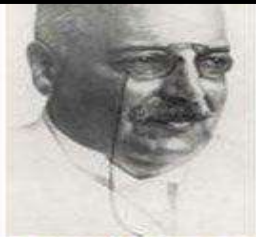


LA MALADIE D'ALZHEIMER

Pr Z. Barka - Dahane
Directeur de Recherche
Chef d'équipe de Neurobiologie
LBPO/FSB/USTHB/URNOP - U. Alger 2

- La maladie d'Alzheimer et le vieillissement provoquent la dégénérescence des circuits cérébraux et agissent sur leur plasticité.

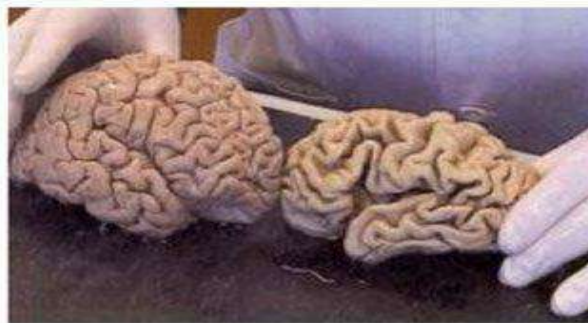


Aloïs Alzheimer
1864-1915



Auguste D.
1855-1906

- ✓ 1906 : description des lésions cérébrales à la 37e conférence des psychiatres allemands
- ✓ Publication l'année suivante
- ✓ 2me cas décrit en 1911
- ✓ Emil Kraepelin va ensuite proposer le nom de Maladie d'Alzheimer

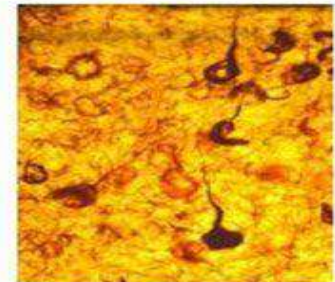


Analyse post mortem



Plaques séniles

Cascade protéine
 β Amyloïde



Dégénérescence
neurofibrillaire

Cascade protéine
Tau phosphorylée

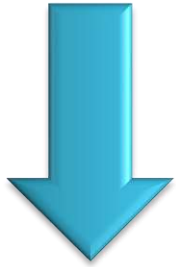


La maladie d'Alzheimer

maladie neurodégénérative la plus fréquente

maladie évolutive du cerveau

la forme de démence la plus courante



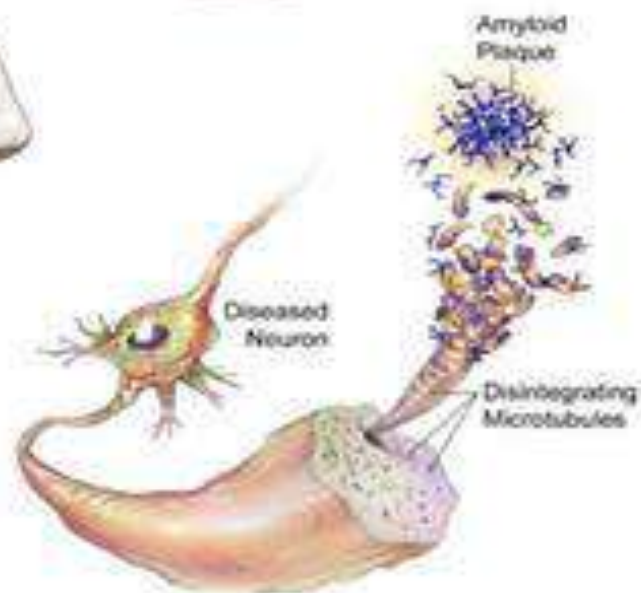
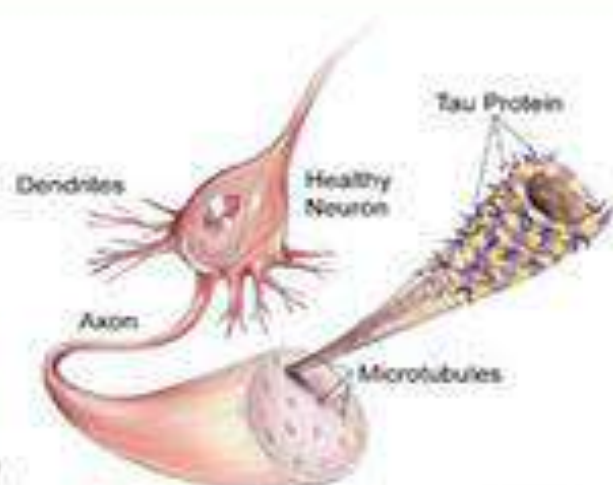
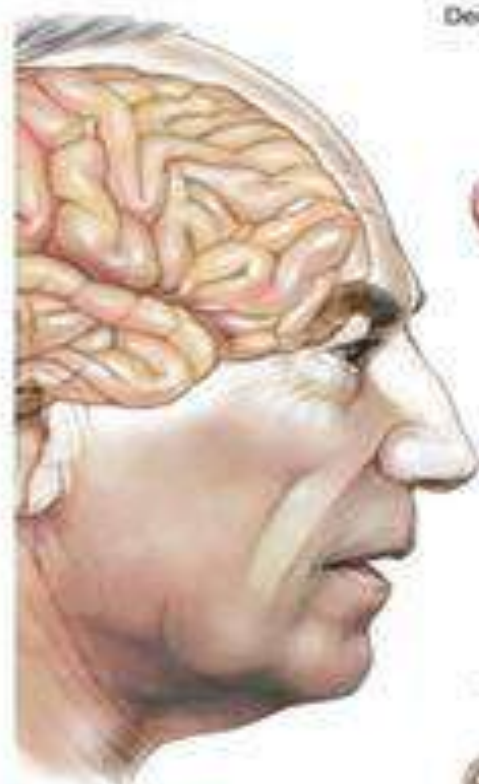
un déclin progressif des **facultés cognitives** et de la **mémoire**

une destruction des cellules nerveuses se produit dans les régions du cerveau liées à la mémoire et au langage.

Aujourd'hui, cette maladie touche environ **50 millions** de personnes dans le monde.

- **Affection neurologique chronique, d'évolution progressive, caractérisée par une altération cérébrale irréversible aboutissant à un état démentiel.**
- **La maladie d'Alzheimer se traduit par une dégénérescence nerveuse d'évolution inéluctable, causée par des lésions histopathologiques, qui sont « les plaques séniles », appelées encore « plaques amyloïdes », dégénérescences neurofibrillaires avec perte neuronale et atrophie corticale.**

Alzheimer : un mal encore incurable



Neurone sain

Stabilisation par
la protéine Tau

Microtubules

La protéine Tau

Neurone malade

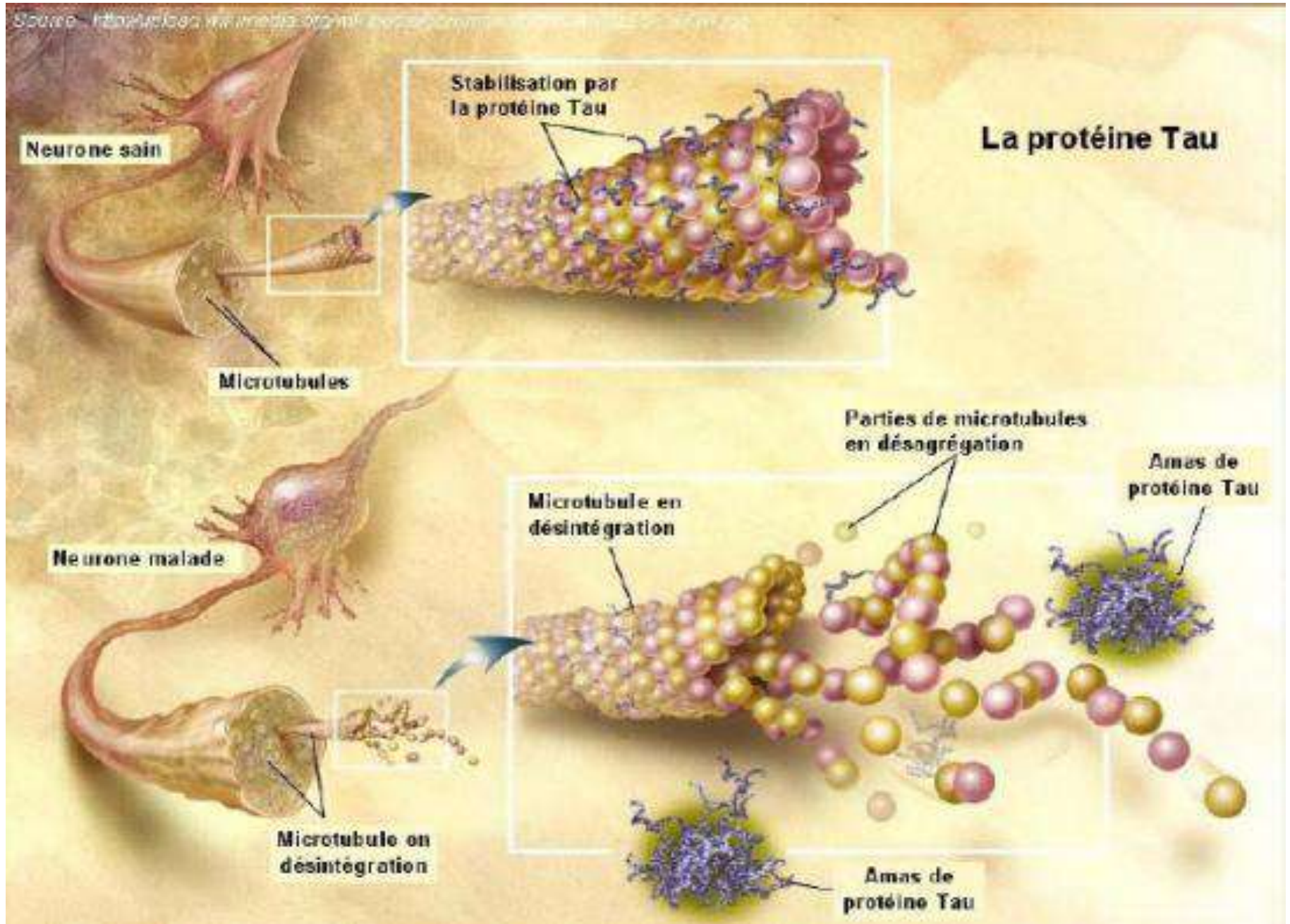
Microtubule en
désintégration

Parties de microtubules
en désagrégation

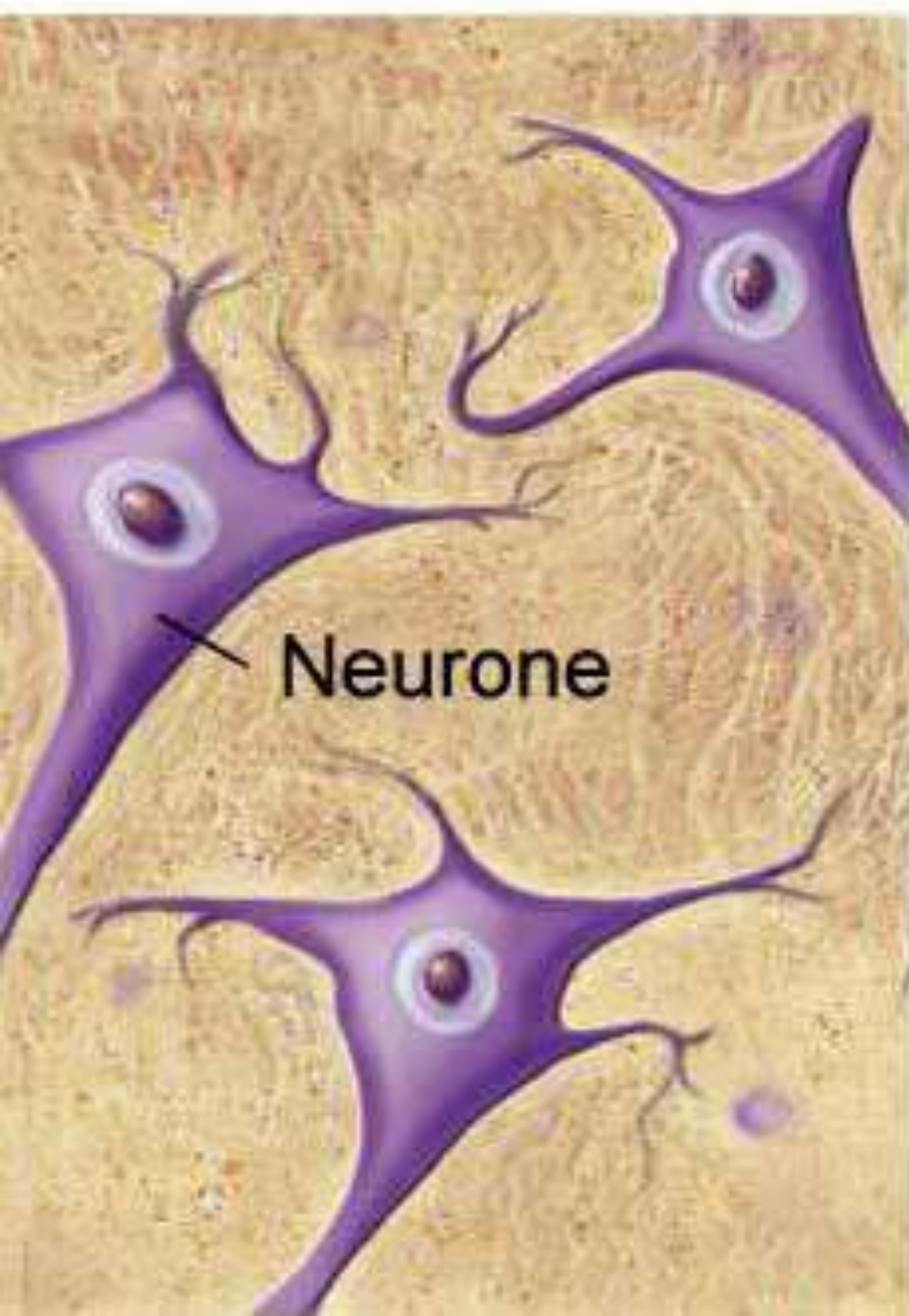
Amas de
protéine Tau

Microtubule en
désintégration

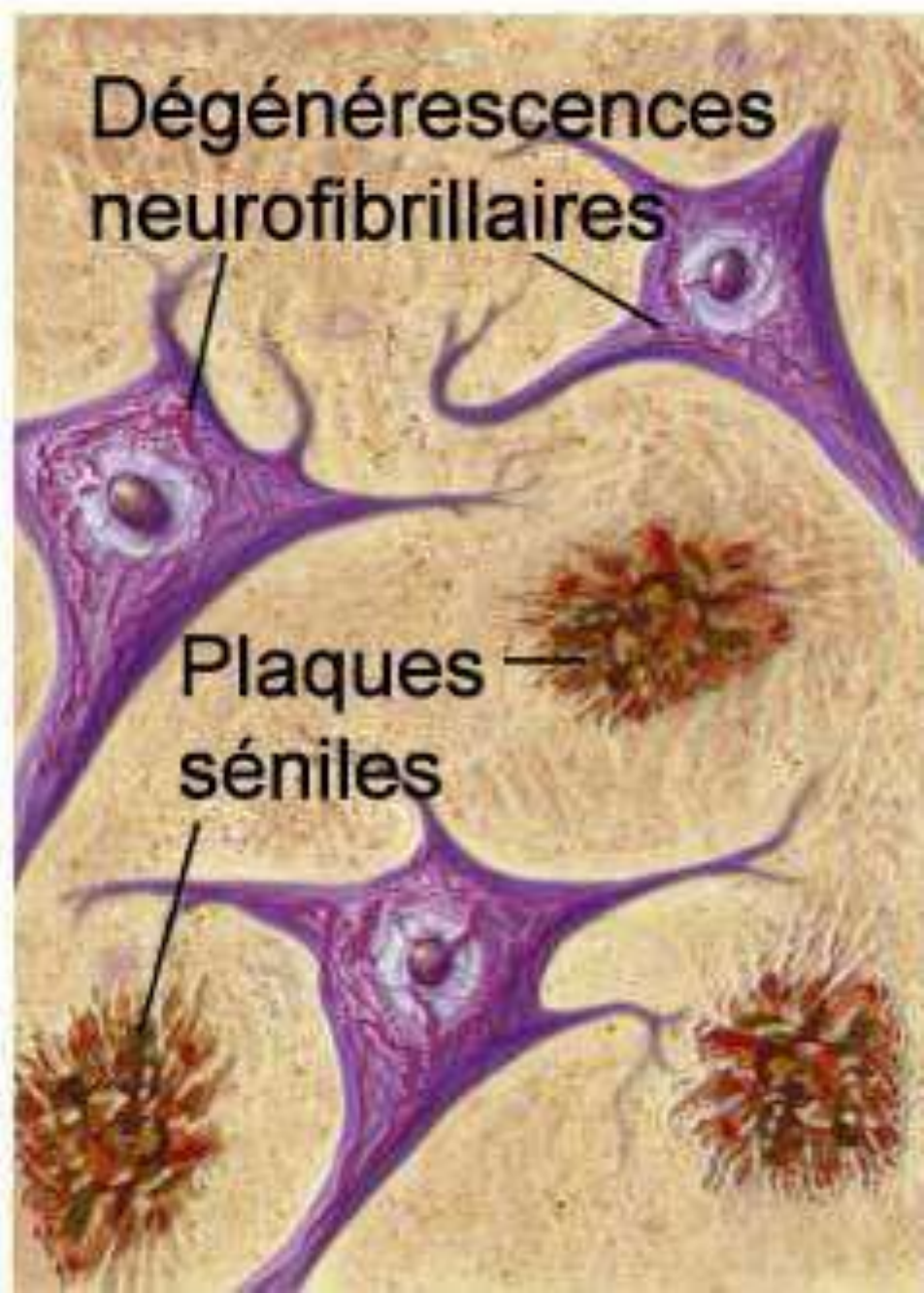
Amas de
protéine Tau



NORMAL



ALZHEIMER



▪ Les plaques séniles, aussi appelées «plaques amyloïdes», sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde de forme sphérique.

▪ Cette substance amyloïde est constituée d'amas de filaments de protéine amyloïde β entourés d'axones atrophiés, de microglies activées, d'astrocytes réactifs et de radicaux libres.

▪ Les mécanismes qui mènent à l'agrégation des peptides $A\beta$ sont encore mal connus, mais l'augmentation locale de la concentration de peptide $A\beta$ non soluble et la dégénérescence du cytosquelette neuronal y jouent un rôle déterminant dans l'apparition de la maladie.

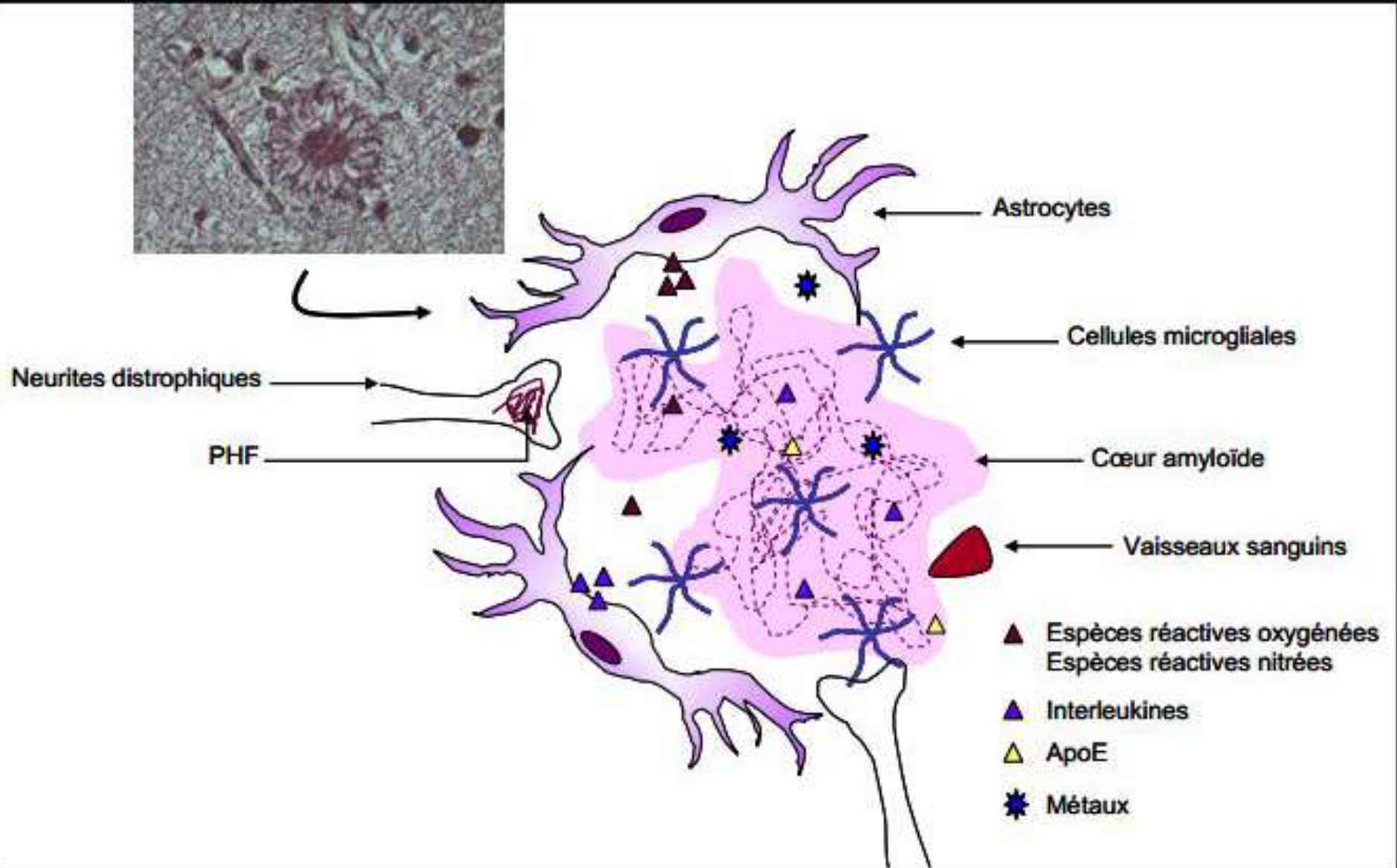
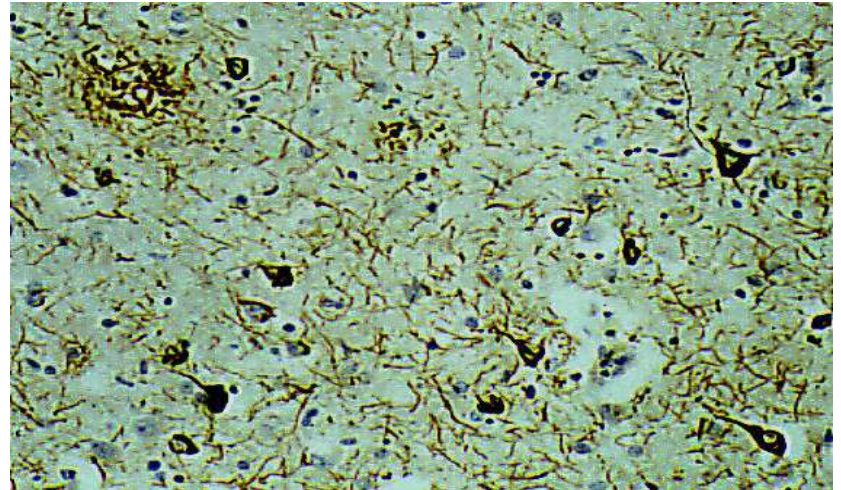
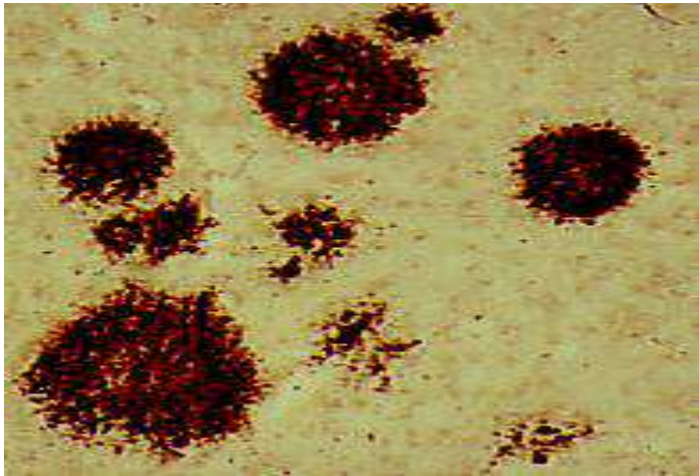


Figure 5 : Composition d'une plaque amyloïde.

Diagnostic de certitude
Analyse neuropathologique post-mortem



Dépôts amyloïdes néocorticaux + Dégénérescences neurofibrillaire néocorticales

Ab42

tau

Les marqueurs tissulaires du SNC

- Dans des conditions non pathologiques, la protéine Amyloïde beta (l'A β) est dégradée par des enzymes protéolytiques ou évacuée par des mécanismes de transport.
- C'est un déséquilibre entre les mécanismes de production et les mécanismes de dégradation/évacuation de l'A β qui serait à l'origine d'une cascade d'événements aboutissant à une dégénérescence des neurones et à la démence.
- La protéine Amyloïde beta s'accumule dans le milieu extra-cellulaire, puis s'agrège avec différentes substances (l'Apolipoprotéine E, le fer, la protéine TAU...).

La maladie semble être en relation avec plusieurs facteurs

- le facteur héréditaire : → 5% des cas dus à des mutations géniques

- les facteurs biologiques et environnementaux : → L'âge, le sexe (les femmes sont plus touchées par la maladie) des carences alimentaires (les vitamines C et E (antioxydants)).

- le cholestérol: → Est un constituant essentiel des membranes cellulaires.
Rôle : dans le développement, le maintien de la plasticité et le fonctionnement des neurones.

- les variations du gène ApoE → Codant - production de l'apolipoprotéine E impliquée dans le transport du cholestérol et l'évacuation de l'A β , c'est un neuroprotecteur, son gène est altéré dans la maladie d'Alzheimer.

Mutations génétiques liées au peptide Amyloïde B responsables de la maladie d'Alzheimer

- **Il existe des mutations génétiques responsables de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer.**
- **Cette forme a permis de mieux comprendre la pathogénie moléculaire de la maladie, mais ne représente qu'un faible pourcentage ($<0.1\%$) de l'ensemble de la maladie.**

▪La première mutation à avoir été identifiée est celle qui concerne le gène APP. Elle provoque le changement d'un acide aminé au niveau de la région A β et est responsable d'une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer d'apparition précoce (EOAD : Early Onset Alzheimer Disease),

▪D'autres mutations pathologiques sur les gènes PS1 et PS2 (présénilines 1 et 2) provoquent l'apparition de la maladie, au plus tôt vers l'âge de 30 ans et en général vers 50 ans.

MERCI