

MALADIE D'ALZHEIMER

m/s

médecine/sciences 1987 ; 3 : 254-5

La maladie d'Alzheimer suscite un intérêt croissant en recherche biomédicale [1, 2]. Cette affection mystérieuse, aux frontières difficiles à délimiter, est passée par les phases clinique, anatomique, biochimique et neurophysiologique. Elle aborde aujourd'hui aux rivages thérapeutique et moléculaire. Lorsqu'on veut l'étudier, un premier obstacle est à franchir d'emblée : quels malades doit-on accepter comme authentiques ? Quand Alois Alzheimer l'a décrite en 1907, c'était chez une quinquagénaire, d'où l'étiquette de démence présénile. Or le même tableau clinique s'observe chez des sujets âgés, avec une fréquence dont l'augmentation, parallèle à celle de l'allongement de la durée de vie, pose de redoutables problèmes tant médicaux qu'économiques. La question qui en découle est double : peut-on trouver « pathologique » qu'un nonagénaire perde la mémoire et voit ses fonctions cognitives régresser ? A l'opposé, quelle justification y a-t-il à distinguer selon l'âge — et à quel âge fixer la rupture —, entre des malades porteurs des mêmes troubles ? Cette discussion est pourtant importante, car une anomalie moléculaire devrait pouvoir s'appliquer à la totalité des cas. Des tentatives de classification ont fait appel à la fréquence de l'âge du début de la maladie. La dernière en date [3] porte sur 165 sujets : la courbe est bimodale avec deux maxima à 55 et 72 ans et un minimum à 65 ans. Il est donc possible que le terme d'Alzheimer englobe deux entités différentes.

Il existe chez le sujet âgé bien d'autres causes de démence que la maladie d'Alzheimer. Le critère, comme le rappelle P.M. Sinet dans ce même numéro [4], est anatomo-pathologique. On conçoit que ce critère soit difficile à mettre en œuvre du vivant du malade ; d'où les efforts récents pour améliorer la codification clinique, joints aux examens complémentaires modernes : tomographie par émission de positrons, imagerie par résonance magnétique nucléaire qui permet de reconnaître la cause d'erreur la plus fréquente, représentée par des lésions vasculaires locales ou diffuses [1].

L'élucidation des mécanismes neuropathologiques est importante, car elle peut déboucher sur des traitements utiles. Au premier plan, se situent les anomalies des neurotransmetteurs dont l'une des bases est connue depuis dix ans : l'activité de la choline acétyltransférase est effondrée du fait de la dégénérescence des terminaisons nerveuses cholinergiques dans le cortex et l'hippocampe. Il en résulte probablement un déficit en acétylcholine, qui conduit naturellement à tenter une thérapeutique symptomatique, à l'instar des effets de la L-dopa dans la maladie de Parkinson. Les premiers essais ont utilisé choline et lécithine puis, avec quelques succès, l'ésérine, inhibiteur puissant

Jean-Claude Dreyfus

Professeur honoraire de biochimie médicale à l'Université Paris V.

RÉFÉRENCES

1. Katzman R. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 964-73.
2. Symposium : Research advances in Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *Can J Neurol Sci* 1986 ; 13 : 381-575.
3. Huff FJ, Growdon JH, Corkin S, Rosen TJ. Age at onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1987 ; 35 : 27-30.
4. Sinet PM, Nicole A, Ceballos I, Delabar J-M. Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences* 1987 ; 3 : 256-62.
5. Summers WK, Majovski LV, Marsh GM, Tachiki K, Kling A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1241-5.
6. Gauthier S, Leblanc R, Robitaille Y, et al. Transmitter replacement therapy in Alzheimer's disease using intracerebroventricular infusions of receptor agonists. *Can J Neurol Sci* 1986 ; 13 : 394-402.
7. Gage FH, Björklund A, Stevani U, Dunnett SB, Kelly PAT. Intra-hippocampal septal grafts ameliorate learning impairments in aged rats. *Science* 1984 ; 225 : 533-6.
8. Heston LL, Morris ML. Family studies of Alzheimer's dementia : results and prospects. *Can J Neurol Sci* 1986 ; 13 : 432-4.

ADRESSE

J.-C. Dreyfus : Inserm U.129, CHU Cochin-Port Royal, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

de la cholinestérase. Mais les plus grands espoirs sont soulevés par les travaux de Summers *et al.* [5], qui ont employé la tétrahydroaminoacridine (THA) sur environ vingt malades sélectionnés d'après des critères très stricts. Les résultats se sont montrés probants : tous les sujets sauf un ont ressenti une amélioration subjective, les deux tiers une amélioration objective ; certains ont pu reprendre des occupations domestiques ou de travail ; enfin un traitement prolongé au-delà d'un an n'a pas déclenché de manifestations toxiques. La THA peut agir par plusieurs mécanismes : si le principal reste une activité anticholinestérasique, elle bloque aussi les canaux K^+ , d'où sécrétion accrue d'acétylcholine et prolongation du potentiel d'action des neurones cholinergiques présynaptiques. D'autres neurotransmetteurs ont été également mis en cause. La concentration en somatostatine est abaissée (*voir m/s n° 4, vol. 1, p. 217*) ; l'administration de cystéamine, qui déprime le niveau de la somatostatine, provoque des troubles cognitifs chez le rat ; des essais de perfusion de somatostatine sont envisagés, ils sont actuellement au stade d'étude toxicologique chez le singe [6]. Rappelons que *médecine/sciences* a déjà mentionné la baisse du facteur de libération de la corticotropine ou CRF (*m/s n° 5, vol. 2, p. 277*). Enfin, s'appuyant sur des expériences faites chez les rats, on pense déjà à l'implantation, chez des malades, de neurones restituant la mémoire amoindrie par le vieillissement, grâce à l'implantation de cellules septales cholinergiques [7]. Les troubles fonctionnels sont encore aggravés par la baisse de la consommation du glucose que révèle la tomographie à émission de positons, accompagnée d'asymétrie métabolique gauche-droite suggérant une déconnexion métabolique entre les diverses zones du cerveau. Restent les problèmes les plus passionnants, où se rejoignent les données déjà classiques sur les anomalies protéiques du tissu ner-

veux et les découvertes récentes de la biologie moléculaire. Sinet *et al.* [4] décrivent en détail les deux types de protéines présentes, la substance dite amyloïde et les paires de filaments en hélice ; elles contiennent un même élément de base de 4 500 daltons, dit protéine A4. Une véritable floraison d'articles (cinq dans *Science*, un dans *Nature*, tous cités par P.M. Sinet en addendum, p. 262 [4]) parus en février 1987, viennent d'en préciser la nature. Le clonage du gène qui en gouverne la synthèse a montré qu'il code pour une protéine de 695 acides aminés, de taille 79 000 daltons. La portion d'environ 45 acides aminés qui correspond à A4 se situe près de l'extrémité C-terminale et occupe une situation transmembranaire. Le messageur de 3,5 Kb s'exprime dans le cerveau normal comme dans celui des malades et dans la plupart des tissus ; cependant la protéine A4 ne s'accumule que dans le cerveau. La situation n'est pas sans rappeler celle des prions qui s'accumulent dans le cerveau au cours de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et chez les animaux atteints de tremblante (*m/s n° 10, vol. 2, p. 588*). Enfin, fait capital, le gène a été localisé sur le chromosome 21, et c'est là que nous rejoignons les travaux de l'équipe de Necker. La trisomie 21 entraîne de façon précoce les lésions anatomiques de la maladie d'Alzheimer, y compris le déficit cholinergique. La duplication d'une partie minime, même inframicroscopique du chromosome suffit. Dans la région active, plusieurs gènes ont été identifiés, dont celui de la superoxyde dismutase. Qu'en est-il de la maladie d'Alzheimer sans trisomie 21 ? L'activité de la superoxyde dismutase ne semble pas augmentée. Mais la découverte fondamentale du groupe de Sinet, dont on ne peut encore évaluer toute la portée, est celle d'une duplication d'au moins un gène, le protooncogène EST2 et, tout récemment, d'un deuxième gène, celui de la protéine A4 chez plusieurs déments. Existerait-il un

mécanisme unique à l'origine de la maladie d'Alzheimer ?

Deux raisons incitent à la prudence. La première résulte d'une étude menée par Gusella avec des équipes de plusieurs pays sur quatre familles dans lesquelles de nombreux malades ont été repérés sur au moins quatre générations suggérant une transmission autosomique dominante. Dans toutes ces familles, le gène en cause a été localisé sur le chromosome 21. Mais, alors que la zone responsable des signes cliniques de la trisomie 21 est localisée en q21-q22, le gène responsable de l'hérédité Alzheimer est plus près du centromère en q11-q21. La même équipe a localisé le gène de la protéine A4 — ce n'est pas encore une certitude — très près du précédent, sans qu'on puisse dire s'il s'agit du même gène. Si ce que pensent ces auteurs se vérifie, la distance physique entre A4 et EST2 serait grande, alors que l'équipe de Sinet les trouve tous deux dupliqués.

La deuxième difficulté reste la fréquence de l'affection qui, chez les octogénaires, atteindrait 15 % des survivants. Si la duplication de certains gènes est congénitale, on devrait la trouver chez des sujets jeunes, encore normaux, mais voués à la maladie des décennies plus tard. La vérification de cette hypothèse n'a pas encore été faite mais le sera probablement bientôt. En définitive, on pourrait imaginer deux gradients parallèles, génétique et clinique : une trisomie 21, complète ou non mais englobant la superoxyde dismutase, qui engendrerait nécessairement une maladie d'Alzheimer vers la quarantaine ; une duplication limitée à quelques gènes dont EST2 et peut-être celui de la protéine A4, qui provoquerait une démence pré-sénile ; enfin, un mécanisme encore inconnu, ne comportant pas de duplication du 21 mais impliquant peut-être une augmentation de la transcription des mêmes gènes [8], qui aboutirait à la forme sénile. L'avenir dira si ce schéma, sans doute trop simpliste, reflète ou non la réalité ■