

## VIEILLISSEMENT CEREBRAL ET MALADIE D'ALZHEIMER

Parmi les nombreux paramètres qui peuvent influencer un vieillissement favorable, la façon dont le cerveau humain évolue dans la seconde moitié de l'existence détermine en grande partie les capacités cognitives et comportementales individuelles. Toutes les régions cérébrales n'ont pas la même vulnérabilité vis à vis du vieillissement et les circuits les plus vulnérables sont surtout ceux qui sous-tendent les fonctions de mémoire et d'attention. La destruction progressive de ces circuits au cours de la maladie d'Alzheimer explique en grande partie sa symptomatologie, mais la limite entre vieillissement normal et pathologique est parfois difficile à tracer.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un désordre neuro-dégénératif caractérisé par le dépôt de **plaques séniles** et de neurones porteurs de **dégénérescence neurofibrillaire** dans de nombreuses régions cérébrales, mais ce sont la **mort des neurones** et la **perte des synapses** qui sont le mieux corrélées avec la gravité des symptômes cliniques, symptômes qui comprennent notamment un syndrome amnésique (perte de la mémoire à court terme, puis de la mémoire à long terme, épisodique et sémantique), des troubles visuo-spatiaux, des troubles du langage et des praxies, ainsi que des troubles des fonctions cognitives supérieures (raisonnement, calcul) et exécutives (planification, projection).

Les circuits les premiers atteints par la dégénérescence neurofibrillaire - puis par la mort neuronale - sont principalement le cortex entorhinal et l'hippocampe, représentant un véritable carrefour pour la mise en mémoire des informations en provenance des milieux externe et interne. Mais la dégénérescence atteint progressivement toutes les régions corticales, les aires associatives avant les aires primaires, touchant surtout les grands neurones pyramidaux, à l'origine des connexions entre les différentes régions cérébrales. Certaines régions sous-corticales sont également atteintes, notamment celles qui sont à l'origine des fibres d'excitation **cholinergiques** pour l'hippocampe et le cortex cérébral et qui influencent les processus mnésiques et attentionnels. C'est donc en activant les processus cholinergiques qu'agissent les thérapies médicamenteuses actuelles afin de ralentir le processus dégénératif. Toutefois pour prévenir la mort neuronale, au centre de la pathologie de la MA, il faudrait agir sur la cascade pathologique, particulièrement sur la production de **protéine  $\beta$  amyloïde (ou  $\beta$  peptide)**, protéine au centre de la plaque sénile, mais dont on ne connaît pas encore exactement le rôle dans la dégénérescence neuronale.

**Parmi les facteurs de risque** influençant la pathogenèse et l'âge d'apparition de la MA, **les facteurs génétiques** jouent un rôle important. Les **gènes** identifiés à ce jour et déterminant le début précoce de la maladie (avant 65 ans), sont d'une part celui codant pour le précurseur de la protéine  $\beta$  amyloïde sur le chromosome 21, d'autre part les gènes de deux protéines transmembranaires, les présénilines 1 et 2 sur les chromosome 14 et 1. Un certain nombre de **mutations** sur ces différents gènes ont été identifiées dans plusieurs familles *Alzheimer à début précoce* à travers le monde. Ces mutations ont un effet sur la surproduction de la protéine  $\beta$  amyloïde, renforçant ainsi l'importance du rôle de cette protéine dans l'étiologie de la MA, bien que d'autres hypothèses coexistent.

Le gène de l'**apolipoprotéine E** sur le chromosome 19 est également associé à la MA familiale ou sporadique à début tardif; dans ce cas, il ne s'agit pas d'une mutation à proprement parler mais plutôt d'un **polymorphisme génétique**. En effet le gène de l'apolipoprotéine E existe sous trois formes différentes (allèles) E2,E3,E4, chacune produisant une protéine légèrement différente. Seule la présence de l'**allèle E4** dans le patrimoine génétique constitue un facteur de risque pour la MA. L'allèle E4 est également lié à une plus grande concentration de cholestérol sérique et à un risque accru de maladie coronarienne. Plusieurs études récentes démontrent que **des facteurs cardiovasculaires communs** pourraient être en cause dans les démences vasculaires et dégénératives, tels que l'**hypercholestérolémie**, mais aussi l'**hypertension** et le **tabagisme**.

Les autres facteurs de risque mis en cause actuellement sont rattachés au rôle de certaines **hormones**, des **processus inflammatoires** et **oxydatifs** liés à la production des **radicaux libres**. On sait que le cerveau est un très grand consommateur d'oxygène, qu'il produit au cours du vieillissement de plus en plus de radicaux libres particules  $O_2^-$ , toxiques pour les membranes cellulaires et jouant un rôle dans la dégénérescence neuronale. De nombreux produits sont **riches en antioxydants**, notamment **les vitamines C et E (fruits, légumes)** ou des substances comme les **dérivés du Ginkgo Biloba**, qui pourraient s'avérer bénéfiques dans une stratégie de prévention.