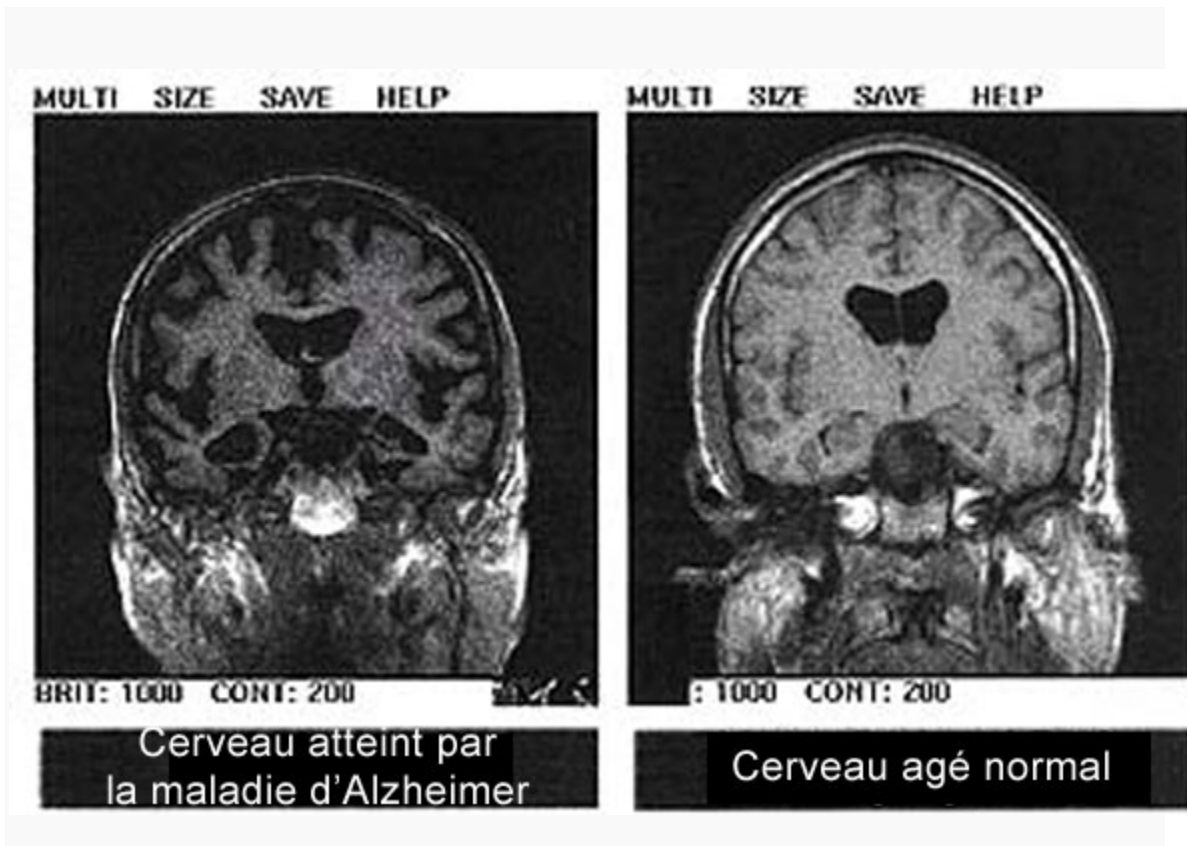


## La maladie d'Alzheimer



Comparaison des examens d'IRM cérébrale d'un sujet normal et d'un sujet atteint de la maladie d'Alzheimer.

### Quelques définitions:

La **maladie d'Alzheimer** est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales. C'est la principale cause de démence chez les personnes âgées, touchant environ 24 millions de malades à travers le monde. Au Canada, elle représente 64% de tous les cas de maladies cognitives irréversibles.

Le processus neurodégénératif responsable de la maladie est encore mal connu : il serait dû à la formation de plaques amyloïdes et d'agrégats de protéines tau formant les dégénérescences neurofibrillaires. L'atrophie neuronale résultante touche dans un premier temps le lobe temporal interne (et notamment l'hippocampe) puis les cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux à un stade plus avancé.

Il ne s'agit pas d'une " nouvelle maladie " car elle a toujours existé. La maladie d'Alzheimer a été identifiée aux environs de 1906 par un médecin allemand, le Dr Alois Alzheimer. Il s'agit une

maladie dégénérative qui détruit les cellules vitales du cerveau et dont les symptômes précoces sont des troubles cognitifs, des problèmes de comportement et des difficultés fonctionnelles.

### **Maladie neurodégénérative :**

Une maladie neurodégénérative est une maladie qui affecte le fonctionnement du cerveau ou plus généralement le système nerveux de façon progressive au cours de son évolution. Celle-ci peut être plus ou moins longue (de quelques semaines à plusieurs années). Le processus en cause consiste généralement en une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, voire à leur mort cellulaire. La conséquence pour le malade est donc une altération progressive souvent irréversible des fonctions nerveuses qui peut conduire à son décès.

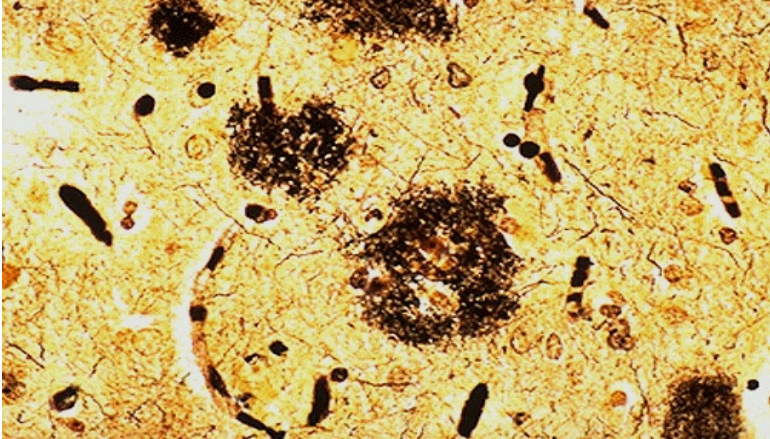
En fonction des régions du système nerveux atteintes par la maladie, les troubles pourront affecter la motricité, le langage, la mémoire, la perception, la cognition... On distingue donc les maladies atteignant le système nerveux central de celles touchant le système nerveux périphérique, voire le système nerveux autonome. Une autre distinction porte sur l'étiologie suivant que la pathologie soit génétique ou non. Dans de nombreux cas, toutefois, les causes exactes du déclenchement de la maladie restent inconnues.

### **Le cerveau du patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente deux types de lésions :**

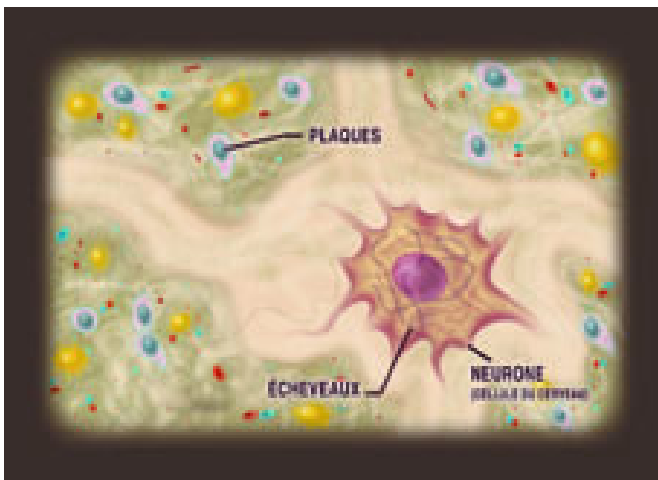
- 1- Les plaques amyloïdes**
- 2- Les dégénérescences neurofibrillaires**

### **Les plaques amyloïdes (ou plaques séniles)**

Il s'agit de lésions extracellulaires de la maladie d'Alzheimer. Ces plaques correspondent à l'accumulation d'un peptide anormal et neurotoxique de 42 acides aminés, le peptide **bêta-amyloïde**. Ce peptide, normalement de 40 acides aminés, provient d'un mauvais clivage de la protéine APP (Amyloid Protein Precursor). Ceci participerait à l'entrée massive de calcium dans le neurone et activerait la microglie (réaction inflammatoire), ce qui entraîne la mort inéluctable du neurone par nécrose ou par apoptose. Ces plaques sont essentiellement localisées dans le néocortex et l'hippocampe.



The plaques of Alzheimer's disease are seen here with a silver stain. Such plaques are most numerous in the cerebral cortex and hippocampus. This dementia is marked mainly by progressive memory loss.

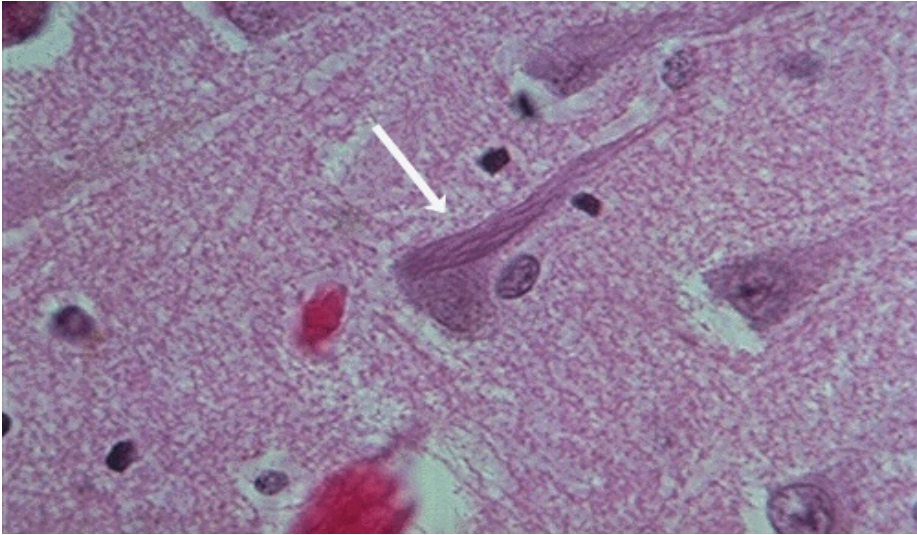


Plusieurs stratégies de thérapies sont envisagées en recherche, comme la création d'un vaccin anti-peptide  $A\beta$ , l'augmentation de l'activité de l'enzyme impliquée dans le clivage physiologique de la protéine APP, ou encore la diminution de l'activité de la  $\beta$ -sécrétase, à l'origine de la libération des peptides  $A\beta$ .

Le codage des protéines obéit à des mécanismes biochimiques et moléculaires complexes, à dessin d'assumer des fonctions normales de vie ou de mort (apoptose) de nos cellules.

### Les dégénérescences neurofibrillaires

Il s'agit de lésions cellulaires secondaires à l'accumulation de la protéine **tau** (protéine d'association aux microtubules qui font partie du cytosquelette) hyperphosphorylées, responsable de la formation de filaments appariés. Lorsque la protéine tau est hyperphosphorylée, elle va se conformer en paire de filaments hélicoïdaux, puis s'agrèger pour former les neurodégénérescences fibrillaires. Les substances nécessaires au bon fonctionnement du neurone ne pourront donc plus être acheminées jusqu'au corps cellulaire et le neurone va mourir.



This is a neurofibrillary "tangle" of Alzheimer's disease. The tangle appears as long pink filaments in the cytoplasm. They are composed of cytoskeletal intermediate

filaments.

### **La protéine tau :**

La protéine tau, comme toutes les autres est codée par nos gènes et tout être humain fabrique de la protéine tau qui est normalement non pathogène. Le gène codant la protéine tau est situé sur le chromosome 17.

La protéine tau est une protéine fortement exprimée dans les neurones et se situe principalement dans les axones. Elle est associée aux microtubules et interagit avec les microtubules via des domaines spécifiques de liaison aux microtubules et favorise leur assemblage et leur stabilité.

L'interaction de la protéine tau avec les microtubules est régulée par phosphorylation. Tau est une phosphoprotéine qui contient environ 80 sites potentiels de phosphorylation.

La régulation de l'état de phosphorylation de la protéine tau résulte des activités conjointes de protéines kinases et de protéines phosphatases. En général, une hyperphosphorylation de la protéine tau diminue son affinité pour les microtubules, ce qui peut entraîner leur déstabilisation et par conséquent une désorganisation du cytosquelette. Or, une perturbation du cytosquelette intervient au cours de l'apoptose neuronale, indiquant que des modifications de l'état de phosphorylation de la protéine tau pourraient jouer un rôle important dans la mort neuronale par apoptose. De très nombreuses maladies sont liées à des dérèglements de mécanismes qui contrôlent l'apoptose. Toute anomalie de l'apoptose peut être responsable du déclenchement et de la progression de nombreuses pathologies caractérisées par un déficit ou à l'inverse par une activation inappropriée des mécanismes apoptotiques. Ainsi, l'apoptose pourrait être impliquée dans la mort neuronale observée au cours de maladies neurodégénératives telles que la PSP.

Les études postmortem de cerveaux de patients atteints de PSP montrent la dégénérescence des cellules nerveuses du cerveau en un certain nombre de zones où la présence de protéine tau pathogène est systématique. Cette présence se caractérise par des agrégats anormaux de cette protéine, sans qu'il soit établi à ce jour, s'ils sont la cause ou la conséquence de la mort cellulaire. La PSP est une tauopathie, qui peut être qualifiée de "pure" dans la mesure où cette maladie ne semble mettre en jeu qu'un mécanisme pathogène lié à la protéine tau (ou à sa phosphorylation), ce qui n'est pas le cas par exemple pour la maladie d'Alzheimer, autre tauopathie pour laquelle la protéine tau est aussi très étudiée.

### **Un espoir :**

*Dans l'étude de l'Université du Minnesota, menée sur des souris, les chercheurs ont réussi à contrôler la production des protéines tau dans le cerveau de leurs cobayes. En stimulant la production de protéines tau, les chercheurs ont réussi à créer une démence proche de la maladie d'Alzheimer chez les souris : leurs résultats aux tests de mémoire chutaient rapidement. Mais quand les chercheurs ont stoppé la production de nouvelles protéines dans le cerveau des souris, non seulement la mémoire a cessé de se détériorer, mais les performances aux tests ont commencé à s'améliorer. Le cerveau des souris était donc capable de récupérer une partie du terrain que les protéines tau lui avaient fait perdre. (Marion Garteiser, journaliste santé - 02/08/2005)*

De cette seule expérience, il n'est pas possible de dire aujourd'hui si un tel résultat est reproductible chez l'être humain. Toutefois ce résultat est très encourageant, si l'on considère que jusqu'à la date de ces expériences, confirmées par d'autres depuis, il était tenu pour irréversibles les pertes de capacités intellectuelles dues aux maladies neuro-dégénératives comme celle d'Alzheimer, mais aussi comme celle de la PSP.

### **Symptômes**

Le premier symptôme frappant est;

- La perte du souvenir des événements récents (amnésie) ; elle se manifeste initialement par des distractions mineures qui s'accroissent progressivement avec la progression de la maladie, tandis que les souvenirs plus anciens sont relativement préservés.
- Par la suite, les déficits cognitifs s'étendent aux domaines du langage (aphasie),
- De l'organisation des mouvements (apraxie),

- De la reconnaissance visuelle (agnosie) et des fonctions exécutives (telles que la prise de décision et la planification). Ces derniers symptômes reflètent en particulier le processus pathologique de dégénérescence atteignant les lobes frontaux du cerveau.
- Des sautes d'humeur.

La maladie d'Alzheimer ne fait pas partie du processus normal de vieillissement. Ces changements psychologiques influent sur les qualités humaines essentielles et pour cette raison la maladie d'Alzheimer est quelquefois décrite comme une maladie où les victimes subissent la perte de qualités qui forment l'essence de l'existence humaine.

### **Population la plus touchée et fréquence.**

La maladie d'Alzheimer explique plus de la moitié des cas de démence de la personne âgée. La prévalence de la maladie augmente fortement avec l'âge.

Ce dépérissement est indolore et très lent. En moyenne, la maladie affecte les personnes âgées de plus de 65 ans et peut, selon le cas, s'étirer sur une période de 10 ans.

En France, l'étude « PAQUID » (1988-2001) a fait ressortir que 17,8 % des personnes de plus de 75 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté. D'après une évaluation ministérielle de 2004, environ 860 000 personnes seraient touchées par la maladie d'Alzheimer en France. Un chiffre qui pourrait atteindre 1,3 million en 2020 et 2,1 millions en 2040. Le nombre de nouveaux cas est d'environ 225 000 par an. D'ici 2031, on estime que plus de 750 000 Canadiens seront atteints de la maladie d'Alzheimer et d'affections connexes

La prévalence de la maladie augmente s'il existe des antécédents de traumatisme crânien ou de maladie vasculaire. Cette augmentation peut cependant s'expliquer par une lyse neuronale rendant la maladie symptomatologiquement plus précoce.

Bien que la maladie frappe autant les hommes que les femmes, il semblerait que ces dernières soient beaucoup plus nombreuses à développer la maladie. D'abord parce qu'elles vivent plus longtemps, mais probablement aussi parce qu'à la ménopause, leurs ovaires cessent de produire de l'œstrogène. C'est la piste que suit le professeur Barbara Sherwin de l'Université McGill.

*« L'œstrogène stimule la croissance de prolongements sur les neurones. Ils peuvent ainsi former de nouvelles synapses et mieux communiquer entre eux. Cela se produit dans l'hippocampe, une structure très active dans les processus de mémorisation. Plusieurs autres caractéristiques de l'œstrogène peuvent expliquer son influence sur le cerveau. Par exemple, l'œstrogène*

*provoque la dilatation des vaisseaux sanguins. Il augmente donc la circulation du sang dans le cerveau », explique le Dr Barbara Sherwin.*

Après la ménopause, plusieurs femmes prennent des suppléments d'hormones pour éviter des problèmes cardiovasculaires et l'ostéoporose. De l'œstrogène, mais aussi de la progestérone. On ne sait pas si cette combinaison d'hormones peut enrayer la perte des facultés intellectuelles. « *J'ai fait tous mes travaux avec l'œstrogène seulement, parce que je ne voulais pas compliquer le problème. Je voulais bien cerner l'effet d'une hormone avant d'en ajouter une autre. Nous commençons à peine à étudier l'effet de la combinaison de progestérone et d'œstrogène sur le fonctionnement intellectuel. Est-ce que la progestérone réduira les effets positifs de l'œstrogène? Nous ne le savons pas. »*

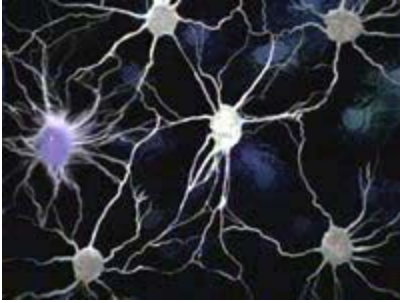
## Causes

La cause exacte est encore inconnue, mais on suppose que des facteurs environnementaux et génétiques y contribuent. Des mutations dans au moins quatre gènes prédisposant à la maladie d'Alzheimer ont été identifiées. Ils sont particulièrement en cause dans les cas familiaux à début précoce, qui représentent moins de 5% des patients atteints par la maladie d'Alzheimer. Pour la forme dite sporadique de la maladie d'Alzheimer, plusieurs gènes de susceptibilité (tel que l'ApoE) ont été identifiés.

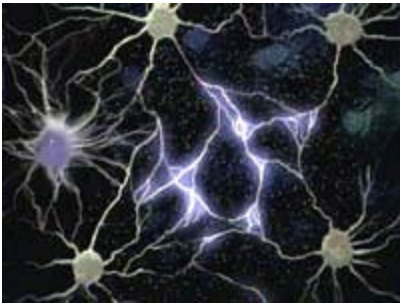
Jusque dans les années 1960, on supposait que la maladie était rare, mais plus tard on s'aperçut que dans beaucoup de cas, ce que l'on avait pris pour des aspects normaux de la sénescence relevait en fait de cette maladie.

Mais Judes Poirier, chercheur de l'Université McGill, croit que la recherche a fait fausse route en recherchant sur la protéine bêta-amyloïde. La maladie d'Alzheimer pourrait être due à un problème de cholestérol. Pas le bon et le mauvais cholestérol dont on parle constamment, ni celui qui circule dans le sang et qui peut causer des maladies cardiovasculaires.

Non, le type de cholestérol qui a attiré l'attention du Dr Judes Poirier est celui qui se loge dans le cerveau et qui est essentiel à sa régénération. « ***Quand on parle de cholestérol dans le cerveau, c'est vraiment le cholestérol qui constitue la fibre même, la texture du cerveau. C'est l'ensemble de ce qui constitue les branchements, les connections à l'intérieur du cerveau. »***



Lorsque les cellules du cerveau commencent à mourir, elles laissent naturellement derrière elles des débris gorgés de cholestérol. Une cellule nourricière récupère ces résidus, qui sont redistribués par une protéine vers les neurones voisins. Elle y sera utilisée pour construire de nouveaux branchements entre les neurones toujours



existants pour permettre à l'information de circuler.

Lorsque le recyclage ou le transport de cholestérol est insuffisant à la reconstruction de branchements cellulaires, le cerveau doit en produire du nouveau. Il

semble que ce mécanisme de compensation serait

défectueux chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. « **Lorsque le vieillissement continue inexorablement à détruire les cellules, le mécanisme de compensation devient important. Vers l'âge de 50 ans, ça fait déjà presque 3 décennies qu'on perd des cellules, il devient alors crucial d'avoir accès à un maximum de cholestérol** », explique le Dr Poirier.

L'équipe de Judes Poirier a étudié les cerveaux de plusieurs patients atteints de l'Alzheimer, et tous présentaient cette anomalie. Ces résultats suggèrent que cette mutation pourrait être une des causes de la maladie. Reste à voir comment on peut soigner les gens qui ont cette prédisposition génétique

## Génétique de la maladie d'Alzheimer

### Formes génétiques

Moins de 1% des malades présentent une maladie d'Alzheimer d'origine purement génétique. Cette forme se caractérise par :

- L'apparition des signes avant 60 ans ;
- Une transmission autosomique dominante (la moitié de chaque génération est atteinte).

Deux gènes sont impliqués :



- Une mutation du gène *APP* situé sur le chromosome 21 qui code un précurseur de la protéine amyloïde (cinq mutations du codon 717 sont connues) ;
- Une mutation du gène *PSEN1* situé sur le chromosome 14 (nombreuses mutations qui sont des mutations faux-sens).

### **Prédispositions génétiques**

Les formes dites sporadiques, c'est-à-dire non familiales, comportent également une prédisposition génétique :

Dans les laboratoires du Centre de recherche McGill sur le vieillissement, on a essayé de savoir si certaines personnes sont plus vulnérables à la maladie. Le professeur Judes Poirier explore la piste génétique depuis déjà quelques années. *« On a découvert qu'il y a aussi un gène, un facteur de risque qu'on appelle l'apolipoprotéine E-4, qui est responsable de ce facteur de risque, ou qui vous met à risque de développer l'Alzheimer un jour. C'est un gène que vous héritez de votre mère ou de votre père, ou, dans le pire des cas, que vous héritez de chacun de vos parents. Là, vous êtes à très haut risque de développer la maladie. »*

Nous possédons tous un gène d'apolipoprotéine sur notre long ruban d'ADN. Ce gène fabrique des protéines. Celles-ci transportent des graisses pour réparer les neurones endommagés. Mais la variante E-4 est défectueuse et les protéines s'autodétruisent. Il en reste moins pour réparer les neurones. Avec deux copies du gène, il n'y en a presque plus, le risque de développer la maladie d'Alzheimer est alors de 90 %.

Des analyses génétiques peuvent donner une idée du risque d'avoir un jour la maladie, mais leur principale utilité sera de faciliter le choix d'un traitement idéal

### **Recherche détaillée.**

- C'est l'existence, découverte en 1993, de l' *APOE4* (l'apolipoprotéine E-4) soit l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E qui est significativement liée à une augmentation de risque de la maladie d'Alzheimer. Mais la présence de l' *APOE4* n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la pathologie ;
- Le gène de l'apolipoprotéine E est présent sous trois formes alléliques : l'*APOE2*, *APOE3*, et *APOE4*. Le premier se rencontre dans 5% de la population, le deuxième se rencontre dans 80% de la population et le troisième se rencontre dans 15% de la population ;

- La présence de l' *APOE4* sous la forme hétérozygote augmente par 2 le risque de maladie d'Alzheimer ;

la présence de l' *APOE4* sous la forme homozygote augmente par 11 le risque de maladie d'Alzheimer.

Cette apolipoprotéine E interviendrait dans les mécanismes de réparation neuronale.

### Les pistes d'espoir

Le Dr Judes Poirier travaille en collaboration avec le pharmacologue Rémi Quirion, du Centre de recherche de l'hôpital Douglas. Avec leurs collègues, ils essaient de mieux comprendre la maladie. Ils travaillent aussi à mettre au point de nouveaux médicaments.



Dans une de leurs expériences, un rat devait apprendre à localiser une plate-forme cachée par le liquide opaque du bassin. Même après des semaines d'entraînement, il ne la trouvait toujours pas. Comme quelqu'un qui a la maladie d'Alzheimer, il avait de graves problèmes de mémoire et d'orientation puisqu'il souffrait d'un déficit d'acétylcholine, une substance qui permet à certains neurones de communiquer entre eux.

L'équipe du Dr Quirion a alors injecté au rat une substance qui stimulait la libération d'acétylcholine par les neurones. Après une seule dose du médicament, ses capacités d'apprentissage se sont améliorées. Il lui a suffi de quelques jours pour apprendre à trouver la plate-forme. *« On essaie aussi de comprendre comment on contrôle la libération de l'acétylcholine. Dans le cerveau Alzheimer, on perd beaucoup d'acétylcholine, mais on ne tombe pas à zéro. Donc, il nous en reste encore entre 30 et 40 %, et ce qu'on essaie de faire, c'est d'optimiser le fonctionnement des neurones restants »*, explique-t-il.



Il reste à vérifier si ce traitement spectaculaire sera aussi efficace sur des humains. Si tout va bien, des médecins pourraient le prescrire dans quelques années. Pour le moment, un médicament, le donépézil, est disponible au Canada pour soulager les symptômes de la maladie. D'autres médicaments sont à l'étude pour ralentir la dégradation de l'acétylcholine. « *Les bénéfiques, on les voit cliniquement chez*

*le tiers des gens. La famille et les voisins peuvent voir qu'il y a vraiment une amélioration dans la vie de tous les jours. [Pour un autre] tiers des gens, c'est plus subtil. C'est la famille qui peut le voir, un intérêt pour les réalités quotidiennes. Et [pour le tiers restant], les gens, malheureusement, ne montrent pas de réponse au traitement* », regrette le Dr Serge Gauthier.

Mais l'amélioration provoquée par ces traitements ne dure pas. Après quelques mois, le déclin reprend, mais plus lentement. On voit alors s'émousser ses facultés intellectuelles pour la deuxième fois.

Quant aux recherches personnelles du Dr Judes Poirier sur les déficiences génétiques dans la production de cholestérol, il n'existe présentement aucun traitement. Mais il serait possible de prévenir le développement de la maladie chez les personnes qui présentent ce problème génétique.



Au cours des dernières années, trois grandes études épidémiologiques ont montré que les statines, des médicaments bien connus pour réduire le cholestérol sanguin, seraient des agents protecteurs particulièrement efficaces. Elles permettraient de réduire jusqu'à 70 % le risque de développer des démences comme la maladie d'Alzheimer. « *Ça paraît paradoxal, effectivement, qu'une baisse du cholestérol dans le sang ne reflète pas nécessairement une baisse du cholestérol dans le cerveau. Il semble que les statines rendent le cholestérol plus facilement accessible aux cellules nerveuses, qui en ont bien besoin pour maintenir la santé de leur membrane et favoriser le développement de connexions entre cellules nerveuses* », précise de Dr Poirier. L'action des statines sur la maladie d'Alzheimer demeure inexpliquée. Leur effet sur le niveau de cholestérol dans le cerveau doit encore être vérifié. D'importantes études internationales sont en cours pour confirmer leur effet bénéfique. Leur utilisation pourrait peut-être révolutionner le traitement de la maladie.

Mais quand près de 80 % des neurones ont disparu, les statines ont-elles vraiment une chance contre la maladie d'Alzheimer? « *Une fois que la maladie est déclarée, c'est trop tard. Les statines sont efficaces pour ralentir la progression avant d'avoir les symptômes. C'est trop tard*

*une fois que la maladie est déclarée »,* déplore le Dr Poirier. Les statines ne pourront donc pas, à elles seules, triompher de la maladie d'Alzheimer. Si elles s'avèrent efficaces en prévention, elles pourraient s'intégrer à d'autres médicaments qui ont déjà fait leurs preuves pour ralentir la perte de mémoire.

### **Une approche naturelle**

Les antioxydants suscitent beaucoup d'espoir. Le ginkgo biloba, par exemple, est une substance que les médecins pourraient utiliser à des fins préventives. C'est un antioxydant puissant et naturel.

Puisque la protéine bêta amyloïde produit des radicaux libres, des chercheurs essaient de la neutraliser avec les antioxydants du ginkgo. Ces substances s'interposent entre la bêta amyloïde et la membrane, ce qui empêche la destruction des neurones.

En laboratoire, les chercheurs ont cultivé des neurones en présence de la protéine bêta amyloïde. Dans certains puits, ils y ont ajouté un extrait de ginkgo. Le lendemain, les neurones avaient survécu. Un bon point en faveur du ginkgo.

Ces substances commencent à peine à être étudiées par les scientifiques, mais certains n'attendent pas de résultat définitif avant de les utiliser. *« Les antioxydants semblent ralentir la mort cellulaire neuronale, alors peut-être que ça ne ferait pas de tort si quelqu'un prenait des extraits de ginkgo ou d'autres antioxydants pendant plusieurs années. Moi, j'en prends déjà »,* témoigne le Dr Rémi Quirion.

### **Conclusion**

Les traitements présentement à l'étude arriveront probablement trop tard pour tous ceux qui souffrent déjà de la maladie d'Alzheimer, mais ils pourraient permettre peut-être à leurs enfants d'échapper à cette fatalité. Pour venir à bout de cette maladie, les médecins misent sur le diagnostic précoce et sur la prévention, car si on pouvait retarder de 10 ans les premiers symptômes, la maladie serait pratiquement éliminée.

### **Signes cliniques**

La maladie d'Alzheimer débute habituellement par des troubles de la mémoire. D'autres troubles cognitifs apparaissent progressivement, conduisant à un tableau de démence.

## **Critères du DSM-IV :**

Ces critères reposent sur :

L'installation de troubles intellectuels portant de manière partielle ou complète sur :

- La mémoire : amnésie des faits récents puis anciens,
- Des troubles des fonctions exécutives (c'est-à-dire d'organisation et de réalisation d'une tâche complexe, comme par exemple remplir sa feuille de déclaration d'impôts),
- Des troubles du langage (aphasie amnésique) caractérisés par des "oublis du mot",
- Des troubles de la praxie: apraxie (c'est-à-dire de réalisation de gestes complexes : par exemple utiliser la machine à laver),
- Une agnosie (troubles de reconnaissance) : par exemple de panneaux routiers, puis de visages etc.

Ces troubles sont à l'origine d'un retentissement socio-professionnel.

Leur évolution se fait de manière progressive et irréversible (déclin continu...).

Ces signes ne s'expliquent pas par une autre cause : ni organique (tumorale, infectieuse, toxique), ni psychique (dépression, schizophrénie), et en dehors d'une confusion aiguë.

## **Examens médicaux courants**

### **Outils d'évaluation :**

L'ensemble de ces troubles (amnésie, troubles des fonctions exécutives, aphasie, agnosie, apraxie) peut être évalué par un test psychométrique : le MMSE (Mini Mental State Evaluation, ou Test de Folstein), établi sur une échelle de 30 points : un score inférieur à 24 sur 30 est suspect de démence.

Ce résultat doit cependant être interprété selon le niveau socioéconomique du patient (un haut niveau peut améliorer le score et donc fausser le test), de même qu'il faudra s'assurer de l'absence de confusion avant sa réalisation.

Une évaluation neuropsychologique peut être réalisée, évaluation qui comprend de nombreux tests psychométriques, parmi lesquels :

- Outre un MMSE (Mini Mental State Evaluation ou Test de Folstein),

- Un test dit de l'horloge (explore la praxie),
- Un test de rappel (explore la mémoire).

Ainsi que d'autres explorations.

### **Examens complémentaires**

Le scanner cérébral ou l'IRM peut montrer une atrophie corticale ( particulièrement hippocampique), cependant (*atrophie corticale ou sous-corticale*) se voit dans d'autres maladies de la personne âgée. Ces examens permettent aussi d'éliminer d'autres causes : tumeurs, accident vasculaire cérébral, hématome intra-cérébral ou sous-dural, encéphalopathie éthylique. Des indices sont cependant en cours d'évaluation pour tenter de faire un diagnostic précoce (dont la diminution de la taille de l'hippocampe).

La tomographie à émission de positons est un examen récent, permettant l'analyse de certains traceurs radioactifs injectés dans l'organisme. On note une diminution assez nette du métabolisme de plusieurs parties du cerveau (lobe temporal, pariétal et postérieur) avec une bonne sensibilité et spécificité. La diminution de l'activité de l'hippocampe serait un indice prometteur.

Le dosage dans le liquide céphalo-rachidien de la protéine t-tau, des protéines tau phosphorylés et du peptide amyloïde beta de 42 acides aminés permet, comme l'imagerie, une aide diagnostic conséquente, ces dosages sont disponibles en routine dans certains centres hospitaliers de pointe.

Les dosages de la vitamine B12 et de la vitamine B9 (folates), ainsi qu'un bilan thyroïdien (TSH) sont systématiquement réalisés, car une carence en vitamine B12 ou B9 et une hypothyroïdie peuvent être causes de démence (démence curable).

### **Diagnostic de certitude**

Seule l'autopsie permet un diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer avec l'examen anatomo-pathologique du cerveau. En pratique le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable se fait donc essentiellement chez une personne présentant des signes de démence d'apparition progressive et pour lesquelles les autres causes ont été éliminées.

### **Diagnostiques différentiels :**

- Au stade initial de la maladie, un oubli bénin lié à l'âge, un déficit cognitif léger ou mild cognitive impairment (MCI),
- Les autres formes de démences d'origine dégénératives,
- Les démences dites secondaires (à un trouble organique),
- Des troubles anxieux, une dépression : d'où l'intérêt d'un traitement d'épreuve anxiolytique et/ou antidépresseur durant un temps suffisant ; la persistance du tableau confirmera qu'il s'agit bien d'une démence.

Si ce bilan et ce test d'épreuve sont négatifs, on dira que le diagnostic de maladie d'Alzheimer est *probable* ; le diagnostic ne pourrait être *certain* qu'après une autopsie avec examen histologique du cerveau. Il n'existe pas de diagnostic de certitude du vivant.

### **Traitement courant :**

Actuellement, il n'existe aucun traitement guérissant la maladie d'Alzheimer, ni même permettant d'arrêter son évolution, mais il existe quelques substances médicamenteuses susceptibles de retarder l'évolution de la maladie. Ils permettent d'atténuer les pertes de mémoires, les problèmes de langage et de raisonnement, ou bien tout simplement de ralentir au moins en apparence la progression de la maladie. Ces médicaments ne sont pas permanents et ne sont pas toujours efficaces, ce qui a été à l'origine de controverses portant notamment sur leur justification économique. Néanmoins, même les organismes d'expertise les plus sévères reconnaissent leur intérêt .

Il existe un autre type de traitement, non médicamenteux, à savoir une rééducation : certains cours permettent au malade et à ses proches de vivre au quotidien avec la maladie, tandis que d'autres réhabituent le malade à vivre de manière autonome. Les thérapies occupationnelles, visant à stimuler l'attention des malades, ont également une certaine efficacité.

### **Traitements symptomatiques :**

Ils modifient de manière non spécifique le comportement du malade sans s'attaquer à la maladie elle-même. Des psychotropes sont employés pour diminuer l'anxiété, l'agressivité ou les états d'agitation des patients. Les anticholinergiques, les neuroleptiques et les benzodiazépines à demi-vie longue sont à éviter en raison de leurs effets secondaires chez ces patients très fragiles.

## **Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase**

Comme leur nom l'indique, ils inhibent la dégradation de l'acétylcholine, une molécule permettant la transmission entre certains neurones du cerveau par l'intermédiaire de ses synapses.

Plusieurs inhibiteurs ont été testés et ont prouvé une certaine efficacité, du moins dans les formes légères à modérément sévères : le donepezil[12], la rivastigmine, et la galantamine. Des données récentes de patients aux stades avancés de la MA démontrent l'efficacité du donépézil sur les mesures cognitives et fonctionnelles, mais pas sur le comportement.

Cependant, l'effet de ces traitements est stabilisateur et ils ne permettent pas de guérir la maladie, ni de récupérer le niveau de performances préexistant à sa survenue. Lorsqu'un médecin décide de les prescrire, ils doivent être introduits le plus tôt possible sans attendre des stades avancés de la maladie.

## **Antagonistes du NMDA :**

Les récepteurs neuronaux à la N-méthyl-D-aspartate (NMDA) jouent un rôle important dans les processus de mémorisation. Il semble que lors de la maladie d'Alzheimer, ces récepteurs soient hyperstimulés ce qui serait délétère. La memantine est un inhibiteur du NMDA qui a été testé avec des résultats contradictoires sur les signes de la maladie. Elle est réservée aux stades moyens ou avancés.

## **Vaccin**

Le traitement curatif de la maladie d'Alzheimer par un vaccin serait envisageable, d'après des études menées. Le bilan de santé des patients vaccinés montre une amélioration statistique de leurs fonctions cognitives.

L'idée n'est pas nouvelle : en 1999, Dale Schenk, un chercheur américain, présente dans la revue Nature une méthode pour se débarrasser de la maladie chez les souris. En immunisant contre le peptide A bêta des souris transgéniques qui le surexpriment, il arrive à prévenir l'apparition de dépôts chez les animaux jeunes et à limiter et même réduire leur extension chez les individus âgés.

Un premier essai clinique de phase un chez l'homme conduit ensuite en Angleterre est un succès, les 80 patients traités supportent bien la vaccination et le quart d'entre eux produisent bien des anticorps.

Fin 2001, des essais cliniques sur 372 patients sont lancés (phase 2). Malheureusement les essais ont dû être arrêtés suite à des cas de méningo-encéphalite chez 6% des patients. Le



décès de l'une des patientes anglaises a permis l'autopsie de son cerveau, seul véritable moyen à l'heure actuelle de déterminer l'état d'avancement de la maladie. On a découvert que certains dépôts amyloïdes avaient disparu des zones corticales, comme chez les souris

### **Intervention sur les maladies**

Il est possible de diminuer le risque de développer la maladie d'Alzheimer en intervenant médicalement ou par des efforts sur les habitudes de vie et sur certaines maladies, comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'artériosclérose ou le tabagisme.

### **Alimentation**

Selon des recherches préliminaires, les personnes qui consomment beaucoup de gras animal et de calories pourraient courir plus de risques. Ainsi, une étude japonaise s'est penchée sur 64 personnes souffrant de la maladie et 80 sujets du même âge (non atteints de la maladie d'Alzheimer), qui représentaient le groupe contrôle. Les habitudes alimentaires des personnes atteintes différaient sensiblement de celles du groupe contrôle : elles n'aimaient pas le poisson et les légumes verts ou jaunes et mangeaient plus de viande que celles du groupe contrôle. Elles absorbaient donc moins de vitamine C et de bêta-carotène et consommaient nettement moins de gras oméga-3. La maladie d'Alzheimer pourrait donc, comme les maladies coronariennes et certains cancers, être liée au mode de vie. Les patients atteints ont reçu 900 mg/jour d'oméga-3, sous forme d'acide eicosapentaénoïque, ce qui a amélioré de manière significative les résultats obtenus lors de tests cognitifs. L'effet a commencé à s'estomper après six mois, avec les meilleurs résultats obtenus au troisième mois.

### **Sources alimentaires d'antioxydants.**

Par ailleurs, deux études de cohorte réalisées en 2002 indiquent qu'un régime alimentaire riche en vitamine E ou en vitamine C et E peut diminuer le risque d'en souffrir, notamment chez les fumeurs. Les participants aux études n'avaient aucun signe de démence au début de l'étude. Pour la première étude, un total de 5 395 personnes âgées de 55 ans et plus étaient suivies dans leurs habitudes alimentaires durant en moyenne quatre ans. La seconde comportait un total de 815 personnes âgées de 65 ans et plus, suivies durant six ans. Par ailleurs, la prise de ces vitamines en suppléments n'avait aucun effet positif. Se référer aux fiches sur les vitamines pour connaître leurs sources alimentaires.

### **Entraînement mental**

Des recherches indiquent que le fait de rester en forme mentalement pourrait retarder la démence. C'est le cas notamment de la fameuse « Nun Study » portant sur la maladie d'Alzheimer. Cette étude est en cours depuis 1986 auprès de 678 religieuses de l'ordre des

School Sisters of Notre Dame, une communauté où l'âge moyen est de 85 ans et où plusieurs ont plus de 90 ans. Chez ces religieuses, le taux de la maladie d'Alzheimer est nettement plus bas que celui de la population en général et, fait significatif, beaucoup d'entre elles sont très instruites et mènent des activités intellectuelles fort exigeantes pour leur âge. Des chercheurs croient donc que le fait de garder un esprit actif tout au cours de sa vie favorise le maintien et la croissance de connexions entre les neurones, ce qui retarderait la démence. Par ailleurs, certains estiment qu'un haut degré d'instruction aiderait à réussir plus facilement les tests cognitifs utilisés pour diagnostiquer la démence et permettrait ainsi de dissimuler plus longtemps la présence de la maladie.

### **Évolution de la maladie :**

La maladie se présente sous forme de troubles de la mémoire ou du comportement, évoluant progressivement vers une démence. Les troubles cognitifs peuvent être évalués plus finement par un interrogatoire standardisé (formulaire). Fréquemment y sont associés des troubles de l'humeur. À une phase tardive apparaît une altération de l'état général avec dépendance pouvant aller jusqu'à une dénutrition, voire le décès.

**Phase 1.** Il y a une perte graduelle de mémoire pouvant causer de la dépression et de l'anxiété, qui passe souvent inaperçue. Les personnes atteintes tenteront de pallier leurs difficultés en tenant des aide-mémoire et en ayant recours à leurs proches, mais malgré les apparences, la détresse est toujours présente.

**Phase 2.** La mémoire à court terme se dégrade. Les patients trouvent donc de plus en plus difficile d'apprendre et de retenir de nouvelles informations. Ils ne se rappellent plus les événements les plus récents tandis que leurs souvenirs de jeunesse et d'âge moyen sont encore bien préservés. Le sens du temps et de l'orientation s'estompe peu à peu, rendant les malades incapables de retrouver leur chemin dans des endroits familiers. Ils deviennent graduellement incapables de planifier des repas, de gérer leur argent, de prendre leurs médicaments aux heures demandées, etc.

Les malades peuvent également souffrir des troubles suivants :

- aphasie : une difficulté à exprimer leur pensée oralement;
- apraxie : une incapacité d'exécuter des mouvements coordonnés;
- agnosie : un trouble de reconnaissance et d'interprétation des objets familiers;
- prosopagnosie : un trouble de reconnaissance des visages.

Malgré ces troubles intellectuels, les patients parviennent encore à manger, à assurer leur hygiène corporelle et à s'habiller eux-mêmes. Par ailleurs, des symptômes psychiatriques tels que de l'irritabilité, de l'anxiété, de la dépression et des changements dans la personnalité peuvent engendrer des conflits interpersonnels.

**Phase 3.** Les gens qui atteignent le troisième stade de la maladie deviennent très confus et désorientés. Ils manifestent parfois des symptômes de psychose, notamment des hallucinations et des délires paranoïdes, aggravés par la perte de mémoire et la désorientation. Les comportements sont souvent plus accentués la nuit.

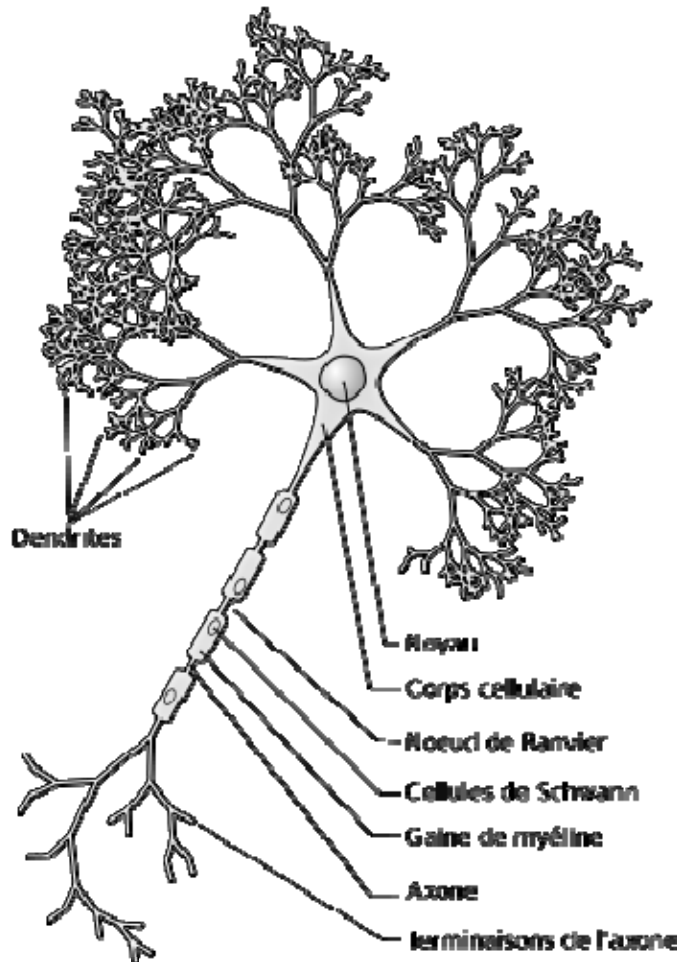
La dégénérescence nerveuse entraîne la réapparition de certains réflexes archaïques (gestes innés du nouveau-né à la naissance) ainsi qu'une incontinence urinaire et fécale. Les malades peuvent devenir agressifs, exigeants, voire violents ou asociaux. D'autres sont, au contraire, très dociles et dépendants.

Les patients négligent leur hygiène corporelle et, s'ils sont laissés sans surveillance, peuvent errer vainement durant des heures. À ce stade, l'hospitalisation ou une surveillance en permanence devient nécessaire.

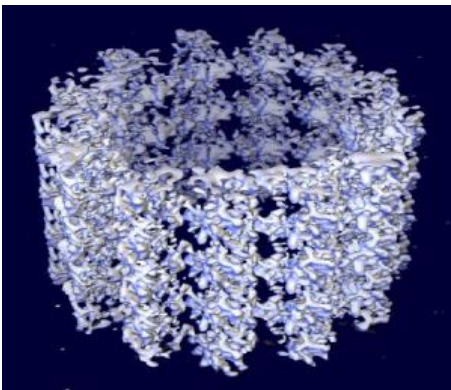
### **Autres traitements**

Un certain nombre de médicaments, testés pour d'autres maladies, ont été suspectés à un moment ou à un autre, de protéger contre la maladie d'Alzheimer. Ce sont en particulier certaines statines, certains anti-oxydants (comme la vitamine E), certains anti-inflammatoires. Ces études observationnelles, dont le but initial n'était pas celui de traiter la démence, comportent par essence de nombreux biais et demandent à être confirmées. Les premiers résultats restent décevants.

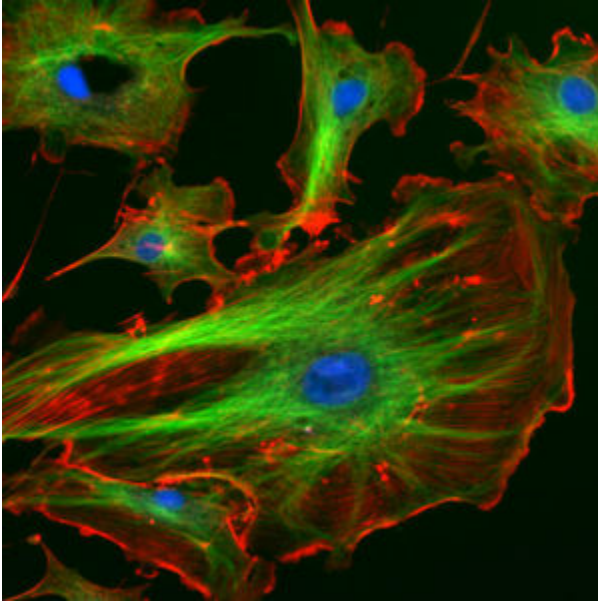
## Le neurone



L'axone (ou fibre nerveuse) a un diamètre compris entre 1 et 15  $\mu\text{m}$ , sa longueur varie d'un millimètre à plus d'un mètre. Le cône d'émergence, région extrêmement riche en **microtubules**, est le point de départ de l'axone. Il est également appelé cône axonique ou **zone gâchette** du fait de son rôle premier dans la genèse des potentiels d'action axoniques.



Les **microtubules** sont des fibres constitutives du cytosquelette, au même titre que les microfilaments d'actine et que les filaments intermédiaires.



Elements du cytosquelette d'une cellule eucaryote.

**Bleu** : noyaux.

**Vert** : microtubules.

**Rouge** : actine

Le **cytosquelette** (à réserver au cytoplasme, mais cf. cytomotosquelette) d'une cellule est l'ensemble organisé des polymères biologiques qui lui confèrent l'essentiel de ses propriétés mécaniques. La référence terminologique au "squelette" des

vertébrés est cependant trompeuse puisque :

- Toutes les composantes du cytosquelette sont renouvelées par polymérisation en permanence
- Le cytosquelette est à l'origine de la plupart des forces exercées par la cellule pour se déplacer et se nourrir, ce en quoi il s'apparente plutôt à un ensemble de "muscles".
- Enfin, les propriétés mécaniques du cytosquelette sont très variables suivant les composantes et les situations considérées.

Les cytosquelettes de tous les eucaryotes sont assez similaires (bien que des différences importantes existent entre les cellules animales et végétales), tandis que ceux récemment découverts chez les procaryotes semblent organisés de façon tout à fait différente.

### **Le cytosquelette des eucaryotes**

#### **Composition et structure globale**

Le cytosquelette est constitué de polymères biologiques de protéines, qu'on qualifie parfois de fibres étant donnée leur taille importante à l'échelle cellulaire. On les classe en trois catégories:

- Les filaments d'actine, formés d'actine (dont il existe différents types). On retrouve aussi ces mêmes filaments en grande quantité dans les fibres musculaires. Leur diamètre avoisine 7 nm, et leur longueur de persistance d'environ 17  $\mu\text{m}$ . Ce sont donc des filaments assez *flexibles*. Ils sont également *orientés* du fait de l'asymétrie des monomères d'actine et de leur assemblage en

hélice : l'une des extrémités (+) peut polymériser beaucoup plus vite que l'autre (-). On parle de filaments *polarisés*.

- Les filaments intermédiaires. Ce sont les éléments les moins dynamiques du cytosquelette, mais leur étude se développe rapidement. Ils sont très importants pour la structure du noyau.
- Les microtubules sont les constituants les plus rigides du cytosquelette. Leur longueur de persistance est en effet de plusieurs millimètres, ce qui dépasse largement l'échelle de la cellule, pour un rayon variant de 15 à 25 $\mu\text{m}$  suivant les types de microtubules. Cette rigidité leur est conférée par une structure en tube due à l'assemblage particulier des monomères qui les composent. Les microtubules sont polarisés de la même façon que les filaments d'actine, mais la biochimie de polymérisation est différente. En particulier, il existe une *instabilité dynamique* qui peut conduire à un raccourcissement très brutal d'un microtubule, ce qui peut être à l'origine d'une force importante.

Les polymères sont organisés en réseaux, faisceaux ou câbles suivant les rôles qu'ils remplissent. Ce haut niveau d'organisation est rendu possible par la présence de centaines de protéines auxiliaires :

- Les protéines de pontage (couramment désignées par les termes anglais "crosslinkers" ou "crosslinking proteins"). Ce terme fait référence à la physique des polymères, où l'ajout de certains composants (comme le soufre pour le caoutchouc) conduit à la formation de pontages entre les chaînes et modifient complètement les propriétés physiques du matériau. C'est effectivement ce qui se passe, de façon encore plus spectaculaire, dans le cas du cytosquelette. En effet, la plupart des crosslinkers sont contrôlés par la cellule au moyen d'autres protéines de régulation, ce qui permet des réorganisations parfois très rapides du cytosquelette.
- Les protéines de branchement (parfois considérées comme un cas particulier des précédentes, mais importantes essentiellement dans le cas des filaments d'actine).
- Les protéines capuchon et les protéines dépolymérisantes (capping, severing proteins) qui régulent les taux de polymérisation des filaments à leurs extrémités.
- Les protéines d'ancrage.

### **Structures localisées**

### **Principales fonctions**

Le cytosquelette contribue à de nombreuses fonctions au sein de la cellule:

- La régulation de la forme de la cellule.
- L'ancrage aux membranes des cellules voisines.
- La formation de protrusions ou d'invaginations membranaires (importantes pour la phagocytose et pour la migration cellulaire)
- Le maintien de la structure interne, et en particulier des compartiments cellulaires.
- Le transport de protéines ou d'ARNm dans un endroit particulier de la surface.
- La séparation des chromosomes lors de la mitose
- La formation et la contraction de l'anneau mitotique permettant la séparation physique de deux cellules filles (cytodérèse).
- La contraction des cellules musculaires.

Écrit par Marie-Josée Leclerc D.O., 2007.