

UE2 – Histologie – Cours 1 – Alzheimer, biologie et marqueurs biologiques (fiche)

Generalités :

biomarqueur = reflet d'un processus physiologique ou pathologique présent dans le corps humain, obtenu par prise de sang ou prélèvement LCR et utilisé en imagerie ou pour des tests génétiques

La maladie d'Alzheimer est **cliniquement liée au vieillissement : augmentation de l'apparition de la démence avec l'âge chez les plus de 60 ans**. D'abord, phase silencieuse pendant des années, puis, apparition des signes.

⇒ Nécessité de **détecter ces maladies** avant l'apparition des signes.

I. Les principales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

Prévalence	<ul style="list-style-type: none"> • Carte de 2002 : les personnes de plus de 60 ans représentent ¼ de la population en Europe • En 2050, la plupart des contienns aura 1/5 voire ¼ de sa population ayant plus de 60 ans. <p>⇒ risque démultiplié</p>
Épidémiologie	<ul style="list-style-type: none"> - 300 000 cas de maladie d'Alzheimer ou maladie apparentée - 860 000 cas de patients déments - 225 000 nouveaux diagnostics par an - 15% des patients ont moins de 65 ans <p>MA = 70% des cas / age de début : 68,7 +/- 7 ans</p>
Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> - démence à l'examen clinique et confirmée par les deux - déficit sur au moins 2 fonctions cognitives - altération progressive - Ø trouble vigilance - 40 – 90 ans - EEG normal ou non spécifique - Atrophie : cerveau et hippocampe - Troubles cognitifs légers
Notion importante	MCI = Mild Cognitive Impairment = état pré-alzheimer où existe un seul trouble
Deux formes	<ul style="list-style-type: none"> • Familiales <ul style="list-style-type: none"> - Mutations gènes APP,PS1,PS3 - Peu fréquent (1 à 3%) • Sporadiques <ul style="list-style-type: none"> - très fréquent (++) - âge - polymorphisme ApoE - facteurs environnementaux et de vulnérabilité

II. Neuropathologie de la maladie

- En histologie, les **signes neuropathologiques caractéristiques** (très semblables quelque soit le type clinique) de la MA sont :

1) Plaques séniles	2) Dégénérescence neurofibrillaire	3) Perte neuronale : deux lésions associées	4) Angiopathie amyloïde
<ul style="list-style-type: none"> accumulation extracellulaire de petits peptides amyloïdes Aβ (42 AA). 	<ul style="list-style-type: none"> accumulation intracellulaire de la protéine tau anormalement hyperphosphorylée dans les neurones mais aussi dans les régions de l'amyloïde (au niveau de la couronne) 	<ul style="list-style-type: none"> Perte synaptique <ul style="list-style-type: none"> la densité synaptique est réduite*** pas seulement autour des plaques séniles l'APP est observée au niveau de neurites dystrophiques la cause n'est pas connue Perte neuronale <ul style="list-style-type: none"> plus marquée chez les patients que chez les sujets contrôle 50% de perte dans la couche II du cortex entorhinal et 90% dans les cas sévères couche CA1 de l'hippocampe, noyau de Meinert, cortex cérébral sont touchées mécanisme apoptose, nécrose pas élucidé 	/

Les cibles les plus vulnérables:

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

III. Les mécanismes biologiques

1^{er} mécanisme : les plaques amyloïdes

- soit coupée par l'**α sécrétase** (qui est une protéase) pour donner des résidus solubles trophiques => pas d'accumulation du peptide Aβ.
- soit clivée par la **β et γ sécrétase**, le peptide amyloïde va s'accumuler dans le cerveau, donner des pré-plaques diffuses et *in fine* **des plaques séniles**.

→ DEMENCE

2^e mécanisme : la protéine tau

IV. Le diagnostic biologique

Concernant l'apolipoprotéine E :

- 3 allèles : ApoE2, Apo E3, Apo E4
- Apo E4 => **augmentation du risque d'avoir une forme sporadique de MA*****
- **relation dose-réponse** du risque
- * **2 copies de l'Apo E4 => risque de 50 à 90% de développer MA à 85 ans**
- * **1 copie de l'Apo E4 => risque de 45%**
- tout confondu : risque de 20%
- Apo E4 => **diminue l'âge de survenue** de la MA***
- **L'apo E2 serait protecteur*****

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.

- En cas de MA, 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 *****
 - Lors d'un dosage de tau total et de tau phosphorylée dans le LCR, on observe dans les deux cas une **concentration augmentée *****

A 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.

Chronologie des anomalies des biomarqueurs :

- 15 à 20 ans avant le MCI (les premiers signes) : diminution de l'amyloïde dans le LCR
- 2 à 3 ans plus tard : PET myéloïde 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 être utiles pour :

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