

1 Comment s'installent les lésions cérébrales ?

E Beaufils, K Mondon, C Hommet

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée sur le plan microscopique par la coexistence de 3 types de lésions cérébrales : les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), les dépôts de protéines bêta (β) amyloïdes et les pertes neuronales. Ces lésions prennent la forme caractéristique de « plaques séniles », composées, en leur centre, d'un dépôt de protéine β amyloïde et en leur périphérie, de DNF.

La substance amyloïde est constituée d'un peptide appelé $A\beta$ qui est synthétisé physiologiquement en infime quantité. Dans la MA, il est produit en quantité bien plus importante et son insolubilité est à l'origine de dépôts. Les lésions de DNF sont, elles, principalement constituées de protéine tau. Les DNF altèrent progressivement le fonctionnement cellulaire en bloquant le transport intraneuronal et aboutissent à la mort du neurone.

Les dépôts amyloïdes et les DNF ne sont pas spécifiques de la MA et peuvent être observés dans d'autres types de démence ou chez des sujets âgés sains indemnes de troubles cognitifs. Par contre, l'observation en forte densité d'agrégats cérébraux de protéine tau et de peptide amyloïde dans des régions stratégiques signe le diagnostic de MA.

Les structures cérébrales préférentiellement atteintes dans la MA correspondent à trois régions fonctionnellement distinctes, à l'origine des principaux symptômes de la maladie : la partie interne des lobes temporaux où se situe l'hippocampe, les régions associatives pariétales et frontales et les formations grises sous-corticales. L'hippocampe est particulièrement impliqué dans la formation des nouveaux souvenirs. Son dysfonctionnement précoce au cours de l'évolution de la maladie est à l'origine des troubles de la mémoire inauguraux de la maladie.

Les régions frontales, temporales externes et pariétales sont, associées aux fonctions cognitives complexes (langage, réalisation du geste, reconnaissance, raisonnement, régulation du comportement). L'atteinte de ces régions stratégiques explique l'apparition des autres symptômes cognitifs de la maladie ainsi que des troubles du comportement qui y sont fréquemment associés.

Ainsi, les lésions dégénératives de type DNF suivent une progression bien définie, qui va être à l'origine de l'installation progressive des symptômes de la MA, qui débutent le plus souvent par des troubles de la mémoire puis vont s'étendre aux autres grandes fonctions cognitives, sans oublier les troubles du comportement qui y sont associés.

2 Quand débute la maladie dans le cerveau ?

E Beaufils, K Mondon, C Hommet

Pour beaucoup, la maladie d'Alzheimer (MA) se confond avec le terme de « démence », c'est-à-dire avec le stade où les troubles cognitifs et les troubles du comportement sont à l'origine d'une perte d'autonomie dans la vie quotidienne. À ce stade de la maladie, les dépôts amyloïdes et les lésions de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) intéressent l'ensemble des régions cérébrales. Or, l'analyse systématique d'un grand nombre de prélèvements cérébraux montre que ces lésions s'installent progressivement au cours de l'évolution de la maladie et qu'elles apparaissent plusieurs années avant l'installation des premiers troubles cognitifs.

Il est important de préciser que la topographie et la cinétique d'apparition des dépôts amyloïdes et des DNF sont différentes. En effet, les dépôts amyloïdes présentent d'emblée une topographie diffuse intéressant, dès les stades initiaux de la maladie, plusieurs régions cérébrales stratégiques (régions frontales, temporales et occipitales). La densité en dépôts amyloïdes augmente ensuite progressivement au cours de l'évolution de la maladie. À l'inverse, les lésions de DNF présentent une progression systématisée au cours de l'évolution de la maladie. Elles sont, initialement observées au niveau de la région interne des lobes temporaux, impliquée dans les processus de mémoire puis s'étendent à l'ensemble des régions cérébrales associées aux fonctions cognitives complexes.

D'un point de vue neuropathologique, le mode de début de la MA reste encore débattu : la MA commence-t-elle par des dépôts de substance amyloïde ou par des lésions de DNF ? L'étude génétique de certaines formes familiales de MA a montré qu'une mutation de la protéine précurseur de l'amyloïde ou une mutation intéressant son métabolisme suffisaient à engendrer des dépôts amyloïdes et une MA. Ces observations ont plaidé en faveur de l'hypothèse de la « cascade amyloïde ». Selon cette hypothèse pathogénique, le dépôt de peptide amyloïde constituerait l'événement initial de la maladie, responsable de l'apparition secondaire des lésions de DNF et de la perte neuronale. Cette hypothèse doit cependant être confrontée à la découverte plus récente de cas de sujets âgés atteints de MA chez

lesquels seules des lésions de DNF ont été mises en évidence (« tangle predominant form » de MA). La pathologie neurofibrillaire pourrait alors survenir en l'absence de dépôts constitués de peptide amyloïde.

Selon toute vraisemblance, les premières lésions de la MA s'installent très tôt, probablement une vingtaine d'années avant que ne soient décelés les premiers symptômes cliniques.

3 La maladie d'Alzheimer : est-ce le vieillissement ?

Pr C Andres

La fréquence de la maladie d'Alzheimer augmente en fonction de l'âge. Le vieillissement joue donc un rôle important dans le développement de la maladie. Cette relation n'est cependant pas simple. Au moins deux observations peuvent éclairer cette notion.

Tout d'abord la fréquence de la maladie augmente au cours de l'âge, mais à partir d'un âge avancé (au-dessus de 80 ans), cette fréquence reste stable, voire décroît. Il n'y a donc pas de relation directe entre âge et maladie d'Alzheimer. Les personnes qui n'ont pas eu la maladie à 75 ans ont moins de risque de l'avoir après 75 ans que les personnes de 50 ans par exemple. Ceci montre bien que seule une partie de la population est « à risque » pour la maladie d'Alzheimer.

Une deuxième observation concerne les formes familiales (génétiques) de la maladie. Dans ces cas le début de la maladie peut être très précoce (25-30 ans). L'âge y joue donc aussi un rôle, puisque la maladie ne se déclare pas à la naissance. Mais ce n'est plus le vieillissement comme on l'entend habituellement.

D'après nos connaissances actuelles, les anomalies observées dans le cerveau des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer correspondent à une accumulation anormale de protéines (peptide bêta-amyloïde et protéine tau). Ces protéines sont produites dans nos cellules même en absence de maladie, mais en petite quantité ou dans des endroits très précis. Des modèles animaux montrent que la production anormale et élevée de peptide amyloïde dans le cerveau entraîne une pathologie similaire à la démence humaine chez ces animaux, avec en particulier une mort neuronale. Plus la maladie évolue longtemps et plus les protéines ont le temps de s'accumuler dans le cerveau, autant chez l'homme que chez les animaux modèles. On s'attend donc en toute logique à ce que la maladie soit plus fréquente chez les personnes les plus âgées.

On peut proposer trois types de scénarios pour le déroulement de la maladie d'Alzheimer :

- la maladie d'Alzheimer commence très tôt dans la vie d'une personne et les effets mettent longtemps à apparaître ou n'apparaîtront jamais si la personne décède avant l'apparition des signes cliniques. Cette hypothèse concerne en particulier les formes génétiques, où une anomalie précise (mutation d'un gène) est présente dès la conception ;
- à partir d'un certain âge, le mécanisme de production des protéines bêta amyloïde se déréglerait sous l'effet d'une cause extérieure et la maladie apparaîtrait ensuite après un certain délai ; ce dérèglement pourrait se produire à n'importe quel moment de la vie, mais statistiquement plus on vieillit, plus la probabilité cumulée d'un tel dérèglement augmente. De plus, la maladie n'apparaîtrait que chez les personnes qui n'ont pas une protection (génétique ou autre) particulière ;
- la maladie résulte de l'accumulation progressive de petits défauts (erreurs liées à « l'usure » ou à l'environnement) qui finiront par dérégler le système de production des protéines amyloïdes. On comprend là aussi l'importance du temps écoulé pour voir apparaître la maladie.

L'étude systématique de cerveaux de personnes décédées d'autres causes que de maladie d'Alzheimer permet de révéler chez certaines personnes des dépôts de peptides amyloïdes, dont la fréquence augmente avec l'âge. Il est donc indéniable que le vieillissement « favorise » l'accumulation de protéines en cause dans la maladie d'Alzheimer. Mais on ne sait pas si ces personnes auraient développé une maladie d'Alzheimer si elles n'étaient pas décédées, et ainsi on ne peut donc pas savoir si ces personnes étaient « normales ».

4 La maladie d'Alzheimer est-elle une maladie héréditaire ?

5 Certains gènes sont-ils impliqués dans la maladie d'Alzheimer ?

D Hannequin et D Campion

La réponse à la première question est négative si on considère la très grande majorité des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer (MA). En revanche, la réponse est affirmative pour une minorité de cas (évalué à environ 1 000 en France) souffrant de formes héréditaires de la maladie. Cette forme particulière de la maladie d'Alzheimer obéissant à un mode de transmission autosomique dominant (transmission possible d'une génération à une autre sachant que toute personne atteinte à une chance sur deux de transmettre la maladie) doit être diagnostiquée quand deux caractéristiques sont réunies. La première est qu'un des parents ait été lui aussi affecté de la maladie. La seconde caractéristique est l'âge de début qui est toujours inférieur à 65 ans. Actuellement si dans une famille, deux personnes ont débuté la MA avant cet âge de 65 ans, il est justifié de demander la recherche d'une mutation sur l'un des 3 gènes en cause. Les mutations les plus fréquentes (60 %) concernent le gène de la *Préséniline 1 (PSEN1)*, (celles codant pour la protéine précurseur de l'amyloïde [APP] sont impliquées dans 12 %) et les duplications de l'APP dans 8 %. Celles du gène de la *Préséniline 2 (PSEN2)* ne concernent que 3 %. Ces pourcentages sont basés sur l'analyse de 130 familles françaises réalisée au sein du laboratoire de génétique, faculté de médecine de Rouen). Les conditions d'une analyse génétique sont parfaitement codifiées et le prélèvement doit être accompagné de trois informations.

- > Un consentement informé signé, stipulant explicitement le diagnostic de maladie d'Alzheimer.
- > Toutes les informations attestant de la maladie (arguments cliniques, neuropsychologiques, radiologiques et biologiques incluant idéalement les résultats des marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien.
- > Un arbre généalogique dans lequel figurent les informations concernant les ascendants, l'âge de début des troubles et les lieux de naissance.

Après réception de ces documents, le résultat est communiqué dans un délai de moins de trois mois. Dans ces formes héréditaires de la maladie, chaque descendant de patient porteur de mutation est à risque d'avoir hérité de cette anomalie génétique. Toute annonce de résultat génétique doit donc s'accompagner d'une consultation de conseil génétique qui a pour objectif de donner des informations explicites, de répondre aux questions, d'apporter un soutien et de pouvoir effectuer un prélèvement pour diagnostic moléculaire aux descendants qui en font la demande. Ce diagnostic est qualifié de « pré-symptomatique » car il concerne des personnes indemnes mais qui souhaitent connaître leur statut de porteur ou non porteur de la mutation identifiée chez leur parent. Le fait d'être porteur signifie la certitude de développer la maladie. Ce diagnostic pré-symptomatique obéit à des principes codifiés au sein d'une consultation multidisciplinaire de génétique, qui nécessite l'intervention de généticien, psychologue et neurologue et se déroule sur plusieurs consultations. Il est important de mettre en place une aide psychologique pour ces personnes, qu'elles décident ou non de connaître leur statut. On estime qu'il reste environ 15 % des familles atteintes d'une maladie d'Alzheimer autosomique dominante pour lesquelles aucune mutation n'est actuellement identifiable. Un programme de recherche spécifique (PHRC GMAJ) coordonné par notre équipe avec la participation de la grande majorité des CMRRs a pour objectif d'identifier des mutations concernant ces nouveaux gènes.