sciences Innovantes ® - Tous droits réservés

CAUSES :

En deux mots, la maladie d'Alzheimer résulte de la rencontre de deux processus dégénératifs différents, qui se conjuguent pour provoquer la dégénérescence des cellules nerveuses :

- le premier processus, l'amyloïdogénèse ou pathologie APP, correspond à un dysfonctionnement d'une protéine, nommée APP, dont on ne connaît pas encore bien le rôle. Cette protéine APP étant présente dans toutes les cellules de toutes les espèces, on peut deviner que ce rôle est important. Dans le tissu cérébral, cette protéine est vraisemblablement un facteur de survie neuronale.
- le deuxième processus correspond à l'agrégation de la protéine tau sous forme de filaments pathologiques dans les cellules nerveuses. Il s'agit du processus de dégénérescence neurofibrillaire, ou pathologie Tau, ou Tauopathie.

Notre équipe a montré que ces deux processus dégénératifs, fréquents au cours du vieillissement, se potentialisent et provoquent la dégénérescence qui va consommer, progressivement mais inexorablement, la presque totalité des cellules nerveuses impliquées dans la mémoire et les fonctions intellectuelles supérieures.

Schéma sur les mécanismes pathologiques

1) AMYLOIDOGENESE ET PLAQUES SENILES

2) DEGENERESCENCE NEUROFIBRILLAIRE

Cascade d'événements qui provoquent la mort des cellules nerveuses au cours de la maladie d'Alzheimer

A) L'AMYLOIDOGENESE

Les plaques séniles sont très nombreuses dans le cortex cérébral des patients Alzheimer. Elles sont trouvées également dans la Trisomie 21 et à des taux variables, généralement faibles, au cours du vieillissement cérébral normal.

A l'échelle de la microscopie optique, les plaques séniles apparaissent comme des masses sphériques, d'un diamètre de 5 à 100 micromètres, constituées par un dépôt de substance amyloïde plus ou moins dense, qui est coloré électivement par le Rouge Congo ou la Thioflavine. Ce dernier colorant très sensible permet ainsi de révéler les plaques séniles qui envahissent la totalité du cortex cérébral au cours de la maladie d'Alzheimer et de la Trisomie 21. On peut les retrouver également dans les noyaux sous-corticaux et le cervelet. Il est à noter que la substance amyloïde infiltre la paroi de certains vaisseaux corticaux et méningés, constituant une angiopathie amyloïde.

A l'échelle de la microscopie électronique, la substance amyloïde est formée de faisceaux de filaments droits d'un diamètre de 6 à 9 nanomètres (nm). Ces filaments occupent le domaine extra-cellulaire du tissu nerveux central.

A l'échelle moléculaire, nous savons depuis les travaux de Glenner en 1984 que le constituant de base de la substance amyloïde des plaques séniles et de l'angiopathie amyloïde est un polypeptide d'une quarantaine d'acides aminés dénommé A β . A signifie Amyloïde et β la conformation moléculaire particulière de cette substance de type « structure β », qui lui donne un caractère très insoluble et très stable. Le peptide a une longueur hétérogène, de 39 à 43 résidus d'acides aminés. Il existe deux formes principales : les formes 1-40 et 1-42.

B) L'agrégation du peptide amyloïde A β , en association avec d'autres co-facteurs, va former les PLAQUES SÉNILES

Le polypeptide A β dérive d'une famille de protéines de grandes tailles appelées APP (Amyloid Protein Precursor), comportant jusque 770 acides aminés. Le gène de la protéine APP est situé sur le chromosome 21. L'équipe de J. Hardy de Londres a pu détecter dans plusieurs familles de malades l'existence de mutations situées sur le gène de l'APP, de part et d'autre de la région codant pour le peptide A β . D'une part, il s'agit des mutations du codon 717. D'autre part, une famille suédoise possède une double mutation sur le gène de l'APP, au niveau des codons 670 et 671, modifiant la séquence Lys-Met en Arg-Leu. Dans ces différentes familles, seules les personnes possédant les mutations au codon 717 ou 670 + 671 développent une maladie d'Alzheimer (Selkoe, 1994). Ainsi, ces découvertes ont démontré sans ambiguïté qu'il existe dans certains cas un lien direct entre une anomalie du métabolisme de l'APP et la démence de type Alzheimer. Les mutations détectées sur les gènes PS1 et PS2 provoquent également une augmentation de la production du peptide A β , notamment de la forme 1-42.

Plusieurs autres constituants mineurs de la substance amyloïde ont été identifiés, tels l'apolipoprotéine E et les protéoglycannes. L'apolipoprotéine E (ApoE) se fixe fortement au peptide amyloïde A β , ce qui semble favoriser la formation des fibres amyloïdes. De ce fait, l'apoE peut être considérée comme un co-facteur de l'amyloïdogénèse.

Par ailleurs, le gène de l'ApoE situé sur le chromosome 19 présente un polymorphisme représenté principalement par les allèles e3, e4 et e2 (lire epsilon pour le petit e). De nombreuses équipes ont confirmé que l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E est de 2 à 4 fois plus fréquent chez les patients Alzheimer que dans la population générale, tandis que l'allèle e2 semble avoir un effet protecteur. L'allèle e4 de l'apolipoprotéine E est donc un facteur de risque important de la maladie d'Alzheimer (Saunders et al, 1993). Cependant, à l'échelle individuelle, le fait d'avoir un génotype epsilon4 ne peut pas être utilisé pour affirmer le diagnostic puisque tous les individus présentant cet allèle ne développent pas une maladie d'Alzheimer.

En fait l'apolipoprotéine E est une protéine qui permet la réparation des neurones, en transportant les lipides nécessaires. L'ApoE E2 est plus efficace que l'E3, elle-même plus efficace que l'E4. A maladie égale, le fait d'être epsilon 2 permettra de mieux résister à la maladie (VOIR FIGURE, C). L'effet neuroprotecteur de l'apoE E2 est visible également dans d'autres maladies neurodégénératives comme la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Creutzfeldt-Jacob, etc.

Des dysfonctionnements génétiques (MUTATIONS) portant sur les gènes PS1 et PS2 des chromosomes 14 et 1 sont impliqués dans des formes familiales précoces de la maladie.

L'ensemble de ces résultats démontre que la maladie d'Alzheimer est multigénique et que l'amyloïdogénèse est le *primum movens* de l'affection.

C,D) La dégénérescence neurofibrillaire.

A l'échelle de la microscopie optique, la dégénérescence neurofibrillaire correspond à l'accumulation de fibrilles pathologiques dans le cytoplasme des neurones. Il s'agit donc d'une lésion intraneuronale tandis que les dépôts amyloïdes sont des lésions extra-cellulaires. Ce sont surtout les cellules pyramidales du cortex cérébral associatif et de la structure hippocampique qui sont touchées par ce phénomène.

A l'échelle de la microscopie électronique, les neurones en DNF présentent dans leur cytoplasme des filaments pathologiques appariés en hélice : les paires de filaments en hélice (PHF). Ces filaments ont un diamètre de 10 nm et un pas d'hélice de 80 nm. Les PHFs s'accumulent dans les corps cellulaires des neurones ainsi que dans leurs prolongements néritiques.

A l'échelle moléculaire, nous savons que les PHF sont constituées par l'accumulation de protéines Tau. Les protéines Tau contrôlent la polymérisation des microtubules (filaments du cytosquelette) qui transportent les matériaux synthétisés du corps cellulaire vers les terminaisons nerveuses. Elles forment une famille de protéines dont la masse moléculaire s'échelonne de 45 à 62 kilodaltons.

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. Il s'agit de **PROTEINES TAU PATHOLOGIQUES**. Cette phosphorylation anormale provoque la dépolymérisation des microtubules, la dégénérescence neurofibrillaire puis la mort neuronale. Les protéines Tau pathologiques sont présentes dans le cortex associatif au cours de la maladie d'Alzheimer et absentes chez les témoins du même âge. De ce fait, leur localisation dans l'isocortex associatif est parfaitement bien corrélée à l'expression des signes cliniques. Il est à noter que la région hippocampique des témoins âgés de plus de 75 ans est touchée spécifiquement et systématiquement par le processus dégénératif de type « Alzheimer ». Au total, les protéines tau pathologiques sont d'excellents marqueurs biochimiques du processus dégénératif de type « Alzheimer » (Vermersch et al. 1992).

La quantification des protéines Tau 60, 64 et 69 dans le cortex a permis d'établir une cartographie biochimique du processus dégénératif et les résultats corroborent l'analyse des neuropathologistes. Ils indiquent que l'atteinte neuronale gagne progressivement les différents territoires corticaux qui sont interconnectés (connexions cortico-corticales), en passant par des voies anatomiques et non pas par diffusion passive.

Elle touche préférentiellement la région hippocampique et para-hippocampique ainsi que l'isocortex associatif (le carrefour du cortex temporal, pariétal et occipital ; le cortex frontal). En fin d'évolution de la maladie d'Alzheimer, c'est l'ensemble du cortex (archéocortex, paléocortex, isocortex associatif, moteur et sensitif) qui est touché. Seuls, le lobe occipital primaire (aire de Brodmann 17) et l'aire frontale motrice (aire de Brodmann 4) sont parfois épargnés (Vermersch et al, 1992). Ainsi, au fur et à mesure du développement de la maladie, on observe la mort de millions, puis de milliards de neurones, entraînant l'apparition

progressive des troubles de mémoire et de la cognition, puis une démence.

L'ensemble des données de la littérature concernant la nature et la localisation des lésions permet de proposer un schéma d'ensemble qui illustre le déroulement des mécanismes lésionnels à l'origine de la maladie d' Alzheimer (voir la figure).

Croquis ci-dessus (Schéma sur les mécanismes pathologiques - Hypothèse de la cascade amyloïde (revue et corrigée) :

A : La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) correspond à l'accumulation intraneuronale des protéines tau sous forme de filaments pathologiques, les PHF (Paired Helical Filaments). Les PHF sont constituées d'un triplet de protéines tau anormalement phosphorylées, nommées « Tau 60, 64, 69 » ou PHF-Tau.

B : La pathologie tau apparaît systématiquement au cours du vieillissement cérébral humain, dans la région entorhinale puis hippocampique. Les neurones affectés par la pathologie tau vont dégénérer puis ils vont mourrir. Ces neurones morts seront digérés par les cellules gliales (astrocytes et microglie).

C : La pathologie Tau, de par sa nature, a tendance à progresser en remontant les connections nerveuses, ou en déstabilisant progressivement les populations neuronales. Ceci est particulièrement observé dans la maladie d'Alzheimer, ou dans la paralysie supranucléaire progressive.

D : Le dysfonctionnement de la protéine APP et/ou la neurotoxicité A β (E) accélère la DNF, et provoque son extension dans les régions néocorticales.

F : Le processus dégénératif progressivement l'emporte sur la plasticité neuronale (repair, compensation), pour provoquer progressivement les déficits cognitifs bien connus.



Remarques :

Les dysfonctions de APP et l'amyloïdogénèse

D : Les mutations pathologiques sur les gènes APP, PS1, PS2 nous apprennent que les dysfonctions de APP sont directement liées à l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. Ce fait est admis par tous. Les mutations provoquent un catabolisme aberrant, conduisant à la surproduction du peptide A β peptide x-42. Le peptide A β s'agrège sous forme de plaques amyloïdes, sous l'influence de co-facteurs comme l'ApoE, le complément, les antiprotéases, les

protéoglycannes, etc. Les plaques amyloïdes s'accumulent dans la substance grise corticale.

Dans les cas non-familiaux de maladie d'Alzheimer (99% de l'ensemble des cas), il est plus que probable qu'il y a également un dysfonctionnement de la protéine APP, puisque les lésions amyloïdes sont également observées, avec la même distribution et en même quantité. Cependant le dysfonctionnement est certainement plus modeste, et sa nature est toujours inconnue. Une perte de fonction de la protéine entière ou de ses fragments de catabolisme (sAPP, APP-CTFs) est possible, voire probable.

DÉGÉNÉRESCENCE NEUROFIBRILLAIRE

C : La DNF envahit les aires néocorticales selon un chemin précis, séquentiel, hiérarchique. Les déficits cognitifs sont observés quand l'hippocampe, le cortex temporal ainsi que les régions associatives sont affectés.

La dynamique de progression de la DNF est modulée par des facteurs accélérateurs (inflammation, apoE E4, oxidative stress) ou neuroprotecteurs (estrogènes, anti-oxidants, anti-inflammatoires, facteurs neurotrophiques, ApoE E2, etc).

Tau is upstream the amyloid cascade (Delacourte et al, 2002, Brain Aging, numéro de Juin).

<p>La maladie d'Alzheimer (M.A.) est une démence* (voir définition en bas de cette page). neurodégénérative qui résulte de l'installation progressive, et à l'heure actuelle irréversible, de deux types de lésions dans l'ensemble du cortex cérébral. Ces deux lésions correspondent à deux processus dégénératifs différents, qui se potentialisent pour provoquer la mort neuronale</p>	
<p>[http://perso.wanadoo.fr/adna/Images_dossier/PlaqueAmyloide.GIF]Abeta dans le cortex</p>	<p>DNF vue par Alzheimer</p> <p>[https://www.amessi.org/DnFad2GB_small1.gif]</p>
<p>Lésion 1 : les plaques amyloïdes (gauche), qui sont des agrégats du peptide Ab dans le cortex cérébral (droite)</p>	<p>Lésion 2 : la dégénérescence neurofibrillaire (gauche), résultant de l'agrégation de la protéine tau dans les cellules nerveuses en</p>
<p>Le premier type de lésion correspond aux plaques amyloïdes qui sont des dépôts d'une substance appelée substance amyloïde dont la nature biochimique est maintenant connue (il s'agit d'un polymère d'un fragment protéique, le peptide « Aβ ») Cette substance insoluble se dépose lentement et progressivement dans la totalité du cerveau, mais plus particulièrement dans la substance grise du cortex cérébral (là où se situent les cellules nerveuses). La substance amyloïde semble être neurotoxique et tuer progressivement les neurones (cellules nerveuses) et en particulier les neurones impliqués dans les fonctions intellectuelles (mémoire, lecture, écriture, langage, reconnaissance visuelle, etc.). A moins que la substance amyloïde ne soit que le reflet de mécanismes de défense de la cellule nerveuse.</p>	<p>Les neurones qui dégèrent se remplissent de filaments pathologiques. Il s'agit du deuxième type de lésions. Ce processus dégénératif est appelé la dégénérescence neurofibrillaire. Il correspond à l'agrégation de protéines tau dans les neurones. Il démarre dans la région hippocampique qui est une zone-pivot impliquée dans la gestion de la mémoire. La dégénérescence neurofibrillaire se poursuit ensuite, comme une réaction en chaîne, dans les régions corticales associatives, puis dans l'ensemble du cortex cérébral. Elle se termine par la mort de millions, puis de milliards de neurones, entraînant ainsi l'apparition des signes cliniques de perte de mémoire, puis de démence*.</p>

Ces lésions permettent de faire le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine. Un examen post-mortem est nécessaire (autopsie pour le prélèvement du cerveau).

D'autres cellules participent au processus dégénératifs, en particulier les cellules gliales : les [http://perso.wanadoo.fr/adna/gliat.html] astrocytes et les cellules microgliales. Suite à ce processus dégénératif, on observe une perte neuronale et un rabougrissement des cellules pyramidales, ce qui provoque une atrophie du cerveau.

*Démence : Selon l'OMS, dans sa classification internationale des maladies (10e édition), la définition suivante est donnée : "Altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins 6 mois et avec la présence d'au moins un trouble suivant : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification

de la personnalité. C'est donc une définition large qui ne suppose pas une détérioration intellectuelle importante mais une dégradation par rapport à l'état antérieur et une gêne dans le fonctionnement quotidien.

Équipe VCDN

« Vieillesse Cérébrale et Dégénérescence Neuronale »

Directeur : André Delacourte

Unité INSERM 422

Directeur : Jean-Claude Beauvillain
1, Place de Verdun 59045, Lille cedex , France
métro : Oscar Lambret

répondeur : 03 20 62 20 72 fax :.....79 messagerie : andre.delacourte.chez.lille.inserm.fr
