

Réserve neuronale : l'autre cible thérapeutique de la maladie d'Alzheimer

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

André DELACOURTE

Le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) est une préoccupation nationale majeure, car il est bien connu, et souligné par le nouveau plan Alzheimer Sarkozy, que cette pathologie nous submerge complètement. Avec ces 200 000 nouveaux cas par an et 850 000 patients affectés actuellement, il est facile de comprendre que nous sommes dans une situation plus que préoccupante. En fait la situation est bien plus grave qu'on ne le pense, dans la mesure où cette pathologie est essentiellement à la charge de la famille. L'entourage proche est souvent désemparé, à la recherche de conseils et de soutiens pour une prise en charge adaptée difficile à obtenir, le tout dans un silence écrasant, dans la mesure où cette souffrance est éparpillée et étouffée dans le tissu national.

Les espoirs pourraient venir de la recherche thérapeutique et d'un possible traitement curatif. La présence de lésions cérébrales caractéristiques, les plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, ainsi que la découverte de mutations pathologiques responsables des formes familiales permettent aujourd'hui de proposer deux cibles thérapeutiques consensuelles : la première est la protéine APP, qui est clivée par des

sécrétases pour libérer le peptide amyloïde A β , constituant de base des plaques amyloïdes. La deuxième est la protéine tau, qui, en s'agrégant, génère les filaments pathologiques intraneuronaux de la dégénérescence neurofibrillaire ⁽¹⁾. Actuellement, les pistes se concentrent autour de la toxicité du peptide A β ⁽²⁾. Une vingtaine d'essais thérapeutiques basés sur la neutralisation de cette toxicité sont en cours d'évaluation. On pourrait être plein d'espoir mais on sait qu'un grand nombre d'essais thérapeutiques de phase II ou III ont déjà été effectués, tous négatifs ⁽³⁾.

LA RÉSERVE NEURONALE : UNE ENTITÉ À PART ENTIÈRE

L'histoire naturelle et moléculaire de la MA indique une autre piste thérapeutique, en attendant le succès de l'approche étiologique curative. Pour comprendre cette nouvelle piste, il faut comprendre la pathologie Alzheimer, qui doit être vue sous un angle bidimensionnel, en fonction du temps et de l'espace cérébral. En effet, le processus dégénératif de type Alzheimer

démarre réellement lorsque la pathologie tau monte en puissance dans la région hippocampique pour envahir ensuite le temporal antérieur, puis inférieur et continuer sa course pour conquérir l'ensemble de l'espace cérébral. Après le cortex temporal, le processus délétère va grignoter les régions "polymodales associatives", qui rassemblent et intègrent l'ensemble des informations cognitives. Il terminera sa course dans les régions isocorticales primaires sensibles, motrices, visuelles puis dans les régions sous-corticales. On peut distinguer 10 stades de progression de la maladie, correspondant à 10 régions touchées successivement, du stade initial au stade final ⁽⁴⁾. Au tout début, la progression du dit processus dégénératif passera inaperçue puis arriveront les troubles mnésiques, suivis en général par une aphasia, une apraxie et une agnosie, en fonction des 10 régions corticales touchées au fur et à mesure. Nous savons que la dynamique de progression de la pathologie tau varie en fonction des patients, et qu'elle peut être foudroyante ou très progressive, selon une échelle de temps de 2 à 20 ans, mais 6 à 7 ans en moyenne. Nous savons également que le cortex temporal peut être atteint par la pathologie Alzheimer sans que le patient ne montre de signes de déficit cognitif patents. Ceci veut donc dire que les forces de compensation sont venues suppléer l'atteinte neurodégénérative de la région limbique et temporale, qui concerne déjà probablement plusieurs milliards de neurones. On constate donc, mais on pouvait le deviner du point de vue théorique, qu'il y a une réserve neuronale et une plasticité neuronale qui essaient de compenser l'avancée du processus dégénératif. Le cerveau est par fonction "plastique". Nos connexions nerveuses qui se font et se défont sans cesse sont en restructuration permanente. Rien n'est figé dans le marbre. Notre cerveau évolue sans cesse en fonction de ses interactions avec notre monde intérieur et le monde extérieur. En cas de lésion cérébrale, la plasticité du cerveau entraîne une restructuration compensatrice, dans la mesure où il y a une stimulation pour retrouver la fonction perdue.

Vous l'avez deviné, dans la MA, si l'on parle toujours du processus pathologique, il faut parler de l'autre composante, la réserve neuronale, qui va jouer un rôle fondamental sur l'évolutivité de la maladie. Cette réserve neuronale est, et doit être considérée comme, une cible thérapeutique fondamentale.

Un exemple personnel démontre bien l'importance de cette cible. Il s'agit de JT qui suite à une opération d'un cancer du sein se réveille avec une perte de la mémoire à court terme importante. Le phénomène s'amplifie

quelques semaines après, alors que l'on pensait mettre ce déficit mnésique sur le compte de l'anesthésie. C'était le début d'une MA. Connaissant l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer, on peut expliquer ce qui s'est passé. La pathologie est contenue pendant un certain temps, grâce à cette fameuse réserve neuronale. Mais progressivement, la réserve diminue et on passe automatiquement à un stade d'équilibre instable où le poids du dysfonctionnement cérébral est tout juste compensé par la réserve neuronale des régions cérébrales non encore atteintes. A ce stade, il peut n'y avoir aucun signe clinique détectable au niveau des activités quotidiennes. A ce stade d'équilibre instable, cette réserve est fragile, épuisée par son combat contre l'envahisseur. On peut spéculer que c'est l'anesthésie qui a déstabilisé la réserve neuronale, en infligeant un stress qui aurait été supporté par un cerveau sain. Et c'est ainsi que l'on peut, à niveau constant de lésions cérébrales, basculer très rapidement dans le versant clinique de la MA.

Un autre exemple, plus scientifique, est à méditer. Un des facteurs de risque les plus importants de la MA est l'hypertension artérielle. Il a été démontré qu'elle pouvait anticiper l'arrivée de la MA de plusieurs années. Cette hypertension artérielle est donc un facteur de risque important à gérer pour gagner des années sur la MA, en tous cas chez les hypertendus ⁽⁵⁾. Il y a deux types d'interprétation à ce constat. Le premier consiste à faire le tour de la littérature et à rappeler que l'apolipoprotéine E, le cholestérol, les statines, les démences mixtes sont autant de mots-clés communs au monde Alzheimer et vasculaire. Pour en conclure que la pathologie vasculaire est le, ou un des moteurs de la MA ⁽⁶⁾.

L'autre interprétation, que nous préférons, est que l'hypertension est un facteur délétère de la réserve neuronale, en provoquant une mauvaise irrigation sanguine du tissu cérébral, compromettant ainsi un peu plus le fonctionnement compensateur des régions non encore atteintes. Cette conclusion vient de notre étude multidisciplinaire sur la banque de cerveaux lilloise ⁽⁷⁾. Parmi la centaine de cerveaux Alzheimer étudiés, nous avons observé que les plus déments ayant un nombre de lésions Alzheimer relativement modestes avaient en plus des lésions vasculaires. Ces lésions n'ont pas aggravé le processus dégénératif puisque le nombre de lésions Alzheimer n'étaient pas particulièrement élevé. Mais par contre la pathologie vasculaire a certainement endommagé le tissu compensateur, aggravant ainsi l'effet clinique, et non neuropathologique, du processus dégénératif en cours.

Nous en concluons que la réserve neuronale est une entité à considérer aussi sérieusement que le processus dégénératif. Cette réserve doit être ménagée, et pour ce faire doit être à la fois protégée de tous les types de stress d'une part, et d'autre part entretenue au mieux par toutes sortes de stimulations, médicamenteuses ou non-médicamenteuses. Les possibilités d'interventions sont actuellement plus du côté non-médicamenteux, et basées sur une prise en charge adaptée, tenant compte

du capital à préserver. Bien entendu cette prise en charge adaptée est coûteuse en énergie, en temps et en argent. Mais les recherches dans ce domaine devraient déboucher sur la mise au point des règles essentielles à respecter, et des points de leviers les plus efficaces pour la préservation du capital neuronal. Un patient dans un bon environnement va mieux résister à l'involution. Et pourquoi ne pas le dire tout net : actuellement, le meilleur médicament est une bonne prise en charge. ■

RÉFÉRENCES

1. **Delacourte A, Campion D, Davous P.** Maladie d'Alzheimer. *EMC Neurologie*. 2007;17-056-A-015.
 2. **Hardy J.** Alzheimer's disease: genetic evidence points to a single pathogenesis. *Ann Neurol*. 2003;54:143-144.
 3. **Giacobini E, Becker RE.** One hundred years after the discovery of Alzheimer's disease. A turning point for therapy? *J Alzheimers Dis*. 2007;12:37-52.
 4. **Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buee L, Wattez A, Vermersch P, et al.** The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52:1158-1165.
 5. **Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, et al.** The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2046-2052.
 6. **Poirier J.** Apolipoprotein E and cholesterol metabolism in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2003;9:94-101.
 7. **Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Wattez A, Muraige CA, Lebert F, et al.** Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002;59:398-407.
-