

Citez une maladie d'évolution progressive du cortex cérébral. Décrivez l'aspect macroscopique du cerveau. Décrivez les principales lésions microscopiques et leur topographie.

La **maladie d'Alzheimer** est une démence organique dégénérative du cortex qui débute de façon insidieuse et évolue lentement progressivement (3-10ans).

Le diagnostic de la démence d'Alzheimer est clinico-pathologique. Le patient est atteint d'une démence (selon, par exemple, les critères du DMSIV) et l'examen du cerveau montre des lésions caractéristiques :

- **Dégénérescences neuro-fibrillaires** : Accumulation de protéine tau (tubule associated unit) anormalement phosphorylée dans certains neurones ;

- **Plaques séniles** : Accumulation de peptide A- β dans l'espace extracellulaire de certaines régions cérébrales, entourées de prolongements nerveux où s'est accumulée la protéine tau anormale. Le peptide A- β , issu d'un précurseur transmembranaire, s'accumule en raison d'un déséquilibre entre deux mécanismes de section du précurseur (alpha-sécrétase agissant au sein du peptide, bêta et gamma sécrétase à ses extrémités. Le peptide soluble (et surtout sa forme 1-42) précipite en fibrilles riches en feuillets bêta-plissés - et donc amyloïdes – insolubles.

Le mécanisme précis de la mort neuronale n'est pas précisément connu (mais elle est très liée à la pathologie de tau). Comme celle-ci, elle affecte d'abord le **cortex temporal interne** (où une atrophie du cortex cérébral est visible macroscopiquement de façon précoce), puis elle gagne les **aires limbiques et associatives** et épargne longtemps les **aires primaires**... De multiples systèmes de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, somatostatine) sont affectés. D'autre part, la plasticité dendritique et synaptique persiste chez les personnes âgées et des précurseurs neuronaux sont observés chez l'adulte.

La maladie d'Alzheimer apparaît, en fait, comme la conséquence d'une apparition plus rapide, chez les malades, des lésions du vieillissement cérébral qui atteignent alors le seuil d'expression clinique avant la mort de la personne. Cette maladie est due à des facteurs génétiques (par exemple des mutations du gène du précurseur du peptide A- β dans certaines familles à transmission autosomique dominante ou des polymorphismes particuliers du gène de l'ApoE, facteurs de risque) et sans doute aussi à des facteurs épigénétiques accélérant la vitesse d'accumulation des lésions.