

UE2 : Histologie
Pr Hugon : neurologue et directeur CMMR Paris-Nord
13/12/16 de 10h30 à 11h30
Roneotypeur : Elie Abecassis
Roneolecteur : Hanna Besnainou

Cours n°1 : Alzheimer, biologie et marqueurs biologiques

La partie histologie de cette UE comporte 4 cours en référence avec les biomarqueurs : dans les maladies du système nerveux, dans les maladies musculaires, en médecine de la reproduction et en thérapeutique. Le prof n'a pas souhaité me communiquer les diapos disant qu'il les mettra lui-même sur Moodle. Il n'a pas souhaité relire cette ronéo.

Sommaire :

Introduction

I. Les principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

1. Prévalence de la démence
2. Epidémiologie
3. Critères cliniques
4. Formes

II. La neuropathologie de la maladie

1. Plaques séniles
2. Dégénérescence neurofibrillaire
3. Perte neuronale

III. Les mécanismes biologiques

IV. Le diagnostic biologique

V. Les biomarqueurs du liquide céphalorachidien

Conclusion

Introduction

➤ Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

Un **biomarqueur** est le reflet d'un processus physiologique ou pathologique présent dans le corps humain qui est obtenu, en général, par une prise de sang ou par prélèvement du liquide céphalo-rachidien (LCR). Il est utilisé en imagerie ou pour des tests génétiques car il permet de renseigner à la fois sur un état physiologique normal (comme le stress) ou sur un état pathologique (Alzheimer, infarctus du myocarde).

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, il faut savoir que cette maladie est **cliniquement liée au vieillissement**. Bien que la clinique de la maladie se manifeste tardivement (à environ 60 – 70 ans), le début de la maladie commence près de 20 ans auparavant dans le cerveau : c'est le cas de l'ensemble des **maladies silencieuses** qui évoluent sans aucun signe clinique pendant des années.

Le rôle du médecin et plus précisément du neurologue va être de **détecter ces maladies avant l'apparition des signes** (prévention primaire) témoignant d'une quelconque démence (*on ne parle plus trop aujourd'hui de démence mais plutôt de trouble cognitif sévère*)

I. Les principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

1. Prévalence de la démence

- Si l'on regarde plus précisément le vieillissement de la population sur une carte datant de **2002**, on note que les personnes de plus de 60 ans représentent près **¼ de la population** en Europe alors que cette proportion est beaucoup plus faible pour les autres continents.
- En **2050**, on estime que la majorité des continents, à l'exception de l'Afrique, aura **1/5 voire ¼ de sa population ayant plus de 60 ans**.
- ✚ Il y a donc un **risque démultiplié** de voir se développer cliniquement dans les années à venir des maladies comme l'Alzheimer qui concerne actuellement entre 25 et 30 millions d'individus dans le monde.
- On observe bien une **augmentation de l'apparition de la démence avec l'âge chez les plus de 60 ans** et ceci est observé quelque soit le pays (Australie, France, Japon). La prise en charge de ces patients est donc véritablement un enjeu central en santé publique.

2. Épidémiologie

- ❖ Selon une estimation de 2000 pour 2005, on compte **300 000 cas de maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée**.
- ❖ Estimation en janvier 2006 :
 - **860 000** cas de patients déments
 - **225 000** nouveaux diagnostics par an
 - **15%** des patients ont moins de 65 ans

La maladie d'Alzheimer représente 70% des cas

L'âge de début : 68,7 +/- 7 ans.

En 1906, Alois Alzheimer décrit pour la première fois cette maladie : il a autopsié et a étudié neuropathologiquement le cerveau d'une patiente en mettant en évidence les lésions caractéristiques d'Alzheimer et la mutation de PS1.

3. Critères cliniques

➤ **Les critères cliniques** qui définissent la **maladie d'Alzheimer probable** sont les suivants (*cette définition est néanmoins actuellement en plein remaniement*) :

- Une démence établie sur l'examen clinique et étayée confirmée par des tests neuropsychologiques
- Des déficits portant sur **au moins deux fonctions cognitives** (*mémoire ++, langage, reconnaissance visuelle*)
- Une **altération progressive** de la mémoire et d'autres fonctions cognitives
- L'absence de trouble de la vigilance
- Un début entre 40 et 90 ans
- Une diminution des activités de la vie quotidienne et des perturbations du comportement
- les résultats des examens complémentaires
- **EEG** (électroencéphalogramme) **normal** ou présentant des altérations non spécifiques (ondes lentes)
- **Atrophie cérébrale** et hippocampique sur l'IRM progressant sur plusieurs examens
- Troubles cognitifs légers
- La Mild Cognitive Impairment (MCI) est un état pré Alzheimer (*un stade avant la maladie où l'individu est atteint d'un unique trouble alors que tout le reste est normal*)

Le rôle du clinicien est donc alors de **prendre en charge le patient à ce stade** à l'aide des **biomarqueurs** pour traiter les troubles qu'il présente.

4. Formes

➤ Il y a **deux types de maladies d'Alzheimer** :

| Formes familiales | Formes sporadiques (facteurs de risque) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Mutation des genes APP, PSI, PS3 • 1 à 3% des cas | <ul style="list-style-type: none"> • âge • polymorphisme de l'Apo E, autres gènes • facteurs liés à l'environnement • autres facteurs de vulnérabilité ? |

II. Neuropathologie de la maladie

- En s'appuyant sur l'**histologie**, Alois Alzheimer a décrit les **signes neuropathologiques caractéristiques de la maladie** :

- les plaques séniles
- les dégénérescences neurofibrillaires
- l'angiopathie amyloïde
- la perte neuronale

Les lésions sont très semblables quelque soit le type clinique.

1. Plaques séniles

- Les **plaques séniles** correspondent à une accumulation **extracellulaire** de **petits peptides amyloïdes Aβ** (42 AA).

2. Dégénérescence neurofibrillaire

- **La dégénérescence neurofibrillaire** résulte de l'accumulation **intracellulaire** de la **protéine tau** qui est **anormalement hyperphosphorylée dans les neurones** mais aussi dans les régions de l'amyloïde (au niveau de la couronne)

Pour diagnostiquer cette maladie, on peut donc utiliser ces deux lésions comme **marqueurs biologiques**.

3. Perte neuronale

Il semble exister deux lésions associées :

| Perte synaptique | Mort neuronale |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">- la densité synaptique est réduite dans le cerveau des patients- surtout mais pas seulement autour des plaques séniles- l'APP (amyloid precursor protein) est observée au niveau de neurites dystrophiques (= autour des régions synaptiques)- la cause est inconnue : toxicité de Aβ éventuellement, anomalie de signalisation. | <ul style="list-style-type: none">- plus marquée chez les patients que chez les sujets contrôle- maladie d'Alzheimer moyenne : 50% de perte dans la couche II du cortex entorhinal et 90% dans les cas sévères- La couche CA1 de l'hippocampe, le noyau de Meinert, le cortex cérébral et d'autres régions sont touchées par la suite- Le mécanisme par apoptose, nécrose (<i>peu probable</i>) ou autre n'est pas élucidé |

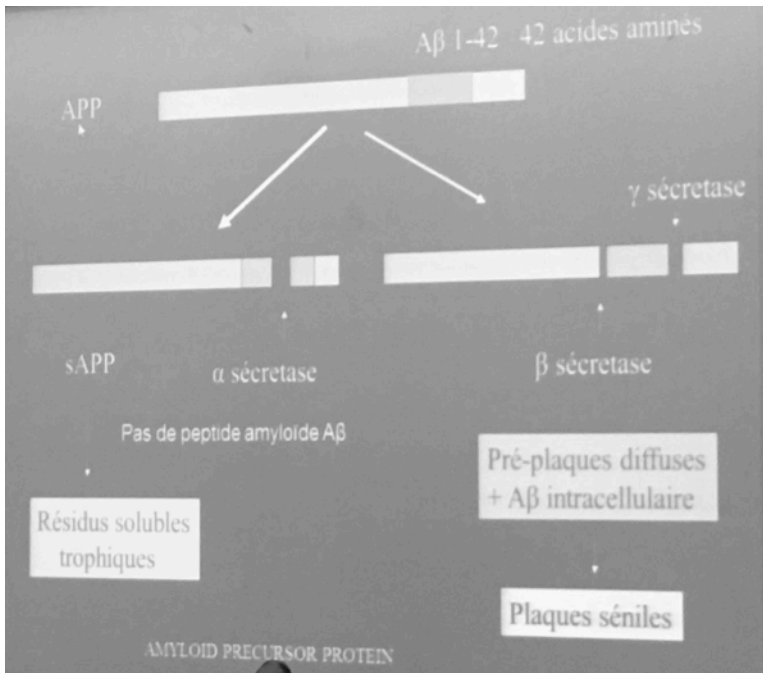
Les cibles les plus vulnérables sont :

- les neurones **cholinergiques** qui sont précocement atteints
- les neurones **sérotoninergiques**
- les neurones **noradrénergiques**
- les **autres neurones**

III. Les mécanismes biologiques

La pathologie APP et tau participerait à la physiopathologie.

- La cascade amyloïde



Ce processus dure pendant des années de manière silencieuse

L'APP (protéine précurseur de l'amyloïde) peut subir plusieurs clivages et par différentes enzymes :

- soit elle est coupée par l' α sécrétase (qui est une protéase) pour donner des résidus solubles trophiques : dans ce cas, il n'y aura jamais d'accumulation du peptide A β .
- soit elle est clivée par la β et γ sécrétase, on aura le peptide amyloïde de 42 AA qui va s'accumuler dans le cerveau (en intracellulaire), donner des pré-plaques diffuses et *in fine* des **plaques séniles**. C'est cette voie qui devient anormale dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer.

Il y a ensuite une cascade qui, du fait de la production importante du peptide (forme familiale) ou du fait qu'il soit mal dégradé (forme sporadique), conduit à la dégradation avec les plaques diffuses, l'activation de la microglie avec les astrocytes, la modification des kinases, le stress oxydatif, la phosphorylation de tau (qui est secondaire) ainsi que la mort des synapses et la démence.

En imagerie :

- On peut injecter un produit radioactif qui passe dans le cerveau et qui se fixe sur les plaques amyloïdes.
- On peut utiliser la même méthode pour la protéine tau en injectant un marqueur spécifique.
- Le problème est que ce sont des examens coûteux (l'Etat français ne les autorise pas), ils sont réservés à la recherche mais ne sont pas effectués en routine. On privilégie les ponctions lombaires notamment.

En phase silencieuse, le cerveau se remplit de plaques amyloïdes et **secondairement**, la protéine tau s'accumule dans les neurones. Les lésions commencent dans le lobe temporal et évolue progressivement pour coloniser toutes les régions du cerveau à l'exception des régions sensibles primaires.

IV. Le diagnostic biologique

Concernant l'apolipoprotéine E :

- Il existe 3 allèles : ApoE2, Apo E3, Apo E4
- **Apo E4** est lié à une **augmentation du risque d'avoir une forme sporadique de maladie d'Alzheimer** (97% des cas : facteurs de risque)
- Il existe une **relation dose-réponse** sur cette accentuation du risque
- **2 copies de l'Apo E4** (2% de la population) produit un **risque de 50 à 90% d'avoir développé la maladie d'Alzheimer à 85 ans**
- **1 copie de l'Apo E4** (15% de la population) **augmente le risque de 45%**
- Le risque est de **20%** dans la population générale (tout confondu)
- **Apo E4 diminue** aussi **l'âge de survenue** de la maladie d'Alzheimer sporadique
- **L'apo E2 serait quant à lui protecteur** (2 allèles E2 est exceptionnels)

L'analyse génétique de l'Apo E est un appoint parfois utile au diagnostic

V. Biomarqueurs du liquide céphalorachidien

Le LCR est le reflet du métabolisme du cerveau et des lésions cérébrales.

- Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, le peptide amyloïde est synthétisé dans le noyau du neurone et est ensuite expulsé à ses extrémités : il va se coller sur les plaques et ne pourra donc pas diffuser dans le LCR. Ceci explique pourquoi il y aura **moins de peptides amyloïdes dans le LCR**.
 - ➔ Lors d'un dosage de A β dans le LCR, on observe une **concentration diminuée**
- A l'inverse, la protéine tau passe d'un neurone à l'autre, et est relarguée sous forme d'exosome : quand le neurone meurt, elle part avec les déchets dans le LCR d'où une **augmentation globale de tau**.
 - ➔ Lors d'un dosage de tau total et/ou de tau phosphorylée dans le LCR, on observe dans les deux cas une **concentration augmentée**

Resultats d'une étude chez 3400 patients et 1400 controles :

| | Sensibilité | Spécificité |
|------------------|-------------|-------------|
| Tau totale | 81% | 90% |
| Tau phosphorylée | 80% | 92% |
| A β | 86% | 90% |

- La sensibilité correspond au % d'Alzheimer pathologique
- La spécificité correspond au % de contrôles normaux

(à retenir : si on combine les 3 données, on aboutit à **95% de sensibilité et de spécificité**. Au delà de 80-85%, on peut estimer que le biomarqueur est correct)

Ces trois marqueurs sont des marqueurs diagnostiques de la maladie.

Chronologie des anomalies des biomarqueurs :

- 15 à 20 ans avant le MCI (les premiers signes) : on observe une diminution de l'amyloïde dans le LCR
 - 2 à 3 ans plus tard : le PET Scann myéloïde est positif
 - Puis, la protéine tau devient anormale (visibles au PET et au niveau du LCR)
 - Enfin, on obtient un IRM pathologique.
-
- **Plus le taux de peptide myéloïde diminue dans le LCR, plus il y a de plaques qui se forment.**
 - **Plus la protéine tau augmente, plus la dégénérescence neurofibrillaire augmente.**

Conclusion :

Les dosages du LCR semblent donc être utiles :

- pour orienter un diagnostic
- pour instituer un traitement précoce
- pour suivre l'évolution