

UE MCP 2014 – Cours n°7

Maladie d'Alzheimer

1) Lien topographie/symptômes

La topographie des lésions détermine les signes cliniques.

Maladie d'Alzheimer → lésions au niveau de l'hippocampe → syndrome amnésique, de type antérograde (vieux souvenirs localisés dans le cortex, donc non atteints)

2) Démence et Alzheimer

Démence :

- Troubles de la mémoire + au moins un trouble des fonctions instrumentales : aphasie, apraxie, agnosie, trouble dysexécutif (syndrome frontal)
- Suffisants pour entraver la vie professionnelle ou sociale
- Après élimination des causes entraînant des altérations transitoires

Maladie d'Alzheimer :

- Stade présymptomatique
- Stade prodromal (un symptôme isolé)
- Stade démentiel (cf définition démence)

3) Lésions macroscopiques

Atrophie cérébrale (diminution poids et volume du cerveau) :

- Observée chez tout le monde, avec le vieillissement (à partir de 60 ans environ)
- Alzheimer = atrophie plus importante et plus précoce (perte de 100g de plus)
- Localisation de l'atrophie : cortex antorhinal (en avant et en dedans de l'hippocampe)

4) Lésions microscopiques

Lésions visibles à la révélation argentique, à l'immunohistochimie

Plaque sénile = lésion extracellulaire

- Plaque d'environ 30µm, composée d'un centre amyloïde entouré d'une couronne de prolongements nerveux (axones ++) et de cellules microgliales (macrophages du cerveau)
- Centre amyloïde : dépôts extracellulaires très éosinophiles, accumulation de peptide Aβ
- Couronne : accumulation de protéine tau dans les axones

Dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) = lésion intracellulaire

- Accumulation de matériel fibrillaire dans le corps neuronal : accumulation de protéine tau (*tubule associated unit*) hyperphosphorescente

5) **Peptide Aβ**

- Peptide Aβ, initialement appelé A4 (amyloïde, 4 kDA).
 - Localisation :
 - Accumulation extracellulaire : dépôts focaux autour des neurones (plaques séniles) + dépôts diffus dans le neuropile.
 - Accumulation autour des vaisseaux → angiopathie amyloïde
 - Topographie des lésions : progression de région de région avec toujours le même ordre :
 - Néo cortex
 - Hippocampe
 - Noyaux gris centraux
 - Tronc cérébral
 - Cervelet
- Mais pourtant, les 1ers symptômes de la maladie d'Alzheimer sont les troubles de la mémoire, donc l'atteinte hippocampique. Donc visiblement, les dépôts Aβ ne sont pas à l'origine des symptômes.
- Biologie moléculaire : Précurseur du peptide Aβ = APP (protéine précurseur de l'amyloïde), protéine transmembranaire, 2 clivages nécessaires pour obtenir Aβ par deux enzymes.

6) **Protéine Tau**

- Protéine tau anormalement phosphorylée.
 - Localisation : accumulation dans tout le neurone :
 - Corps neuronal : DNF
 - Axone : couronne de la plaque sénile
 - Dendrite : fibres tortueuses = neuropil threads
 - Pathologie tau : touche toujours selon le même ordre :
 - Cortex entorhinal
 - Hippocampe
 - Isocortex (en laissant indemnes les cortex primaires pendant très longtemps)
- La progression de l'accumulation de la protéine tau est corrélée à la progression clinique des symptômes. La protéine tau est donc responsable de la symptomatologie.
- Biologie moléculaire : grand nombre de sites de phosphorylation sur la protéine tau : Ser, Thr.
Phosphorylation de tau : moyen de régulation de la polymérisation du neurotubule, en faisant décrocher tau du neurotubule.

7) **Autres**

- Gène de l'ApoE : si hétérozygote allèle E4 → risque Alzheimerx3, si homozygote E4 → risque x10
- Pathologie tau précède la pathologie amyloïde de 10 à 20 ans !
- Phénomène de réserve cognitive : les patients éduqués font la maladie plus tardivement