

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière :Sciences Biologiques

Spécialité/Option: Immunologie Approfondie

Département:Biologie

Thème :effet d'Alzaheimer sur le système immunitaire

Présenté par :

Soualmia Souheyla

Ziad Asma

Devant le jury composé de :

Président: M^{er} Bouden .S

Examineur : M^{me} Djebir .S

Encadreur : M^{me} Ayad .H

Université de Guelma

Université de Guelma

Université de Guelma

Juin 2016

Remerciement

Nous remercions Dieu, pour la volonté et la force qu'il nous a donné pour terminer ce travail.

Nous sommes très reconnaissantes envers tous les enseignants du parcours « immunologie approfondie »

Pour nous avoir formé durant nos 2ans de master.

③ Notre respect et nos remerciements vont ^a à M^{me} Ayad H pour sa bonté, ces encouragements, ces nombreux conseils et les recommandations qu'elle nous a donnés durant l'encadrement de ce mémoire.

① Nous remercions M^{er} Bouden .S pour l'honneur qu'il nous a fait de bien vouloir présider le jury.

② Nous remercions aussi M^{me} Djebir. S pour l'honneur qu'elle nous a fait en examinant ce travail.

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes chers parents pour leur amour, leur encouragement et leur soutien

A mon fiancé Bilel qui m'a beaucoup aidé et qui a toujours été présent pour moi.

A mes sœurs chéries Nabila, Soumia, Chahd et Amira.

A mes cher frères Sami, Ramzi et Iyed.

A mes neveux Yaakob, Ishak et Mohamed

A ma binome Asma

A mes Amies Amina, Imen et chaima.

Dédicace

Je dédie ce travail

A mes chers parents pour leur amour, leur encouragement et leur soutien

A mon mari Soheyb qui m'a beaucoup aidé et qui a toujours été présent pour moi .

A mes enfants Jad et Ziyed.

A ma sœur chérie Rayhana.

A mes cher frères Montassir billah et maetaz .

A ma binome Souheyla

A mes Amies Ines et zinet .

Table des matières

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

I-Etude bibliographique

Chapitre I : Généralité sur la maladie d'Alzheimer

1. Historique	03
2. Définition	04
3. Observation au microscope	07
4. différentes formes de maladie.....	08
4.1. forme sporadique de la maladie d'Alzheimer.....	08
4.2. forme familiale de la maladie d'Alzheimer	08
5. Causes de la maladie	08
5.1. Hypothèse neurochimique	08
5.2. Hypothèse génétique.....	08
5.3. Hypothèse viral.....	09
5.4. Hypothèse immunologique	09
5.5. Hypothèse vasculaire et métabolique	09
5.6. Hypothèse toxique	09
5.7. Hypothèse des radicaux libre.....	09
6. symptômes et signes	09
6.1. Trouble de la mémoire	09
6.2. Trouble de comportement	09
6.3. Trouble du langage	10

6.4. Trouble du comportement moteur.....	10
6.5. Trouble de la reconnaissance de visage	10
7. facteurs de risque et de la prévention	10
7.1. Facteur de risque.....	10
7.2. Facteur génétique.....	11
7.3. Facteur de risque cardiovasculaire	11
7.4. Facteur de Protecteur	11
7.5. Facteur d'environnement	11
8. organe touché	12
8.1. L'hippocampe et le lobe temporal	12
8.2. Le lobe pariétal	12
8.3. Le lobe frontal	12
8.4. Le lobe occipital	12
9. Mécanismes	12
10. Evolution	13
11. stades de la maladie d'Alzheimer	15
11.1. Stade 1 : Aucune déficience	15
11.2. Stade 2 : Déficit cognitif très léger.....	15
11.3. Stade 3 : Déficit cognitif léger.....	15
11.4. Stade 4 : Déficit cognitif modéré.....	16
11.5. Stade 5 : Déficit cognitif modérément sévère.....	16
11.6. Stade 6 : Déficit cognitif sévère.....	17
11.7. Stade 7 : Déficit cognitif très sévère.....	17
12. Diagnostic.....	17
13. Traitement.....	19
13.1. Médicaments.....	19

13.2. Approches non-médicamenteuses	20
13.3. Perspectives thérapeutiques hors immunothérapie	20
14. Conseils pour prévenir et lutter contre Alzheimer.....	21
14.1. Limiter sa consommation de viandes industrielles.....	21
14.2. Vitamine D est efficace contre Alzheimer.....	21
14.3. Un acide gras oméga-3 pour vous aider	21

Chapitre 2 : Effet de la MA sur les systèmes immunitaires

I-Immunité cérébrale	23
I.1. Réponse immunitaire innée	23
I.1.1. Rôles du TLR2, du TLR4 et du CD14	23
I.1.2. Macrophages et la microglie	23
I.1.3. Rôle le LPS.....	24
I.1.4. Cytokines.....	25
I.1.5. Effets bénéfiques de la réponse inflammatoire	25
I.1.6. Rôles bénéfiques des cytokines pro-inflammatoires	27
I.2. Réponse immunitaire adaptative	28
I.2.1. Lymphocyte T CD4+	28
II. Réponse immune dans le MA	29
II.1. Réponse « innée » dans la MA.....	29
II.1.1. Complément	29
II.1.2. Microglie	30
II.1.3. Astrocytes	31
II.1.4. Inflammation périphérique dans la MA	32
II.2. Réponses immunitaires « adaptatives » dans la MA	33
II.2.1. Réponses lymphocytaires T	33
II.2.2. Réponses humorales.....	33

III. Maladi d'Alzheimer et le système immunitaire.....	34
III.1. système immunitaire et âge	34
III.2. La maladie d'Alzheimer liée à une déficience du système immunitaire.....	35
III.2.1. Des macrophages "incompétents"	36
IV. Immunothérapie	36
IV.1. Anticorps contre le peptide amyloïde	37
IV.1.1. Immunothérapie passive.....	37
IV.1.2. Immunothérapie active	38
IV.2.Immunothérapie anti-Tau	38
IV.3. Immunothérapie par stimulation du système immunitaire inné	39
IV.4. Rôle des cellules T dans l'immunothérapie	39

Conclusion

Liste des tableaux

Tableau 1 : Évolution de la maladie d'Alzheimer 13

Tableau 2 : Principaux tests cliniques utilisés pour le diagnostic de MA 18

**Tableau 3 : Le rôle des cellules T dans l'immunothérapie de la maladie d'Alzheimer
.....40**

Liste des figures

Figure 1 : Lésions neuropathologiques présentes dans la maladie d'Alzheimer: plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires.....4

Figure 2: plaque sénile..... 5

Figure 3: Structure de dégénérescence neurofibrillaire6

Figure 4 : structure de la pathologie de protéine Tau.....7

Figure 5 : Observation au microscope..... 8

Figure 6 : Les organes touche de la MA..... 12

Figure 7 : Évolution de la maladie d'Alzheimer..... 15

Figure 8 : Stade précoce de la maladie.....16

Figure 9 : Activation microgliale. 24

Figure 10 : Les réponses immunitaires innées à l'amyloïde- β32

Figure 11 : réponse immunitaire innée et adaptative.....33

Figure 12 : Nouvelles stratégies d'immunisation active : privilégier la réponse anticorps et éviter l'induction d'une réponse T anti-A β 38

Liste d'abréviation

→ 0783 270843 -

A β : Peptide bêta amyloïde.

Ac : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

Ag: Antigène

APP: Amyloid protein precursor

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

BHE : Barrière hémato-encéphalique

C9: Complément

CD : Cluster de différenciation

CFA : Complete Freund Adjuvant

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CNTF: ciliary neurotrophic factor

CPA: Cellule présentatrice d'Ag

DNF : Dégénérescences neurofibrillaires

EAE: Encéphalomyélite auto immune expérimentale

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

RFc : récepteur Fc

GA: Acétate de glatiramère

HAS: Haute autorité de santé

ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1

IFN- γ : Interféron- γ

IGF-1: Insulin growth Factor I

IL-1 β : Interleukine-1 β

LPS: poly-lipo saccharide

LT: Lymphocyte T

Liste d'abréviation

MA : Maladie d'Alzheimer

MBP: myelin basic protein

MOG: Glycoprotéine myéline oligodendrocyte

NGF: nerve growth factor

NO: Oxyde nitrique

OVA: Ovalbumine

PAMP: pathogen-associated molecular patterns

PRR: Pattern Recognition receptor

PS1: Préséniline 1

RAGE: Receptor for Advanced Glycation

SI : Système immunitaire

SNC: Cellule nerveaux central

Th1: T helper 1

TLR: toll-like receptors

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumor necrosis factor

VEGF: vascular endothelial growth factor

Liste des tableaux

Tableau 1 : Évolution de la maladie d'Alzheimer 13

Tableau 2 : Principaux tests cliniques utilisés pour le diagnostic de **MA** 18

Tableau 3 : Le rôle des cellules T dans l'immunothérapie de la maladie d'Alzheimer
.....40

Liste des figures

Figure1 : Lésions neuropathologiques présentes dans la maladie d’Alzheimer:
plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires.....4

Figure 2: plaque sénile..... 5

Figure 3: Structure de dégénérescence neurofibrillaire6

Figure 4 : structure de la pathologie de protéine Tau.....7

Figure 5 : Observation au microscope..... 8

Figure 6 : Les organes touche de la MA..... 12

Figure 7 : Évolution de la maladie d’Alzheimer..... 15

Figure 8 : Stade précoce de la maladie.....16

Figure 9 : Activation microgliale. 24

Figure 10 : Les réponses immunitaires innées à l’amyloïde- β32

Figure 11 : réponse immunitaire innée et adaptative.....33

Figure 12 : Nouvelles stratégies d’immunisation active : privilégier la réponse anticorps et
éviter l’induction d’une réponse T anti-A β 38

Liste d'abréviation

A β : Peptide bêta amyloïde.

Ac : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique

Ag: Antigène

APP: Amyloid protein precursor

BDNF: Brain-derived neurotrophic factor

BHE : Barrière hémato-encéphalique

C9: Complément

CD : Cluster de différenciation

CFA : Complete Freund Adjuvant

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CNTF: ciliary neurotrophic factor

CPA: Cellule présentatrice d'Ag

DNF : Dégénérescences neurofibrillaires

EAE: Encéphalomyélite auto immune expérimentale

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

RFc : récepteur Fc

GA: Acétate de glatiramère

HAS: Haute autorité de santé

ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1

IFN- γ : Interféron- γ

IGF-1: Insulin growth Factor I

IL-1 β : Interleukine-1 β

LPS: poly-lipo saccharide

LT: Lymphocyte T

Liste d'abréviation

MA : Maladie d'Alzheimer

MBP: myelin basic protein

MOG: Glycoprotéine myéline oligodendrocyte

NGF: nerve growth factor

NO: Oxyde nitrique

OVA: Ovalbumine

PAMP: pathogen-associated molecular patterns

PRR: Pattern Recognition receptor

PS1: Préséniline 1

RAGE: Receptor for Advanced Glycation

SI : Système immunitaire

SNC: Cellule nerveaux central

Th1: T helper 1

TLR: toll-like receptors

TGF: Transforming Growth Factor

TNF: Tumor necrosis factor

VEGF: vascular endothelial growth factor

Glossaire

Alzheimer : La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, qui affecte les fonctions cognitives de l'individu et entraîne des dysfonctionnements fonctionnels à différents niveaux

Aphasie : perturbation du langage

Banque de cerveaux : C'est le recueil de cerveaux post-mortem. Il est indispensable pour dynamiser la recherche.

Dégénérescence neurofibrillaire : elle correspond à une accumulation anormale de filaments à l'intérieur du neurone.

Hippocampe : est une structure du cerveau qui joue un rôle central dans la mémoire et la navigation spatiale.

Gène ApoE4 : C'est le facteur de risque le plus important de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. Bien qu'il n'existe pas un processus héréditaire, il semble tout de même exister une prédisposition génétique.

Neurone : ou cellule nerveuse, est une cellule excitable constituant l'unité fonctionnelle de base du système nerveux.

Plaques amyloïdes : ou plaques séniles, elles sont formées par l'accumulation anormale d'une protéine dite « β -amyloïde ». Elles provoquent un dysfonctionnement des neurones environnants puis, la mort neuronale.

Protéine Tau : La protéine à l'origine de la dégénérescence neurofibrillaire caractéristique de la maladie d'Alzheimer.

Système immunitaire : est une propriété qui permet de protéger le corps humain contre toute agression d'agents pathogènes. L'immunité est naturelle ou provoquée grâce à la vaccination.

Immunothérapie : est une stratégie thérapeutique qui vise à améliorer le fonctionnement du système immunitaire.

Cellules cérébrales : Le cerveau est le principal organe du système nerveux des animaux appartenant au phylum ... Les neurones sont les cellules cérébrales qui communiquent entre elles par le biais de longues fibres protoplasmiques appelées axones.

Réponse immunitaire : l'activation des mécanismes du système immunitaire face à la reconnaissance de « non-soi », agressive ou pas, face à une agression ou à une dysfonction de l'organisme. L'ensemble de ces systèmes (y compris chez l'homme lors de la vaccination) permet la résilience immunitaire, notion qui recouvre la somme des mécanismes efficaces de défense d'un organisme vis-à-vis d'un agent pathogène.

Protéine précurseur de l'amyloïde : APP (*amyloid precursor protein*) est une protéine transmembranaire qui peut subir plusieurs clivages par des sécrétases et donner lieu à différents peptides. Certains peptides sont sécrétés et peuvent engendrer une activation de transcription. D'autres sont à l'origine de la formation des plaques amyloïdes que l'on retrouve dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Microglie : est un ensemble de cellules microgliales, qui composent entre 5% et un quart des cellules du système nerveux central. Elles correspondent à un type de cellule gliale, au même titre que les cellules macrogliales. Elles possèdent une forme en étoile, sont de petite taille et peuvent se mouvoir.

Introduction

Les syndromes démentiels sont fréquents au cours du vieillissement, frappant environ 60% des sujets âgés de 65 à 69 ans et 40 % des patients âgés de 90 à 94 ans (Henderson, 1998). La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente, elle constitue approximativement 70 % des démences du sujet âgé (von Strauss et al, 1999). Cette affection est caractérisée sur le plan anatomique par une raréfaction neuronale, la présence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires. En dépit de l'amélioration des connaissances sur le métabolisme des protéines p-amyloïde et tau, les mécanismes physio pathogéniques de la MA sont encore imparfaitement élucidés.

Les maladies neurodégénératives sont souvent caractérisées par des lésions qui touchent spécifiquement certaines régions cérébrales, sièges d'une réaction neuroinflammatoire et de mort neuronale. La conséquence de ces lésions peut apparaître sous forme de démence, comme dans la maladie.

Le système immunitaire est un système biologique complexe qui a pour rôle de défendre l'organisme contre les agressions tels que les pathogènes et leurs toxines. Le SI peut être vu de façon simplifiée comme stratifié sur 3 niveaux de défense : les barrières anatomiques et physiologiques, l'immunité innée et l'immunité acquise.

Les recherches fondamentales et la compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie d'Alzheimer permettent la mise en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques pour ralentir ou essayer de traiter cette affection. Plusieurs molécules thérapeutiques sont en cours de développement. La majorité vise à bloquer l'accumulation des peptides amyloïdes. D'autres, comme des dérivés du bleu de méthylène, cherchent à lutter contre l'agrégation des protéines tau.

Ce manuscrit comporte deux grands chapitres dont l'un traite la maladie d'Alzheimer et le deuxième la relation et les effets de cette dernière sur le système immunitaire.



Chapitre 1 :
Généralité sur La
maladie d'Alzheimer

1. Historique

En **1906**, le neuropsychiatre allemand Aloïs Alzheimer décrit la maladie chez une patiente de 51 ans. Alzheimer corrèle les altérations cognitives et comportementales de la patiente avec la présence à l'autopsie de « foyers miliars », agrégats de substance organique formant des plaques à l'extérieur des neurones, et des lésions des neurones eux-mêmes envahis de l'intérieur et jusqu'à l'extrémité de leur prolongement par des fibres microscopiques. Il caractérise ainsi les deux signes caractéristiques de la pathologie que sont les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs). Plus de 80 ans après, des études au niveau moléculaire ont permis de montrer que les plaques amyloïdes sont des dépôts extracellulaires de peptides d'une quarantaine d'acides aminés (« A β protein » ensuite renommée peptide A β)(**Glennner and Wong, 1984**). Ces peptides ont aussi été isolés de cerveaux de patients présentant un syndrome de Down (ou trisomie 21), ce qui suggérait qu'ils étaient issus d'une protéine codée par un gène présent sur le chromosome 21 (**Masters et al, 1985**). Effectivement, la séquence codant ces peptides est peu après découverte sur ce chromosome, au sein d'un gène codant une protéine d'environ 700 acides aminés : l'AmyloidPrecursorProtein (APP)(**Goldgaber et al, 1987**).

En **1963**, M Kidd (**KIDD, 1963**) montre que les fibrilles observées par Aloïs Alzheimer dans les neurones sont des filaments de 10 nm de diamètre appariés en hélice. Les DNFs sont ensuite décrites comme étant composées de formes hyperphosphorylées de la protéine Tau(**Grundke-Iqbal et al., 1986**). Ces découvertes des années **1980** initient des années de recherche intensive sur la MA, permettant d'apporter des connaissances nouvelles et approfondies sur le métabolisme de l'APP, la génération des peptides A β et l'homéostasie de Tau.

En **1987**, J Kang (**Kang et al, 1987**) montre que le peptide A β résulte effectivement du clivage de l'APP. En 1991, les premières mutations sur le gène de l'APP sont décrites dans les formes familiales de la maladie.

2-Définition :

La maladie d'Alzheimer (M.A.) est une maladie neurodégénérative progressive du cortex cérébral qui entraîne la démence chez des personnes d'âge mûr ou avancé. On peut distinguer trois grandes étapes dans la connaissance et l'approche que nous avons de cette pathologie dont la prévalence et l'incidence augmentent de façon exponentielle avec l'âge : La première étape depuis Alzheimer jusqu'aux années 1980 est la période descriptive. Elle démontre que les formes à début précoce et à début tardif sont caractérisées par deux types de lésions cérébrales : les plaques amyloïdes extracellulaires et la dégénérescence neurofibrillaire(DNF)intraneuronale.

La seconde étape, de 1984 à 2004 est analytique. Elle met en évidence que la protéine **APP** (amyloidproteinprecursor) joue un rôle central dans l'étiologie. En effet, les mutations génétiques des formes familiales liées aux protéines **APP**, **PS1** ou **PS2** comme les formes sporadiques associées à l'allèle **E4** de l'apolipoprotéine E ont en commun d'augmenter le fragment catabolique **Aβ42**qui forme les plaques amyloïdes. Par ailleurs il est démontré que la **DNF** est constituée par l'agrégation d'une protéine du cytosquelette, la protéine tau. L'extension corticale du processus d'agrégation de tau, nommé tau opathie, correspond parfaitement bien à l'expression clinique de la **MA** associant amnésie hippocampique, aphasie impliquant le cortex temporal, apraxie et agnosie impliquant les régions polymodales associatives (Fig.1) (**Kobayashi, N. et al. (2013)**).

Dont il existe une sous-catégorie héréditaire appelée la maladie d'Alzheimer familiale, et la forme tardive, qui frappe après **65** ans et est de loin la plus répandue.

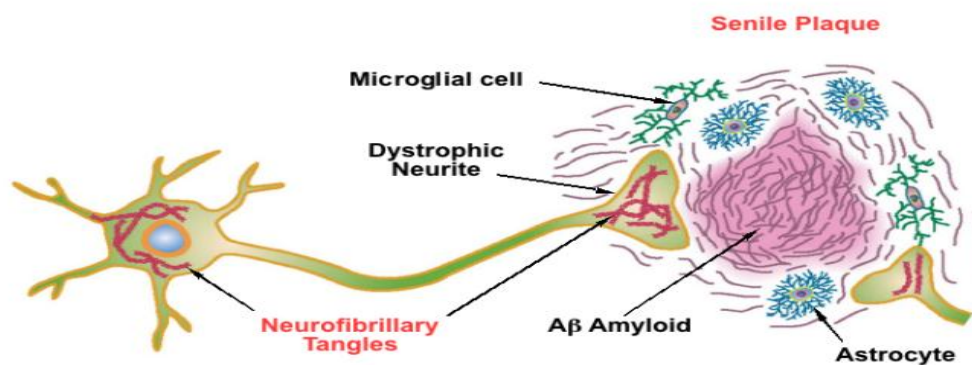


Figure 1 : Lésions neuropathologiques présentes dans la maladie d'Alzheimer: plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires. (**Adapted fto wong et al., Nat Neurosciense, 2002**).

Le cerveau du patient atteint de la maladie d'Alzheimer présente deux types de lésions

❖ plaques amyloïdes

Il s'agit de lésions extracellulaires. Elles correspondent à l'accumulation d'un peptide anormal et neurotoxique de 42 acides aminés, le peptide bêta amyloïde, qui provient d'une protéine appelée l'Amyloid Protein Precursor (APP). Cette dernière est située à travers la membrane des neurones et elle est sectionnée par certaines enzymes. Cette action libère l'A β à l'extérieur du neurone. Chez la personne non malade, cette protéine est normalement libérée puis dégradée dans l'organisme. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il existe un déséquilibre: l'A β n'est plus bien régulée et se retrouve en trop grande quantité dans le cerveau. Elle s'agrège alors sous forme de fibrilles et forme des plaques insolubles (appelées plaques séniles) (Kobayashi, N. et al. 2013) (Figure 2).



Figure 2: plaque sénile. (Kobayashi, N. et al. 2013)

❖ dégénérescences neurofibrillaires

Le cerveau est constitué de neurones et ils sont connectés entre eux pour former un vaste réseau. Des signaux chimiques passent d'un neurone à un autre pour transférer l'information. La protéine tau est normalement présente dans nos neurones et elle permet de maintenir le « squelette » du neurone. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est modifiée chimiquement, elle devient défectueuse et se détache du « squelette » du neurone qui n'est plus maintenu. Quand elle est détachée s'accumule dans le neurone, s'agrège et forme des filaments. Sans « squelette », les neurones dégèrent et les connections entre les neurones se perdent. L'accumulation de la **protéine tau** dans le neurone forme la dégénérescence neurofibrillaire (DNF), et provoque à terme la mort de ce dernier (Kobayashi, N. et al. 2013). (Figure 3).

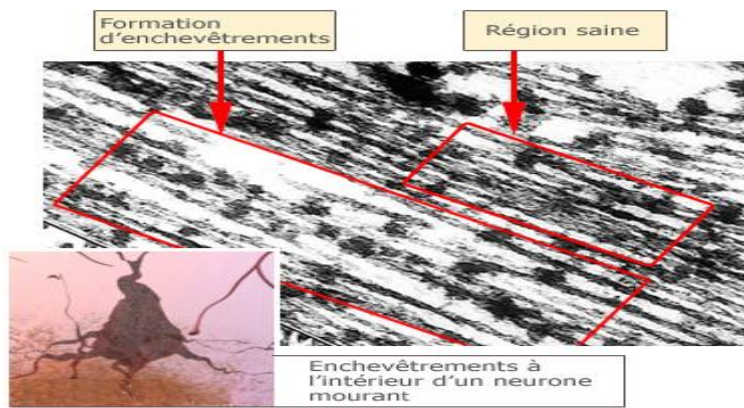


Figure3:structure de dégénérescence neurofibrillaire. (Kobayashi, N. et al. 2013)

✓ Pathologie Tau

La pathologie Tau sur le dysfonctionnement neuronal (Arriagada et al, 1992). La perturbation du transport axonal de certaines molécules et d'organelles, dont les mitochondries, serait la principale cause du processus neurodégénératif observé dans la MA . La perte synaptique, probablement consécutive au défaut de transport axonal, semble même précéder l'apparition des DNFs (Yoshiyama et al, 2007). Secondairement, l'accumulation des DNFs pourrait induire la mort neuronale par un effet physique direct. La séquestration, dans les DNFs, de protéines importantes sur le plan fonctionnel pourrait aussi être un mécanisme amplificateur de neurotoxicité. Enfin, il semble qu'il existe, comme pour A β , des formes préfibrillaires de la protéine Tau dont la neurotoxicité dans la maladie est encore mal connue (Patterson et al, 2011).

Il faut ici rappeler que la formation des DNFs n'est pas spécifique de la MA puisqu'on les retrouve dans un ensemble de maladies que l'on appelle les «tauopathies ». Les causes précises de leur formation restent cependant encore très floues, même si le stress oxydant et l'inflammation semblent être des facteurs contributifs (Fig.4) (Andersen, 2004).

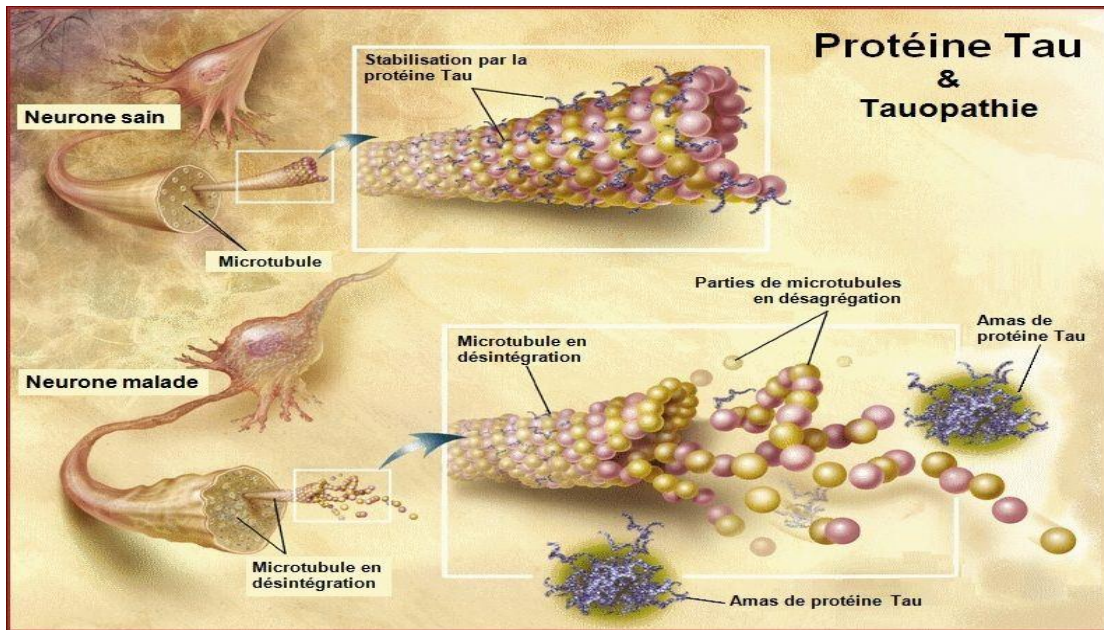


Figure 4 : structure de la pathologie de protéine Tau. (Adapté de Trojanowski et al. Nat Neurosci 2005)

3. Observation au microscope

Les scientifiques peuvent également observer les terribles effets de la maladie d'Alzheimer lorsqu'ils examinent le tissu cérébral au microscope (Fig.5):

- **Le tissu d'un cerveau** affecté par l'Alzheimer contient beaucoup moins de cellules nerveuses et de synapses que celui d'un cerveau sain
- **Desplaques**, à savoir des agrégats anormaux de fragments de protéine, s'agglomèrent entre les cellules nerveuses
- **Les cellules mortes ou mourantes** contiennent des enchevêtrements, composés de filaments appariés d'une autre protéine.

Les scientifiques ne savent pas avec certitude ce qui cause la mort des cellules et la perte des tissus dans la maladie d'Alzheimer, mais les plaques et les enchevêtrements figurent parmi les premiers suspects (Alzheimer's Association, 2016).

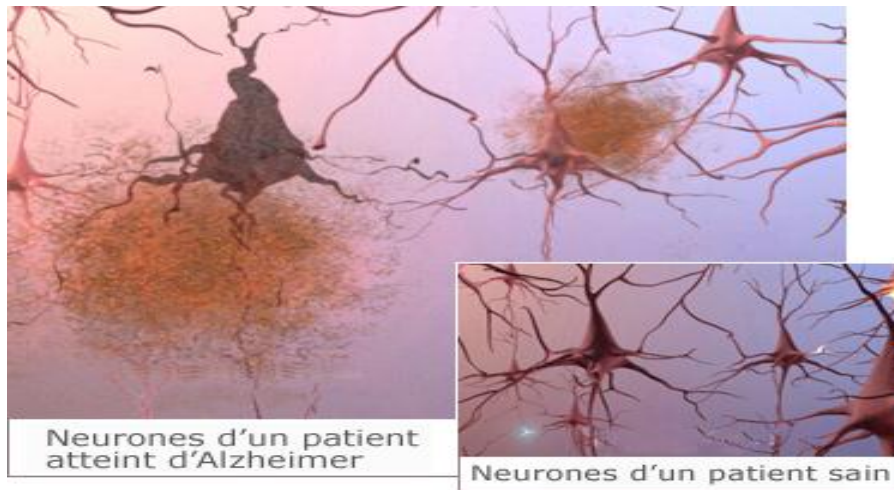


Figure 5 : Observation au microscope. (Alzheimer's Association, 2016)

4. différentes formes de maladie

Il existe deux formes de la maladie d'Alzheimer

4.1. Forme sporadique de la maladie d'Alzheimer

Est la forme la plus courante (plus de 95% des cas) et elle touche principalement les personnes âgées de plus de 65 ans (Alzheimer's Association, 2016) .

4.2. Forme familiale de la maladie d'Alzheimer

Est une forme d'origine génétique d'apparition plus précoce (avant l'âge de 60 ans). Ces formes particulièrement sévères (appelées formes autosomiques dominantes) restent rares et représentent moins de 5% des cas. Elles sont dues à des mutations identifiées sur le gène de l'APP (qui code la protéine dont est issu l'A β) et sur les gènes PS1 et PS2 (qui codent les enzymes nécessaires à la production de l'A β) (Alzheimer's Association, 2016).

5. Causes de la maladie

Elles demeurent inconnues. De nombreuses théories ont été formulées, mais aucune d'entre elles n'est pleinement satisfaisante ou complètement vérifiée.(Kling, MA et al. 2013)

5.1. Hypothèse neurochimique

Repose sur une diminution des taux d'une enzyme, la choline-acétyl-transférase, dans différentes zones du cerveau (cortex et hippocampe). Ce déficit entraînerait une diminution de l'acétylcholine, un neurotransmetteur (substance chimique assurant la transmission de l'influx nerveux), mais il n'explique pas la dégénérescence nerveuse .(Kling, MA et al. 2013).

5.2. Hypothèse génétique

Repose sur des études épidémiologiques révélant l'existence d'antécédents familiaux de la maladie chez 15 % des sujets atteints (\rightarrow maladie héréditaire). Dans ces familles, on constate également une augmentation de la probabilité de naissance d'un enfant trisomique 21, sans que l'on ait déterminé les raisons de cette association .(Kling, MA et al. 2013).

5.3. Hypothèse virale

Est soulevée par analogie avec la maladie de Creutzfeldt-Jakob, une maladie cérébrale rare atteignant les personnes âgées. Toutefois, s'il existe un agent infectieux responsable de la maladie d'Alzheimer, il aurait besoin d'un certain contexte génétique, immunitaire ou toxique pour s'exprimer .(Kling, MA et al. 2013).

5.4. Hypothèse immunologique :

Repose sur la diminution globale du nombre de lymphocytes circulants et la présence accrue d'autoanticorps. Toutefois, ces perturbations sont fréquentes avec l'âge en dehors de toute démence .(Kling, MA et al. 2013).

5.5. Hypothèse vasculaire et métabolique

Est étayée par une réduction du débit sanguin cérébral, de l'oxygénation du sang et de sa capacité à capter le glucose. Cependant, ces déficits peuvent être la conséquence et non la cause de la détérioration cérébrale .(Kling, MA et al. 2013).

5.6. Hypothèse toxique

Repose sur l'augmentation des taux d'aluminium dans le cerveau. Mais des concentrations 5 fois supérieures chez les dialysés .(Kling, MA et al. 2013).

5.7. Hypothèse des radicaux libres

Repose sur le fait que le vieillissement est dû, en partie, aux effets destructeurs de ceux-ci. Elle fait actuellement l'objet de nombreuses recherches .(Kling, MA et al. 2013).

6. Symptômes et signes de la maladie

Le début de la maladie est généralement discret, marqué par des symptômes banals. Leur expression varie beaucoup d'une personne à une autre. Leur importance s'aggrave généralement avec le temps (Kling, MA et al. 2012).

6.1. Troubles de la mémoire

Constituent le premier symptôme de la maladie. Ils peuvent être isolés et durer plusieurs mois ou plusieurs années. Les malades n'arrivent plus à retrouver le nom d'une personne ou d'un lieu pourtant bien connus. On peut aussi constater des troubles de l'orientation dans le temps et dans l'espace. C'est plus tardivement que les troubles de mémoire touchent les faits anciens (incapacité du malade à évoquer les faits marquants de sa vie), les connaissances acquises lors de la scolarité ou de la vie professionnelle et le bagage culturel (Kling, MA et al. 2012)..

6.2. Troubles du comportement

Sont, eux aussi, relativement précoces mais peuvent n'être remarqués que tardivement. Une indifférence, une réduction de l'activité ou une incapacité à reconnaître sa propre maladie

(anosognosie) sont souvent constatées ; elles représentent une réaction du malade à ses troubles de mémoire, mais témoignent parfois aussi d'un syndrome dépressif. Des troubles du caractère (irritabilité, idées de persécution) peuvent également apparaître (**Kling, MA et al. 2012**).

6.3. Troubles du langage

(Aphasie) passent parfois inaperçus au début : le malade cherche ses mots, utilisant fréquemment périphrases et mots passe-partout. Plus tardivement, l'aphasie ne fait plus de doute : discours peu informatif ou incohérent, inversion ou substitution de syllabes ou de mots. Des troubles sévères de la compréhension du langage s'installent (**Kling, MA et al. 2012**).

6.4. Troubles du comportement moteur

Se manifestent par une difficulté à effectuer des gestes pourtant très quotidiens (s'habiller, tenir une fourchette) alors qu'il n'y a pas de paralysie (**Kling, MA et al. 2012**).

6.5. Troubles de la reconnaissance des visages

Ne permettent plus au patient de reconnaître ses proches, voire de se reconnaître lui-même dans une glace. Parfois, la maladie débute par un état confusionnel spontané ou déclenché par une prise de médicaments (anticholinergiques en particulier), une maladie ou un choc affectif (disparition d'un proche, déménagement, départ à la retraite, etc.). Les troubles psycho-comportementaux, troubles de l'humeur, hallucinations, fausses reconnaissances, perturbation du cycle veille-sommeil, rendent le patient difficile à maintenir en dehors d'une structure institutionnelle adaptée (**Kling, MA et al. 2012**).

7. Facteurs de risque et la prévention

7.1. Facteurs de risque

Classiquement les principaux facteurs de risque

- **sexe** Les femmes sont plus touchées que les hommes
- **âge** La majorité des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ont plus de 65 ans
- **Les antécédents familiaux**

Outre les formes familiales de la maladie d'Alzheimer, avoir un membre de sa famille proche (père, mère, frère ou sœur) atteint de la maladie d'Alzheimer multiplie par trois le risque de développer celle-ci (**Trullas, R. et al. 2013**).

7.2. Facteurs génétiques

Quatre chromosomes sont à l'heure actuelle impliqués de façon certaine :

- Certains sont le siège de mutations ponctuelles de gènes, mutations toujours pathogènes et responsables de formes familiales à début précoce à transmission autosomique dominante. Il

s'agit des chromosomes 21 (gène de l'APP), 14 (gène de la préséniline 1) et 1 (gène de la préséniline 2). Ces mutations déterminent une modification du métabolisme de l'APP avec une augmentation de la formation de protéine amyloïde.

- Le rôle du chromosome 19 est différent : l'apolipoprotéine E est codée par un gène situé sur ce chromosome (Trullas, R. et al. 2013).

7.3. Facteurs de risque cardiovasculaires

L'hypertension artérielle, le diabète ou l'excès de cholestérol sont des facteurs de risques cardiovasculaires bien connus. Mais ces mêmes mauvaises habitudes peuvent également favoriser la survenue de la maladie d'Alzheimer (Trullas, R. et al. 2013).

7.4. Facteurs protecteurs

- Un niveau d'étude élevé, une vie sociale bien remplie et des activités intellectuelles régulières sont des facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer qui ont été identifiés dans de nombreuses études scientifiques.

- Il existerait une association inverse entre la pratique régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue du déclin cognitif, ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer.

- Des études ont montré l'effet protecteur de certains traitements anti-inflammatoires à base de substances non stéroïdiennes. Enfin, la consommation de poissons gras comme le maquereau et d'antioxydants seraient également bénéfiques (Trullas, R. et al. 2013).

7.5. Facteurs d'environnementaux

L'environnement semble également jouer un rôle important dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, mais les facteurs impliqués sont encore mal connus.

8. Organe touché

Le cerveau, constitué de quatre lobes, traite les informations en provenance des organes sensoriels et contrôle les différentes fonctions du corps. Toutes les zones du cerveau sont étroitement connectées entre elles (Trullas, R. et al. 2013).

8.1. Hippocampe et le lobe temporal

L'hippocampe traite la mémoire verbale (souvenirs associés à ce qu'on a lu, dit ou entendu) et la mémoire visuelle (reconnaissance des objets, des visages, des lieux). Le lobe temporal contrôle les apprentissages récents et la mémoire immédiate. L'hippocampe et le lobe temporal représentent le centre de la mémoire et du langage (Trullas, R. et al. 2013).

8.2. Lobe pariétal

Il nous permet d'effectuer des tâches ou d'utiliser des outils dans un ordre cohérent et logique (comme enfiler ses vêtements dans le bon ordre, démarrer et conduire une voiture, etc.) Il

contrôle également notre faculté à comprendre des informations spatiales (par exemple, le lieu précis où nous nous trouvons, l'emplacement des lieux, des objets) (Trullas, R. et al. (2013)).

8.3. Lobe frontal

Il permet de prendre des initiatives, de planifier d'organiser nos actions. Il contrôle nos valeurs et notre comportement en société (Trullas, R. et al. 2013).

8.4. Lobe occipital

Il contrôle la vision, la faculté de voir et d'associer les couleurs, les formes, les angles et les mouvements de manière intelligente. Bien que ce lobe ne soit pas directement touché dans la maladie d'Alzheimer, les zones visuelles voisines qui nous permettent d'associer les éléments de la vision peuvent être atteintes, ce qui entraîne des troubles de la perception (Trullas, R. et al. 2013).

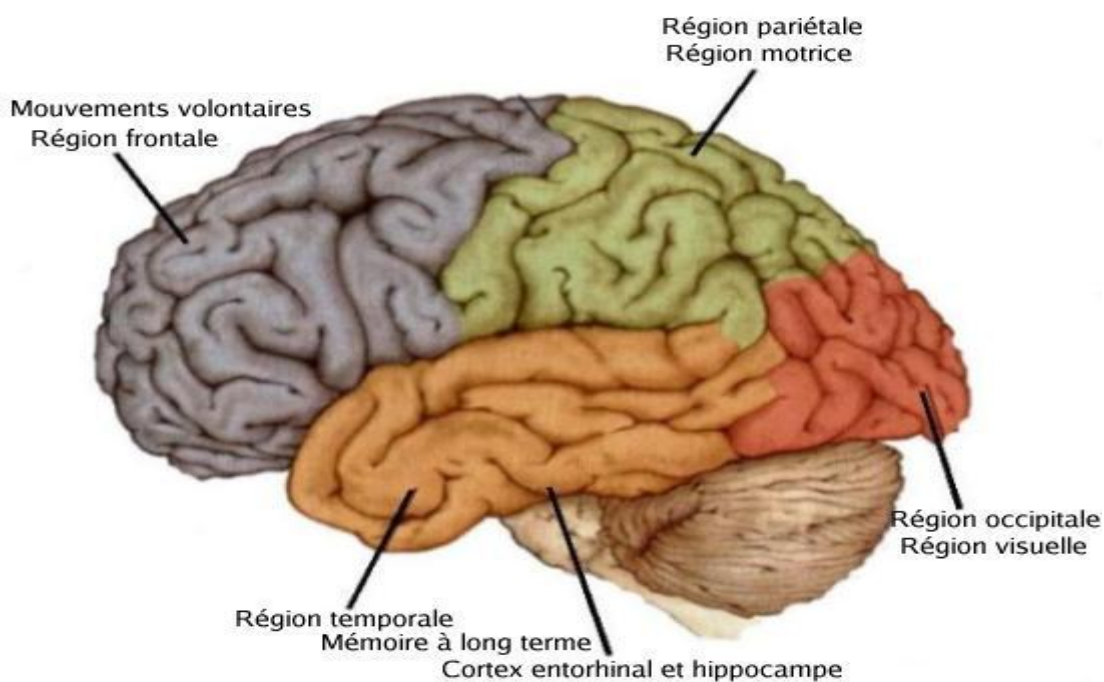


Figure 6 : Les organes touchés de la MA. (Trullas, R. et al. 2013)

9. Mécanismes

•Deux types de lésions apparaissent alors dans le cerveau : les plaques amyloïdes (accumulation de certaines molécules, les peptides bêta-amyloïdes) et la dégénérescence des fibres nerveuses (accumulation de protéine Tau). Les plaques activent le phénomène de dégénérescence.

•La première zone touchée est celle de l'hippocampe, une zone profonde du cerveau qui est très impliquée dans la mémorisation des événements nouveaux. C'est cela qui explique que les troubles de mémoire concernant l'acquisition des informations soit touchée en premier. De là le déficit va toucher peu à peu les zones frontales, celles qui sont responsables des comportements élaborés : personnalité, caractère, créativité et les opérations dites "cognitives" comme l'organisation, la planification, la stratégie, l'organisation et l'anticipation.

•Le mécanisme précis est encore incertain, d'autant que ce type de lésion peut exister au cours du vieillissement normal du cerveau. La différence est qu'au cours du vieillissement normal, le cerveau met en place des systèmes de compensation, qui dans le cadre de la maladie d'Alzheimer sont inopérants. Ne pouvant faire face à cette destruction massive et malgré la compensation, les signes apparaissent (Choo X et al. 2013).

10.Évolution de la maladie d'Alzheimer

Elle comprend trois phases non précises au cours desquelles les symptômes s'entrecroisent (Choo X et al. 2013).

Tableau 1 : Évolution de la MA. (Choo X et al. 2013).

	Facultés mentales	Humeur	Comportement	Physique
<p>Phase 1 : Initiale (léger) La personne atteinte peut mener une vie relativement indépendante avec un minimum d'aide</p>	Perte de mémoire à court terme : la personne se souvient encore des faits anciens Difficulté de concentration ou durée limitée de l'attention Problème d'orientation Difficulté à comprendre les instructions Oubli des dates et du nom des gens	Sautes d'humeur Périodes dépressives	Apathie (passivité) Retrait Nervosité Anxiété	Léger problème de coordination
<p>Phase 2 : Intermédiaire (modérée)</p>	Problèmes de mémoire continus Oublis concernant son histoire personnelle	Changement de personnalité Sautes d'humeur fréquentes, confusion,	Incapacité à se concentrer Agressivité Nervosité (errance, allers et venues)	Assistance requise pour les tâches quotidiennes (habillement, bain, toilette...)

	<p>Incapacité à reconnaître amis et membres de la famille</p> <p>Désorientation dans le temps et l'espace</p>	<p>colères</p> <p>Anxiété, appréhension, tristesse / déception</p> <p>Méfiance et hostilité</p>	<p>incessantes)</p> <p>Désinhibition</p> <p>Répétition</p> <p>Passivité</p> <p>Fantasme</p>	<p>Perturbation de la structure du sommeil</p> <p>Fluctuation de l'appétit</p> <p>Difficulté de langage</p> <p>Difficulté de coordination oculomotrice</p>
<p>Phase 3 : Avancée (sévère)</p>	<p>Perte de la capacité de se souvenir</p> <p>Incapacité de traiter l'information</p> <p>Difficultés graves à s'exprimer</p> <p>Désorientation importante dans le temps, l'espace et envers les gens</p>	<p>Retrait possible</p>	<p>Méthodes non verbales pour communiquer : regards, pleurs, grognements...</p>	<p>Périodes de sommeil plus longues et plus fréquentes</p> <p>Immobilité</p> <p>Perte de la capacité de parler</p> <p>Incontinence (perte de fonctions naturelles)</p> <p>Difficultés à manger et/ou avaler</p> <p>Incapacité de se laver et s'habiller</p> <p>Perte de poids</p>

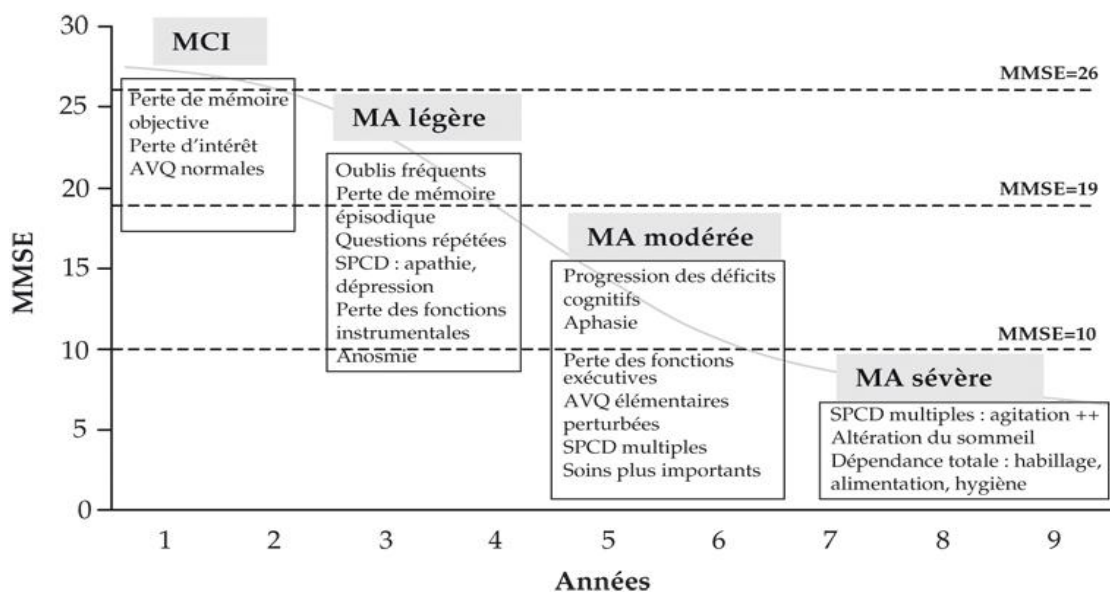


Figure 7 : Évolution de la maladie d'Alzheimer. (Choo X et al. 2013)

11. Stades de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer s'aggrave au fil du temps. Les experts ont défini des « stades » afin de décrire l'évolution des capacités d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer jusqu'à un stade avancé (Alzheimer's Association, 2016).

11.1. Stade 1 : Aucune déficience (fonctions normales)

La personne ne présente aucun trouble de la mémoire. Aucun symptôme de démence n'est décelé lors d'un entretien avec un professionnel de la santé (Alzheimer's Association, 2016).

11.2. Stade 2 : Déficit cognitif très léger (pouvant être lié à l'âge ou aux premiers signes de la maladie d'Alzheimer)

La personne a parfois l'impression d'avoir des trous de mémoire, d'oublier des mots courants ou l'endroit où se trouvent certains objets de la vie quotidienne. Mais aucun symptôme de démence n'est détecté lors d'examens médicaux ou par les amis, la famille ou les collègues (Alzheimer's Association, 2016).

11.3. Stade 3 : Déficit cognitif léger (ces symptômes permettent de diagnostiquer chez certaines personnes, mais pas toutes, le stade précoce de la maladie d'Alzheimer)

Les amis, la famille et les collègues commencent à remarquer certains troubles. Lors d'un examen médical approfondi, les médecins sont capables de déceler des troubles de la mémoire ou de la concentration. Les difficultés courantes au stade 3 comprennent (Fig. 8) :

- des difficultés manifestes à trouver le bon mot ou nom.
- des difficultés à se souvenir du nom de personnes rencontrées récemment.
- avoir manifestement plus de difficulté à effectuer des tâches dans un contexte social ou professionnel.

- oublier quelque chose juste après l'avoir lu.
- perdre ou ranger au mauvais endroit un objet de valeur.
- des difficultés accrues à planifier ou à organiser (**Alzheimer's Association, 2016**).

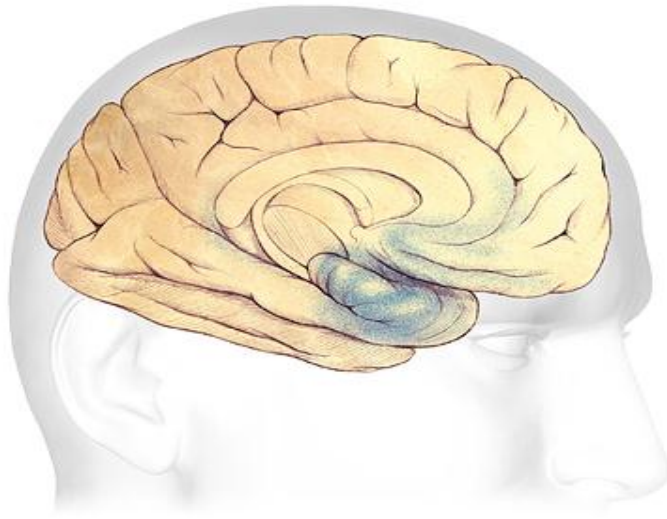


Figure 8 : stade précoce de la maladie. (**Alzheimer's Association, 2016**)

11.4. Stade 4 : Déficit cognitif modéré (stade léger ou précoce de la maladie d'Alzheimer)

À ce stade, un examen médical approfondi permet normalement de déceler des symptômes évidents de la maladie dans plusieurs domaines :

- l'oubli d'événements récents.
- l'altération de la capacité à résoudre des calculs mentaux, notamment le décompte de 7 en 7 à partir de 100.
- des difficultés accrues à exécuter des tâches complexes, telles que la préparation d'un diner pour des invités, le règlement des factures ou la gestion des comptes.
- l'oubli de son propre passé.
- des sautes d'humeur ou un effacement, notamment dans des situations socialement ou mentalement éprouvantes (**Alzheimer's Association, 2016**).

11.5. Stade 5 : Déficit cognitif modérément sévère (stade modéré ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)

Des troubles de la mémoire et du raisonnement sont perceptibles et les personnes ont désormais besoin d'aide pour les activités quotidiennes. À ce stade, les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent :

- être incapables de se souvenir de leur propre adresse ou numéro de téléphone ou encore du lycée ou du collège qu'elles ont fréquenté.

- être désorientées sur le plan temporo-spatial.
- avoir des difficultés à résoudre des problèmes mathématiques simples, comme effectuer un décompte de 4 en 4 à partir de 40 et de 2 en 2 à partir de 20.
- avoir besoin d'aide pour choisir des vêtements adaptés à la saison ou à une occasion particulière.
- se souvenir encore d'événements importants de leur vie ou de celle de leur famille.
- être encore autonome pour manger ou aller aux toilettes (**Alzheimer's Association, 2016**).

11.6. Stade 6 : Déficit cognitif sévère (stade modérément sévère ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)

Les troubles de la mémoire continuent de s'aggraver, des modifications de la personnalité peuvent apparaître et les personnes ont besoin d'une aide importante pour les activités quotidiennes. À ce stade, les personnes peuvent :

- ne plus se souvenir d'événements récents de leur vie ou de celle de leur entourage.
- se souvenir de leur propre nom, mais avoir du mal à se souvenir de leur passé ;
- faire la différence entre des visages familiers et inconnus, mais avoir du mal à se souvenir du nom de leur conjoint ou du personnel soignant.
- avoir besoin d'aide pour s'habiller convenablement et, sans supervision, faire des erreurs (par exemple, mettre leur pyjama par-dessus leurs vêtements ou inverser leurs chaussures).
- avoir des troubles majeurs au niveau du rythme de sommeil (dormir le jour et être actif la nuit).
- avoir besoin d'aide pour certains gestes liés à la toilette (par exemple, tirer la chasse d'eau, s'essuyer ou jeter le papier usagé).
- souffrir de plus en plus souvent d'incontinences urinaires ou fécales.
- subir des modifications majeures de la personnalité ou du comportement, notamment ressentir de la défiance, avoir des hallucinations (croire, par exemple, que les membres du personnel soignant sont des imposteurs) ou présenter des troubles obsessionnels compulsifs comme se tordre les doigts ou déchirer du papier.
- avoir tendance à errer ou à se perdre (**Alzheimer's Association, 2016**).

11.7. Stade 7 : Déficit cognitif très sévère (stade sévère ou avancé de la maladie d'Alzheimer)

Au cours de la phase terminale de la maladie, la personne n'est plus capable d'interagir avec son entourage, d'avoir une conversation, ni de contrôler ses gestes. Elle peut encore prononcer des mots ou des phrases.

À ce stade, la personne requiert une aide importante pour les activités quotidiennes telles que manger ou aller aux toilettes. Elle peut ne plus être capable de sourire, de se tenir assise et de lever la tête. Ses réflexes deviennent anormaux. Ses muscles se raidissent. Elle commence à avoir des troubles de la déglutition (**Alzheimer's Association, 2016**).

12. Diagnostic

Aucun test ne permet de dépister simplement la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic requiert un examen médical complet pouvant inclure:

Il n'existe pas de simple dépistage de la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic requiert un examen médical complet. Il est possible d'avoir recours à des tests sanguins, des tests d'évaluation de l'état mental et une imagerie cérébrale pour déterminer la cause des symptômes (**Choo X et al. 2013**).

- les antécédents médicaux de votre famille.
- un examen neurologique.
- des tests cognitifs pour évaluer la mémoire et la pensée.
- des tests sanguins (pour exclure d'autres causes possibles des symptômes).
- une imagerie cérébrale.

Si les docteurs peuvent généralement déterminer si une personne est atteinte de démence ou non, il peut être plus difficile d'établir la forme de cette démence. Les erreurs de diagnostic sont plus répandues chez les personnes ayant la maladie d'Alzheimer à un plus jeune âge.

Il est important de faire l'objet d'un diagnostic correct dès le début de la maladie car cela permet:

- une plus grande probabilité de bénéficier des traitements disponibles pouvant améliorer la qualité de vie.
- la possibilité de recevoir des services de soutien.
- une chance de participer à des essais et à des études cliniques.
- la possibilité d'exprimer ses volontés quant aux soins à venir et aux modalités de logement.
- d'avoir du temps pour prendre des dispositions sur le plan légal et administratif.

Tableau 2 : Principaux tests cliniques utilisés pour le diagnostic de MA.(Choo X et al. 2013)

Nom du test	Principe	Paramètres évalués
MMSE (Mini Mental State Evaluation)	18 items. Score sur 30 (si < 24: suspicion de démence). Intérêt pour le diagnostic et le suivi.	Fonctionnement cognitif global
ADAS-Cog (Alzheimer's disease assessment scale, cognitive subsection)	11 items Intérêt pour le diagnostic et le suivi.	Fonctionnement cognitif global
Test du RL-RI16 ou épreuve des 5 mots	Rappel libre / rappel indicé de mots	Mémoire épisodique (encodage et processus de rappel)
Test du cadran de l'horloge Figure de Rey	Reproduction de dessins géométriques simples ou complexes	Praxies visuo-constructives Fonctions exécutives
Set-test d'Isaac Test de dénomination Test de pensée conceptuelle	Test de la flexibilité mentale, de l'expression orale et de la compréhension	Mémoire sémantique Fonctions phasiques Fluence verbale
Test de Benton Test d'Empan	Exploration fine de la mémoire (reconnaissance de visages célèbres, mémoires de chiffres ...)	Gnosies visuelles Mémoire de travail visuelle
Executions de geste sur ordre verbal		Praxies gestuelles
IADL (instrumental activities of daily living) PSMS (Physical Self-Maintenance Scale)	Evaluation de la gêne occasionnée par les troubles cognitifs dans la vie courante	Echelles d'autonomie

13. Traitement

A l'heure actuelle, aucun traitement curatif ne permet de guérir de la maladie d'Alzheimer mais certains traitements médicamenteux peuvent permettre de ralentir l'évolution des troubles. En complément de ces traitements, une prise en soin non médicamenteuse s'est donc développée, un accompagnement relationnel thérapeutique.

13 .1. Médicaments

Il n'existe pas encore de traitement agissant sur les mécanismes cellulaires de la maladie. Les traitements actuels ne sont pas curatifs et n'empêchent aucunement la dégénérescence et la mort neuronale, mais peuvent ralentir la progression symptomatique de la maladie.

Actuellement quatre médicaments de ce type sont disponibles sur le marché. Leurs molécules agissent en empêchant la destruction des neuro-transmetteurs qui permettent de transporter l'information d'un neurone à l'autre dans certaines régions du cerveau.

Sous essais contrôlés, il a été montré une amélioration modérée mais significative des fonctions cognitives, des activités quotidiennes et du jugement global porté sur le patient par ses proches et le médecin (Fiala, 2005).

Les traitements actuels (sous forme orale ou transdermique)

•des inhibiteurs à la destruction du neuromédiateur appelé acetylcholine :

O l'Aricept® (donepezil),

O le Reminyl® (galantamine),

O l'Exelon® (rivastigmine).

•un antiglutamate (antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate) :

O l'Ebixa® (mémantine).

Dans quelques cas, ces dernies provoquent une amélioration durable, en augmentant les capacités d'attention et d'autonomie. Le plus souvent, on observe un ralentissement dans l'évolution de la maladie et une diminution de certains troubles du comportement. Ils comportent parfois des effets secondaires le plus souvent gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) mais aussi crampes musculaires et bradycardie. Le médecin peut donc être amené à prescrire d'autres médicaments pour réduire ces effets indésirables (**Fiala, 2005**).

13.2. Les approches non-médicamenteuses

Les stratégies non-médicamenteuses font aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge thérapeutique de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, elles visent prioritairement à préserver le plus longtemps possible ses capacités restantes et ainsi à améliorer sa qualité de vie. Elles consistent globalement à adapter l'environnement de la personne malade et à développer une approche psycho-sociale spécifique. Le déploiement des stratégies non-médicamenteuses fait appel à de nombreuses disciplines : ergothérapie, psychologie, orthophonie

➤ Les bénéfices de ces approches

Qu'ils s'agissent d'actions de réhabilitation ou d'activités psycho-sociales, ces interventions permettent avant tout d'adapter, en fonction de l'évolution de la maladie, les modalités de communication du patient (langage, parole, gestes, attitudes, etc.) tout en aidant la famille et les soignants à adapter leur comportement aux difficultés évolutives du malade **Fiala, (2005)**.

13.3. Perspectives thérapeutiques hors immunothérapie

L'objectif est de trouver un traitement qui ne fait pas que retarder l'aggravation des signes cognitifs mais qui modifie le développement de la maladie. Pour cela, le traitement doit agir sur un ou plusieurs des processus pathogènes et montrer un effet bénéfique sur la cognition. Voici quelques exemples de molécules en essai clinique :

Les inhibiteurs de gamma-sécrétase. Mais du fait de l'implication de ce complexe enzymatique dans le clivage de nombreux autres substrats, des effets secondaires sont

attendus. Le développement d'un médicament en phase III a ainsi dû être arrêté à cause d'une aggravation des symptômes chez les patients traités.

- Les inhibiteurs de beta-sécrétase. Cette enzyme ayant peu de substrats, son inhibition induirait moins d'effets secondaires que l'inhibition du complexe gamma secrétase. La difficulté est que les molécules capables de lier le site actif de l'enzyme ne possèdent pas les propriétés nécessaires pour traverser la barrière hémato-encéphalique.

- Les inhibiteurs de la phosphorylation de Tau : le Lithium (inhibiteur de la kinase GSK3) a montré des effets bénéfiques dans la réduction de la pathologie Tau dans des modèles animaux de la MA (**Leroy et al, 2010**). Des essais avec le valproate de sodium, autre inhibiteur de la kinase GSK3, ont débuté chez l'Homme.

- Les inhibiteurs de l'agrégation de Tau : des études préliminaires suggèrent que le bleu de méthylène pourrait avoir un effet dans ce processus (**Hattori et al, 2008**).

Très récemment, un agoniste des récepteurs nucléaires RXR, le bexarotène, a montré chez la souris des résultats très prometteurs. Par un mécanisme ApoE-dépendant, cette molécule semble induire une élimination rapide et franche des plaques amyloïdes (**Cramer et al, 2012**). Il faut cependant rester prudent avec ces résultats qui méritent d'être confirmés dans d'autres modèles animaux avant que la molécule puisse être testée chez l'Homme.

14. Conseils pour prévenir et lutter contre Alzheimer

14.1. Limiter sa consommation de viandes industrielles

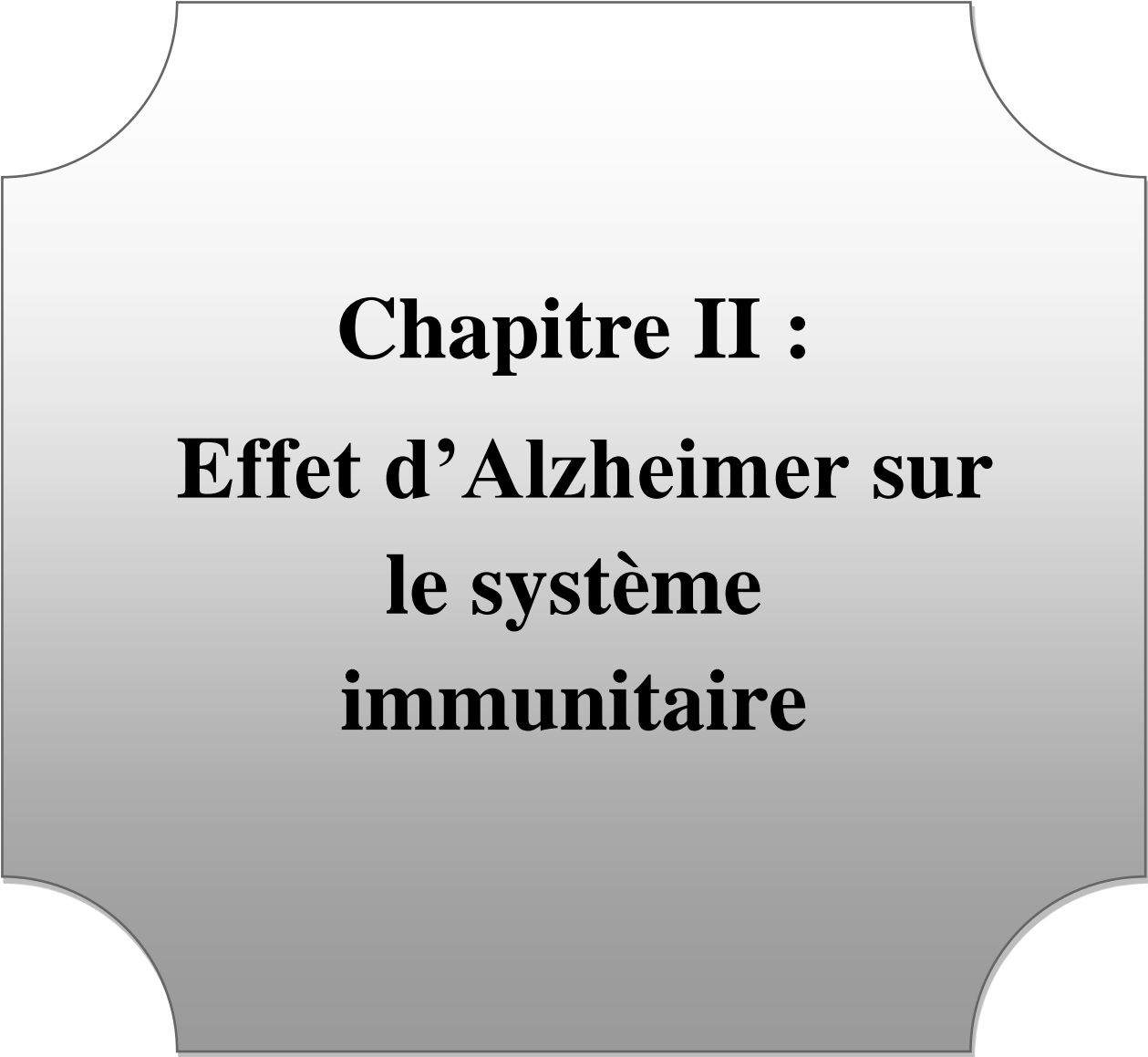
Bien entendu, la première mesure devrait être de limiter sa consommation de viande, et plus particulièrement de viande issue des élevages industriels. En effet, ces derniers utilisent à foison des antibiotiques et les animaux, entassés les uns contre les autres, se transmettent virus et bactéries. Des filières comme l'agriculture biologique, plus respectueuses des animaux, sont à privilégier (**Sarasa, M. et al. 2011**).

14.2. Vitamine D est efficace contre Alzheimer

C'est la conclusion d'une étude toulousaine, menée 7 années durant, sur des femmes âgées de 80 ans en moyenne. Elle a mis en évidence que celles qui ont les apports alimentaires en vitamine D les plus importants ont 4 fois moins de risques de développer la maladie d'Alzheimer que les autres. Celles qui s'exposent régulièrement au soleil à la mi-journée (moment auquel la synthèse de vitamine D dans la peau est maximale) ont un risque de développer la maladie encore diminué de moitié. Des constatations tout à fait cohérentes avec le fait que la vitamine D est le plus puissant anti-infectieux et antiviral naturel connu (**Sarasa, M. et al. 2011**).

14.3. Un acide gras oméga-3 pour vous aider

Un des acides gras les plus importants dans la structure cérébrale est le **DHA**, un acide gras **oméga-3**, retrouvé en grande quantité dans les poissons gras. Avec l'âge, la teneur en **DHA** du cerveau diminue alors que les lésions dégénératives augmentent. D'après les chercheurs de l'université Tufts (Boston, États-Unis), les personnes qui ont le plus de DHA dans le sang ont un risque de développer la maladie d'Alzheimer plus faible de **47 %**. Pour avoir de bons apports en DHA, il suffit de consommer des poissons gras à raison de 3 portions par semaine en privilégiant les petits (maquereaux, sardines, anchois, etc.) (**Sarasa, M. et al. 2011**).



Chapitre II :
Effet d'Alzheimer sur
le système
immunitaire

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

I-Immunité cérébrale

Le cerveau a longtemps été considéré comme un organe privilégié d'un point de vue immunologique, puisque la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses jonctions serrées empêchent la transmigration des cellules du système immunitaire systémique .

I.1.2. Rôles du TLR2, du TLR4 et du CD14

Les rôles du TLR2, du TLR4 et du CD14 dans le SNC sont encore méconnus. L'expression constitutive du CD14 et du TLR2 dans les CVO et leur forte induction dans le parenchyme cérébral par le LPS circulant confortent l'hypothèse selon laquelle ces molécules jouent un rôle dans la protection des cellules neuronales contre les PAMP (**Brodericket al , 2002**).

I.1.3. Macrophages et la microglie

Les macrophages et la microglie des CVO sont positionnés de façon stratégique pour répondre rapidement à l'endotoxine circulante ou aux bactéries; les microglies du parenchyme nerveux représentent pour leur part la population de cellules phagocytaires du cerveau disponibles en cas d'invasion.

L'altération de la BHE durant les infections sévères et les traumatismes cérébraux permet la diffusion de molécules qui normalement n'auraient pas accès aux éléments du parenchyme. Certes l'activation de la microglie peut mener rapidement à l'élimination des intrus, mais une activité soutenue des cellules microgliales peut avoir des effets néfastes pour certains éléments du cerveau. Ainsi, nous avons récemment observé une forte expression des gènes codant le TLR2 et le CD14 dans le cerveau de souris atteintes d'encéphalomyélite auto immune expérimentale (EAE), un modèle expérimental de sclérose en plaques. Cette observation concorde avec le fait que cette maladie démyélinisante a une étiologie immunitaire et est associée à une stimulation chronique en rapport avec la production de molécules inflammatoires. En revanche, une induction similaire de TLR2 se manifeste après une lésion du cortex cérébral, une méningite virale et, de façon surprenante, chez des souris transgéniques qui sur expriment une forme mutante de la super oxyde dismutase 1 que l'on trouve dans la sclérose latérale amyotrophique. Ces résultats démontrent que les gènes codant pour les protéines du système immunitaire inné ne sont pas seulement induits par les PAMP, mais également après une lésion du cerveau ou lors de maladies neurodégénératives. Il faut mentionner que l'expression de ces gènes immunitaires ne précède pas nécessairement les phénomènes de neurodégénérescence, mais qu'elle est observée après un traumatisme ou après la mort de différentes populations cellulaires du cerveau (Fig. 9) (**Minas et Liversidge, 2006**).

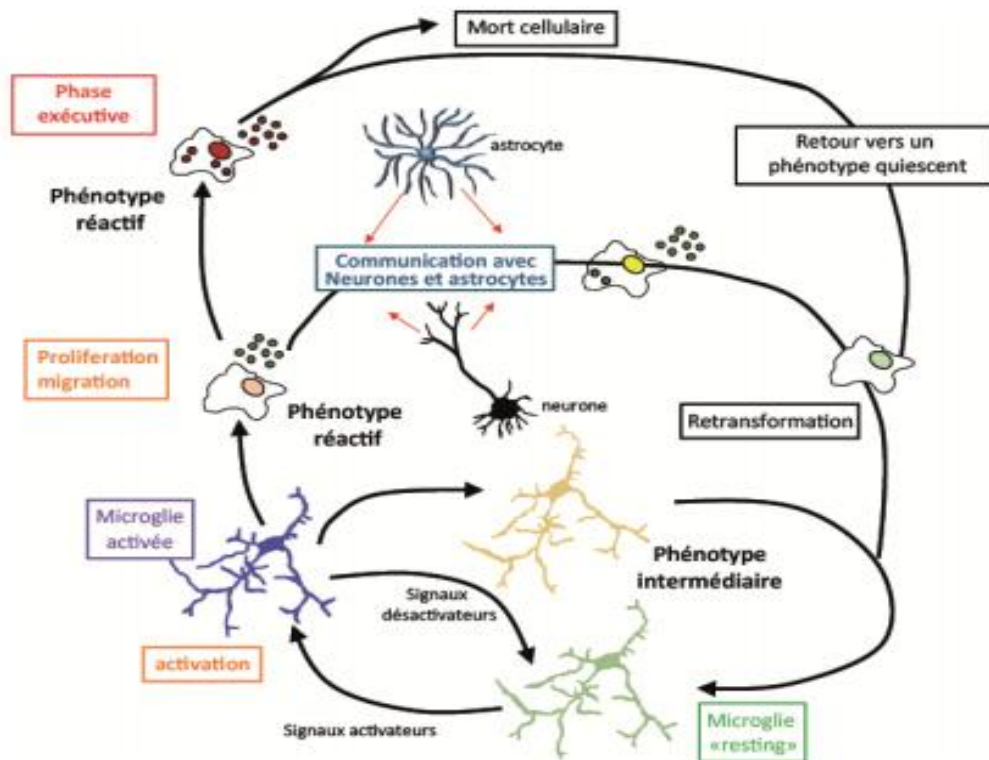


Figure 9 : Activation microgliale. (adapté de Kettenmann en 2011)

I.1.4. Rôle le LPS

Bien que le LPS puisse induire l'expression d'une grande variété de gènes immunitaires dans le cerveau, ce phénomène ne semble pas être néfaste pour les neurones. Pourtant, des effets neurotoxiques causés par le LPS ont cependant été rapportés dans certaines études. Ces différences peuvent s'expliquer en considérant les techniques utilisées pour déterminer la neurodégénérescence, l'âge des animaux, la dose d'endotoxine, la durée d'injection et la région ciblée. De fait, une simple injection de LPS dans l'hippocampe, le cortex ou la substance noire de rats adultes n'est toxique que pour les neurones de la substance noire. Alors que la microglie contribue à l'élimination des pathogènes du SNC, il est possible que des populations particulières de neurones soient plus sensibles aux molécules inflammatoires et que les cellules microgliales et les facteurs qu'elles sécrètent soient néfastes pour certains neurones. Un tel effet peut être observé lorsque le tissu cérébral est exposé à de grandes concentrations de LPS ou d'autres PAMP, comme dans les cas de méningites bactériennes chez les jeunes enfants. Il est alors intéressant de noter que les cerveaux expriment une plus grande susceptibilité à la réponse inflammatoire (Cornet et al., 2000).

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

Ainsi, en présence de LPS, le cerveau de jeunes rats de 7 jours est plus vulnérable à de courtes périodes d'hypoxie/ischémie qui, normalement, n'entraînent que très peu de dommages cérébraux.

I.1.5. Cytokines

Les cytokines peuvent agir au niveau du SNC comme des immuno-régulateurs ou bien comme des immuno-modulateurs, aussi bien à l'état normal qu'en pathologie. Ce sont des glycoprotéines qui agissent comme signal inter-cellulaire. Elles agissent sur le mode intracrine, autocrine et/ou paracrine mais aussi comme signal endocrine. Au niveau du SNC, l'action directe des cytokines sur les neurones augmente ou diminue leur activité ; alors que leur action sur les astrocytes, la microglie, les macrophages et les cellules endothéliales cérébro-vasculaires active leur capacité immuno-inflammatoire. Dans certaines conditions physiopathologiques, l'action des cytokines peut aboutir à des lésions neurotoxiques et neurodégénératives.

Bien que de nombreuses cellules du SNC : microglie, astrocytes et neurones soient capables de sécréter des cytokines, il semble bien que de nombreuses cellules d'origine périphérique soient capables de sécréter des cytokines, en particulier lorsque il existe une rupture de la BHE. C'est le cas des lymphocytes de type T et des polynucléaires, en particulier après une lésion cérébrale.

Le TNF α , l'IL-1 β , l'INF- α et des molécules d'adhésion (CD11/CD18 intégrines, ICAM I et ELAM-I, P-sélectine) qui favorisent le recrutement de cellules inflammatoires, leur adhérence aux cellules endothéliales cérébrales, augmenteraient la perméabilité de la BHE et activeraient la réaction inflammatoire.

Le TNF α , cytokine pluripotente, sécrété par de nombreuses cellules lorsqu'elles sont stimulées de façon appropriée, exerce un certain nombre d'activités biologiques : stimulation de la phase aiguë de la sécrétion protéique, augmentation de la perméabilité vasculaire et activation des cellules inflammatoires. S'il joue un rôle pivot important au niveau périphérique, comme au cours du choc septique, sa présence et la présence de son récepteur a été démontré au niveau du SNC.

Comme pour d'autres cytokines, l'expression du TNF α est élevée au cours de processus dégénératif comme la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques ou bien la maladie de Parkinson. Au cours des processus ischémiques intra-cérébraux, les taux de TNF α sont élevés dans la zone infarctée (**Ponomarevet al, 2005**).

I.1.6. Effet bénéfique de la réponse inflammatoire

Les cytokines pro-inflammatoires sont produites très rapidement par les cellules microgliales à la suite d'une lésion du tissu nerveux. Le TNF- α et l'IL-1 β sont les deux principales cytokines produites par la microglie du parenchyme adjacent au site lésionnel.

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

La sécrétion d'IL-1 β par la microglie a pour effet de stimuler les astrocytes qui, en retour, produisent les facteurs neurotrophiques (FNT), dont le NGF (nerve growth factor), le CNTF (ciliary neurotrophic factor) et l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1). Les souris dont le gène codant pour l'IL-1 β a été invalidé (IL-1 β) présentent non seulement un retard important de différenciation des progéniteurs en oligodendrocytes, mais aussi un retard très significatif dans les processus de remyélinisation. Ce problème de remyélinisation est en grande partie causé par l'absence de l'IL-1 β microgliale qui joue un rôle majeur dans la stimulation des FNT par les astrocytes. Ces résultats démontrent que la production précoce d'IL-1 β par les cellules microgliales du parenchyme est un mécanisme essentiel pour amorcer la libération des FNT par les astrocytes et faciliter la maturation des cellules souches du cerveau jusqu'au stade oligodendrocyte.

Le TNF et l'IL-1 ont de nombreux effets redondants dans le système immunitaire systémique. Toutefois, le TNF ne semble pas participer à la libération des FNT, du moins du CNTF. La production de CNTF, qui est augmentée après une lésion du cortex cérébral, est complètement abolie chez les souris IL-1 β , alors que l'expression de l'ARN m du TNF reste semblable à celle des souris sauvages. L'IL-1 β est en fait la cytokine stimulant la production des FNT par les astrocytes et le TNF, le facteur soluble agissant sur la microglie de manière autocrine et paracrine (Figure 1).

En revanche, l'activation microgliale induite par le TNF peut être néfaste pour le cerveau en favorisant l'apoptose des oligodendrocytes et en empêchant la remyélinisation. Cette cytokine entraîne une résistance du récepteur de l'IGF-1 dans les neurones et inhibe l'activation de la voie de signalisation de la phosphatidylinositol 3-kinase [33]. Malgré ce constat, plusieurs résultats contradictoires ont été relevés à propos du rôle joué par le TNF dans l'aggravation et/ou l'atténuation des dommages cérébraux. On a étudié les processus de démyélinisation et de remyélinisation chez des souris dont les gènes codant pour le TNF et ses récepteurs ont été invalidés. L'absence de TNF- α entraînait un important retard dans la remyélinisation, retard associé à une réduction du nombre de cellules progénitrices d'oligodendrocytes en prolifération et d'oligodendrocytes matures. Ces auteurs ont également signalé que les effets réparateurs du TNF- α sont attribuables au récepteur de type 2 (TNFR2), indiquant ainsi que le double rôle de cette cytokine, dans la démyélinisation et la remyélinisation, pourrait dépendre du type de récepteur en cause.

Le rôle du TNF et des autres cytokines dans la remyélinisation et la démyélinisation est cependant beaucoup plus complexe. Dans le modèle animal de la sclérose en plaques, les cellules T auxiliaires migrent dans le SNC et produisent du TNF et de l'interféron- γ (IFN- γ).

Un sous-groupe de cellules T auxiliaires, les cellules TH1 activées, et les cytokines qu'elles sécrètent, semblent jouer un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Il est ainsi possible que le TNF- α et l'IFN- γ agissent en synergie et entraînent des

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

lésions des neurones et des autres cellules du SNC. Par exemple, l'IFN- γ seul n'altère pas la survie cellulaire ou l'expression de la MBP (myelin basic protein) dans des cultures d'oligodendrocytes humains, mais rend ces cellules plus sensibles en présence de TNF. De plus, l'IFN- γ et le TNF- α accélèrent la dégénérescence en rapport avec l'administration intra-cérébrale d'un donneur de monoxyde d'azote (données non publiées). En revanche, une simple injection de TNF- α (avec ou sans IFN- γ) dans le cerveau de souris ou de rats provoque une forte réaction inflammatoire au niveau des cellules microgliales, mais n'induit pas de mort neuronale (**Laye et al., 2000**).

I.1.7. Rôles bénéfiques des cytokines pro-inflammatoires

Les cellules microgliales sont stimulées par des pathogènes ou des traumatismes neurologiques, ce qui entraîne le recrutement de protéines adaptatrices dans le domaine intracellulaire des TLR (toll-likereceptors). Des voies de signalisation pro-inflammatoires et la transcription de cytokines par les cellules présentatrices d'antigènes du cerveau sont alors activées.

Le TNF- α (tumornecrosis factor α) et l'IL-1 β (interleukine-1 β) sont les deux principales cytokines de la réponse immunitaire innée qui agissent sur les différentes cellules du système nerveux central. Le TNF- α agit de manière autocrine et paracrine sur les cellules microgliales qui expriment le récepteur de type 1 (TNF-R1).

L'IL-1 β stimule la production de facteurs neurotrophiques (FNT) astrocytaires par l'intermédiaire de son récepteur de type I (IL-1R1). Le CNTF (ciliaryneurotrophic factor) et le NGF (nerve growth factor) agissent sur les progéniteurs pour faciliter la remyélinisation à la suite d'un traumatisme neurologique.

L'interaction entre le TNF- α et son récepteur de type 2 (TNF-R2) peut également mener à la différenciation des cellules souches qui deviennent des oligodendrocytes matures. Bien que ce mécanisme ne soit pas encore bien démontré, il semble néanmoins que certaines molécules de la réponse inflammatoire pourraient stimuler la production de FNT, comme le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le BDNF (brain-derivedneurotrophic factor), par les cellules endothéliales. Or, le VEGF favorise la néovascularisation et induit la libération de BDNF qui contribue à la différenciation de certains types de neurones. En produisant des chimiokines, les cellules microgliales et endothéliales sont, enfin, capables d'attirer les cellules immunitaires provenant de la périphérie. PAMP: pathogen-associated molecular patterns; NF- κ B: nuclear factor κ B; LIF: leukemia inhibitory factor; IGF2: insulin-like growth factor 2; TRADD: TNFR1-associated protein with dead domain; TRAF: TNFR-associated factor; RIP: receptor-interacting protein; MEKK3: mitogen-activated protein kinase kinase 3; MyD88: protéine adaptatrice MyD88 (**Laye et al., 2000**).

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

I.2. Réponse immunitaire adaptative

Le microenvironnement des ganglions cervicaux est plutôt tolérogène. Il est fort probable qu'en présence d'une forte inflammation cérébrale et de signaux de danger, des réponses effectrices de type Th1 Th2 ou Th17 puissent tout de même y être induites.

Il faut aussi rappeler que de nombreux pathogènes, même s'ils sont neurotropes, ont une phase de dissémination systémique avant de gagner le SNC. On peut donc imaginer qu'une réponse adaptative contre le pathogène puisse être initiée dans des ganglions périphériques.

I .2.1. Lymphocyte T CD4+

Une fois la réponse adaptative initiée, les LT CD4+ effecteurs vont recirculer et se diriger vers les tissus lésés par un mécanisme que l'on appelle le « homing ». La voie d'entrée principale des LT CD4+ activés dans le SNC est la barrière hémato-encéphalique, au niveau des veinules post-capillaires. Les mécanismes de la traversée de cette barrière ont été bien étudiés dans un modèle murin de la sclérose en plaques : l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). L'étude par microscopie intravitale à deux photons des comportements de deux populations de LT CD4, l'une spécifique d'un Ag cérébral (Myelin Basic protein, MBP) et l'autre non (ovalbumine OVA), a permis de mettre en évidence des différences entre ces deux populations (**Kawakami and Flügel, 2010**). Les deux types de lymphocytes effectuent des mouvements de « crawling » le long des vaisseaux méningés. Le passage à travers l'endothélium peut ensuite se faire, via des mécanismes d'extravasation encore peu définis, mettant en jeu des molécules d'adhérence, des récepteurs de chimiokines, des intégrines et des protéines couplées aux protéines G.

Les lymphocytes, quelle que soit leur spécificité antigénique, arrivent donc dans l'espace périvasculaire. Après une nouvelle phase de « crawling », caractérisée par des contacts plus ou moins longs avec les macrophages périvasculaires, seuls les lymphocytes spécifiques de l'Ag cérébral semblent capables de s'activer (expression de marqueurs d'activation et relargage de cytokines) et d'entrer dans le parenchyme cérébral à travers la pie-mère et la glialimitans (**Kawakami and Flügel, 2010**). ont montré que des LT autoréactifs pouvaient aussi entrer dans le parenchyme cérébral à travers les plexus choroïdes. Ce mécanisme paraît jouer un rôle important dans l'initiation de l'EAE mais relatif dans les stades ultérieurs de la pathologie (**Reboldi et al., 2009**).

Une fois dans le parenchyme, les LT peuvent se comporter de deux manières différentes : la plupart est très mobile, scannant les cellules présentatrices d'Ag localement. Mais une partie des cellules semble stationnaire, elles sont probablement en cours d'interaction avec des CPA leur présentant un Ag spécifique.

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

Les LT CD4⁺ peuvent alors s'activer, produire des cytokines pro-inflammatoires et induire la symptomatologie de l'EAE (**Kawakami and Flügel, 2010**).

II. Réponse immune dans le MA

II.1. Réponse « innée » dans la MA

Bien que l'inflammation n'ait pas été considérée comme étant une caractéristique de la maladie d'Alzheimer, le dépôt de l'amyloïde- β provoque une réponse immunitaire innée et potentiellement pathologique chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les réponses immunitaires innées se concentrent au niveau du dépôt de l'amyloïde- β et de la formation de dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques séniles (l'amyloïde), sont souvent étroitement reliées à des cellules microgliales activées, et entourées d'astrocytes activés ayant d'abondants filaments gliaux connus comme étant des processus ramifiés. De plus, Ces plaques activent également la cascade du complément (Fig. 10).

II.1.1. Le complément

L'activation du complément se produit dans la maladie d'Alzheimer et contribue à causer la réponse inflammatoire locale provoquée par l'amyloïde- β . In vitro, l'amyloïde β fibrillaire et les dégénérescences neurofibrillaires activent de façon directe la voie classique du complément, et en cas d'absence d'anticorps, ils activent la voie alternative du complément. Cela pourrait créer un mécanisme de recrutement de cellules gliales activées dans des plaques contenant des fibres d'amyloïde- β , et entraîner une inflammation locale, un dysfonctionnement de cellules neuronales et enfin, la dégénérescence (**McGeer, 2001**).

Le composant 1q (C1q) du complément se situe dans le cerveau de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, avec la majorité des dépôts de l'amyloïde. Il s'agit d'un hexamère de six sous-unités identiques, de telle sorte que le site C1q de liaison de la chaîne A soit répliqué à des intervalles, six fois sur chaque complexe. Par conséquent, en fixant plusieurs molécules d'amyloïde- β en positions se rapprochant de celles de l'amyloïde- β liées en structure β , ou en stabilisant des oligomères déjà formés d'amyloïde- β , le C1q pourrait faciliter la formation de fibrilles d'amyloïde- β qui produisent la plaque d'amyloïde (**Webster, 1996**), (**McGreal, 2002**). Il a été prouvé que le C1q se fixe à l'amyloïde- β in vitro, et qu'il déclenche la cascade du complément qui comprend la formation du complexe d'attaque membranaire, C5b-C9 (**Hafer-Macko, (2000)**).

Les plaques amyloïdes semblent également capables d'activer le système du complément. Les anaphylatoxines C5a et C3a générées au cours de son activation peuvent attirer et activer la microglie et les macrophages autour des plaques, et la fixation du C3b sur A favoriserait son élimination par phagocytose.

Toutefois, l'activation du complément peut également avoir un effet bénéfique en conduisant à l'absorption de la substance amyloïde- β par les cellules micro gliales.

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

II.1.2. La microglie

Les cellules micro gliales représentent 10% de la totalité des cellules dans le système central nerveux de l'adulte, et sont morphologiquement caractérisées par de petits somas et de processus ramifiés. Ces cellules régulent positivement l'expression des protéines de surface cellulaire (molécules de classe II du CMH, CD11b et les récepteurs scavenger) et produisent des cytokines (facteur de nécrose tumorale (TNF), l'interleukine-6 (IL-6) et de l'IL-1) et des chimiokines (CXC chemokine ligand 8 (CXCL8) et CC-chimiokine ligand 3 (CCL3)). Les cellules microgliales répondent au dépôt de l'amyloïde- β dans la maladie d'Alzheimer, par différents récepteurs de surface cellulaire, et peuvent se différencier en cellules aux propriétés variantes. A titre d'exemple, elles peuvent acquérir des propriétés phagocytaires en exprimant des molécules de récepteur scavenger de surface cellulaire, ou des propriétés neurotoxiques en augmentant la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO). l'amyloïde- β peut stimuler de façon indirecte l'expression de la synthèse inductible du NO par les cellules neuronales et l'apoptose subséquente des cellules neuronales sous la médiation du NO en réponse au TNF sécrété par des cellules microgliales (**Bianca and Rossi, 1999**), (**Ishii et al, 2000**).

❖ Lipo poly saccharide

LPS ainsi que les cellules micro gliales activées par l'amyloïde- β , entraînent la mort des cellules neuronales dans les sections hippocampiques. Cependant, in vivo, il n'y a pas de preuves manifestes affirmant la neurotoxicité des cellules microgliales (**Butovsky and Schwartz, 2005**). Certaines hypothèses stipulent que les symptômes cliniques qui apparaissent dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer sont dus à une augmentation progressive des niveaux de l'amyloïde- β atteignant un seuil qui ne peut plus être contrôlé par la clairance de cellules microgliales endogènes.

Mais il est probable que le dysfonctionnement des cellules microgliales puisse également exercer un rôle pathologique dès les premiers stades de la maladie.

Plusieurs études sur la maladie d'Alzheimer ont démontré que l'activation des cellules microgliales peut entraîner la clairance de l'amyloïde- β (**Nicoll et al, 2003**). Ces études soutiennent qu'on peut aboutir à une solution immunothérapeutique par l'activation des cellules microgliales de façon à éliminer l'amyloïde- β en évitant toute toxicité (**Akiyama and McGeer, 2004**).

La microglie exprime un certain nombre de récepteurs capables de détecter les peptides A β . Ces récepteurs appartiennent à la famille des « Pattern Recognition Receptor » (PRR) déjà évoqués précédemment. Parmi les PRR capables de reconnaître A β sous forme agrégée, on trouve des récepteurs membranaires, les « Toll-like receptor » (TLR) dont TLR4 associé à CD14 et MD2 sur la microglie, TLR2 et l'hétérodimère TLR4/TLR6 en présence de CD36.

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

Les peptides A β se fixent aussi sur le récepteur de type scavenger RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), dont l'expression est augmentée sur les cellules gliales, les neurones et l'endothélium vasculaire dans un environnement oxydant, comme c'est le cas dans la MA. Le récepteur NALP3 est un PRR intracellulaire de la famille des NLRs (NOD-LikeReceptors).

Dans la microglie, les oligomères et les fibrilles d'A β induisent des lésions lysosomales et stimulent NALP3, présent dans le cytosol. La mise en jeu de NALP3 induit l'activation de caspases, la production d'IL1 β et l'apoptose cellulaire. A β pourrait aussi activer la microglie via le récepteur purinergique P2X7.

La diminution de la « régulation » de la microglie par les neurones, du fait de la perte neuronale, concourt aussi à l'activation des cellules microgliales. Parmi ces mécanismes, le signaling induit par la fixation de la fractalkine (CX3CL1) sécrétée par les neurones sur son récepteur microglial (CX3CR1) semble jouer un rôle important. Ainsi, les modèles murins de la maladie dépourvus de récepteur CX3CR1 présentent une altération de l'activation microgliale, qui se traduit par une diminution de leur recrutement autour des plaques et une diminution de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (CCL2 et TNF α). Paradoxalement, la microglie de ces souris possède des propriétés de phagocytose et de production d'IL-1 β augmentées) (**Weiner and Selkoe, 2002**), (**Monsonogo and Weiner, 2003**) .

II.1.3. Les astrocytes

Les astrocytes qui sont recrutés en plaques d'amyloïdes- β peuvent provoquer la neurotoxicité et participer à la clairance de l'amyloïde- β . Dans certaines sections cérébrales des patients de cette maladie, les astrocytes activés, ainsi que les cellules microgliales activées contiennent des fragments d'amyloïde- β . Chez les souris transgéniques APP, les astrocytes étalés sur les sections cérébrales riches en amyloïdes- β réduisent les niveaux globaux d'amyloïdes- β sur ces mêmes sections 44.

Ces dernières semblent aussi être partie prenante du processus neuroinflammatoire car ils expriment aussi des PRR capables de reconnaître les peptides A β , comme TLR2, TLR4 ou RAGE, ainsi que des récepteurs aux facteurs du complément. Ils peuvent aussi sécréter en excès des neurotrophines telle S100 β aussi appelée facteur d'extension des neurites. Ils favoriseraient ainsi la formation de neurites dystrophiques autour des plaques (**Meda and Scarlato, 2001**), (**Bamberger and Landreth, 2001**).

La fonction de la microglie et des phagocytes recrutés dans l'élimination des plaques amyloïdes (Fig.11).

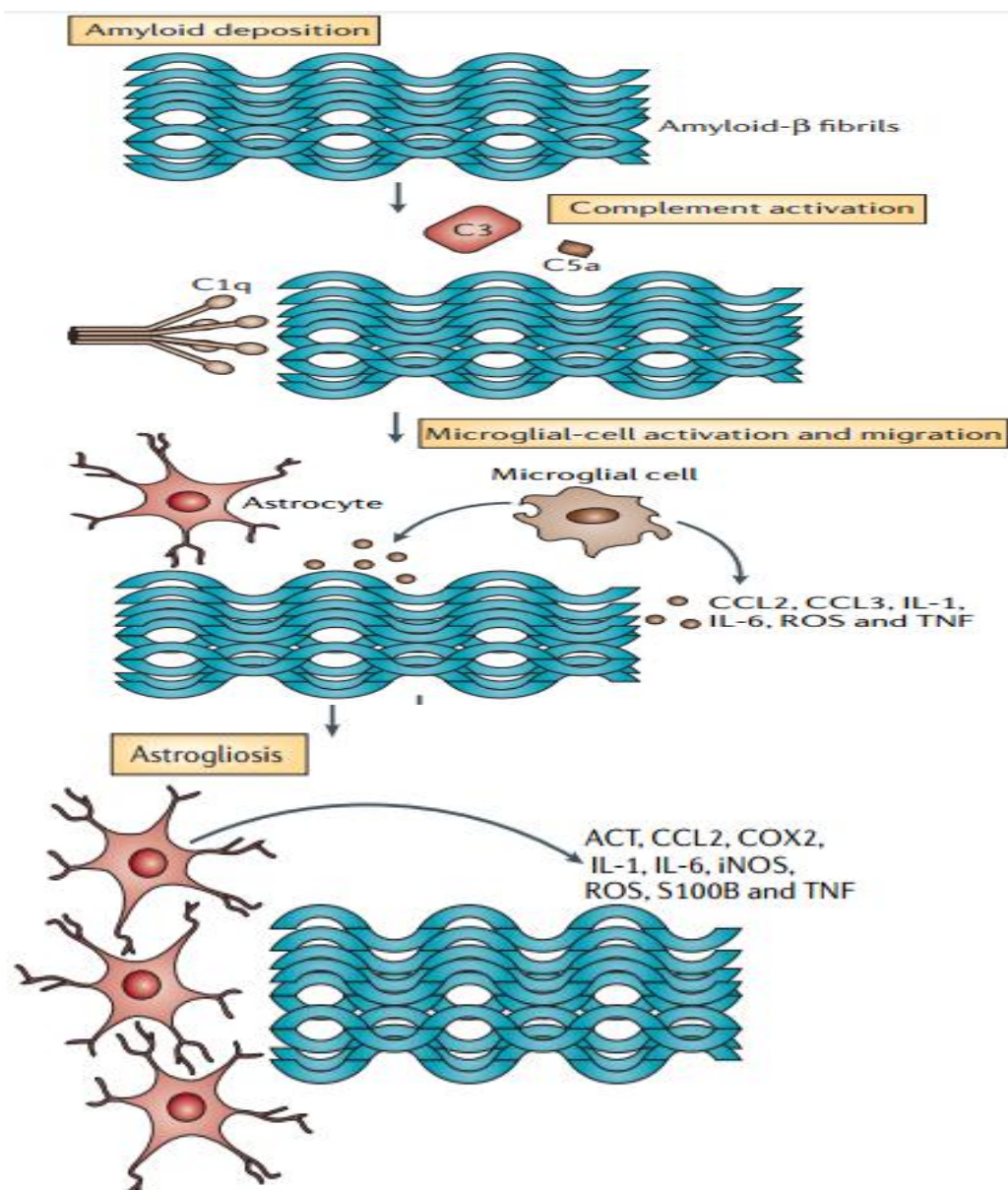


Figure 10 : Les réponses immunitaires innées à l'amyloïde-β. (McGeer, 2001)

II.1.4. Inflammation périphérique dans la MA

La microglie peut être sensible à l'état inflammatoire périphérique de l'organisme et le processus neurodégénératif peut être accéléré en présence d'inflammation systémique.

Les patients atteints de MA semblent être dans un état d'« hyper-inflammation » périphérique comparé à des sujets de même âge : des analyses sur les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMCs) ont montré une tendance de ces cellules à produire un excès d'IL1! ET d'IL-6(Reale et al., 2005) .Des investigations à visée épidémiologique ont documenté un effet protecteur de l'exposition à des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le délai d'apparition de la

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

maladie. Cependant, de manière décevante, les essais cliniques débutés ultérieurement n'ont pas pu montrer d'effet de ces médicaments sur la progression d'une MA déjà établie (Firuzi and Praticò, 2006).

II.2. Réponses immunitaires « adaptatives » dans la MA

II.2.1. Réponses lymphocytaires T

La présence de LT dans le cerveau des patients atteints de MA suggère que le système immunitaire adaptatif n'est pas complètement « aveugle » aux événements physiopathologiques. Ces cellules sont essaimées de manière éparse dans le parenchyme et ne sont probablement que le reflet d'une immunosurveillance accrue, induite par la neuroinflammation intense qui se développe. Il faut tout de même remarquer que le nombre de LT dans le parenchyme semble varier considérablement d'un individu à l'autre. Et selon les patients, leur distribution est inégale : chez certains, ils s'accumulent essentiellement dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal. Les LT ne colocalisent pourtant pas avec les dépôts amyloïdes ou les DNFs. On n'observe pas non plus de corrélation entre le nombre de lymphocytes T et le stade de la maladie (stades de Braak et Braak). Les 2/3 des LT présents dans le parenchyme semblent être CD8+ et 1/3 être CD4+, de phénotype mémoire CD45RO+, n'exprimant ni le marqueur d'activation CD25 ni le marqueur de prolifération Ki67 (Togo et al., 2002). Dans les modèles murins de la maladie une augmentation du recrutement de cellules T a aussi été constatée (Fig.11).

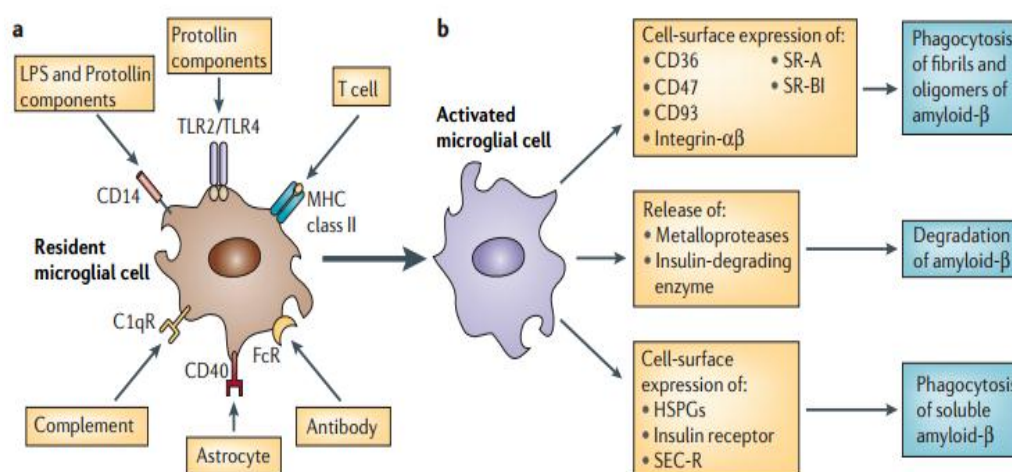


Figure 11 : réponse immunitaire innée et adaptative. (McGeer, 2001)

II.2.2. Réponses humorales

Un certain nombre d'études ont mis en évidence la présence d'Ac « naturels » dirigés contre les formes « amyloïdes » du peptide A β . En effet, le sérum humain semble contenir des Ac qui reconnaissent les structures fibrillaires amyloïdes dans leur ensemble (épitopeconformationnel) que celles-ci soient composées de chaîne légère d'immunoglobuline, de protéines SAA, de préalbumine ou de peptides

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

A β . Ces Ac ne reconnaissent pas les protéines correspondantes dans leur forme native non fibrillaire. Ils semblent capables d'inhiber la formation des fibrilles in vitro et même de les éliminer in vivo dans un modèle expérimental d'amylose AL (à chaînes légères d'Ig). Dans la maladie d'Alzheimer, des autoanticorps naturels anti-A β pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie: on en retrouve fixés sur les plaques amyloïdes.

Afin d'expliquer comment les anticorps réduisent-ils le dépôt amyloïde- β dans le cerveau, on a postulé trois mécanismes. Le premier est que les anticorps exercent un effet direct sur l'amyloïde- β , conduisant à une dissolution des fibrilles amyloïdes ou à une neutralisation d'oligomères amyloïde - β . A l'appui de cela, l'injection directe de l'anticorps dans le cerveau entraîne une diminution de l'amyloïde- β , et seuls les anticorps contre l'extrémité N-Terminale, comme il a été démontré in vitro en présence d'amyloïde- β et d'un anticorps, provoquent cet effet. Le deuxième mécanisme est que l'anticorps spécifique d'amyloïde- β conduit à une phagocytose relayée au Rfc de l'amyloïde- β par les cellules microgliales. Conformément à cela, après l'administration périphérique d'un anticorps spécifique d'amyloïde- β , les cellules micro gliales activées ont été trouvées autour des plaques d'amyloïde- β , et il y a moins de clairance de l'amyloïde- β suivant l'injection de l'anticorps spécifique de l'amyloïde- β chez les animaux dont les fonctions de cellules microgliales sont altérées comparées aux animaux de type sauvage. Le dernier mécanisme appelé l'hypothèse du puits périphériques, postule que l'administration de l'anticorps spécifique de l'amyloïde- β à la circulation, conduit à un afflux net de l'amyloïde- β présent dans le cerveau vers le plasma. A l'appui de cela, les chercheurs ont observé chez les animaux ayant reçu une injection intraveineuse de l'anticorps, une évolution rapide de la cognition et une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amyloïde- β .

Récemment, des auteurs ont mis au point une technique ELISA permettant de quantifier les Ac totaux anti-oligomères d'A β présents dans le sérum humain grâce à un traitement préalable des échantillons à l'acide. Cette étape permet en effet la dissociation des complexes Ag-Ac. Ainsi, il a été mis en évidence que la fraction totale des IgG anti-oligomères était plus importante chez les patients au stade MCI évoluant vers une MA que chez les patients au stade MCI qui restaient cliniquement stables (Monsonego et al., 2001).

III. maladie d'Alzheimer et le système immunitaire

III.1.système immunitaire et âge

Un des points communs des maladies neurodégénératives, dans leurs formes sporadiques, est que leur facteur de risque principal est l'âge. L'âge entraîne par lui-même un déclin des fonctions cognitives mais il altère aussi les fonctions du système immunitaire : c'est l'immunosénescence. les interconnexions importantes qui existaient entre système immunitaire et SNC et l'hypothèse d'une contribution de l'immunosénescence dans l'émergence des maladies neurodégénératives a été proposée. Le vieillissement entraîne une perte de régulation des mécanismes de

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

réparation et de maintien de l'homéostasie tissulaire, aboutissant à une augmentation du stress oxydant, à l'apparition de lésions de l'ADN et à l'accumulation de molécules non dégradées qui deviennent potentiellement toxiques. Au niveau cérébral, l'augmentation des concentrations en calcium et l'augmentation de la toxicité médiée par le glutamate sont notamment des éléments qui contribuent au dysfonctionnement cognitif. En parallèle, l'immunosénescence, en limitant les fonctions de l'immunité adaptative dans la neurogénèse hippocampique, concourt aussi au processus de vieillissement cérébral (**Ron-Harel and Schwartz, 2009**).

D'un point de vue systémique, l'immunosénescence se traduit également par un état d'inflammation chronique à bas bruit que Franceschi et coll ont appelé « inflamm-aging » (**Franceschi et al., 2000**). Cet état semble lié à une augmentation de l'activation des cellules phagocytaires mononucléées concomitante à un déclin de l'immunité adaptative. Les altérations du fonctionnement du système adaptatif semblent en partie liées à la diminution du nombre de cellules avec l'âge. Ainsi le thymus, organe permettant le renouvellement du pool de LT naïfs, s'atrophie avec l'âge. On constate une diminution du répertoire T passant de 10^8 clones chez l'adulte jeune à 10^6 chez le sujet âgé.

Dans la moelle osseuse, le compartiment hématopoïétique diminue et est remplacé par du tissu adipeux : ceci se traduit par une diminution des progéniteurs de la lignée B. En périphérie, on observe une diminution de la diversité du répertoire B et une augmentation du taux d'auto-Ac (**Weksler, 2000**) associés à un risque accru de lymphoprolifération B maligne (**Weksler and Szabo, 2000**). Une modification de l'architecture des organes lymphoïdes secondaires est aussi observée : elle consiste en une diminution de la cellularité lymphocytaire et une diminution de la capacité à répondre à la stimulation par un Ag. Le déclin dans la capacité de réponse des T CD4⁺ naïfs semble plutôt lié à l'âge des cellules elles-mêmes qu'à celui de l'individu. En effet les divisions homéostatiques des cellules naïves seraient délétères pour leur fonctionnalité (**Swain et al., 2005**). La fonction auxiliaire des cellules T CD4⁺ pour le « help » aux cellules B semble aussi diminuée. Par contre, les cellules mémoires semblent peu touchées par les phénomènes d'immunosénescence.

Au cours du vieillissement, on observe également une augmentation du nombre et de l'activité des cellules suppressives périphériques (Tregs et MDSCs). La densité des cellules présentatrices d'Ag dans les tissus diminue avec l'âge. Elles expriment plus faiblement les molécules de CMH-II.

III.2. La maladie d'Alzheimer liée à une déficience du système immunitaire

De nouvelles recherches tendent à montrer que la formation des plaques séniles - les dépôts amyloïdes - dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer serait la conséquence d'une faiblesse de certaines cellules du système immunitaire: les macrophages.

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

La maladie d'Alzheimer détruit progressivement les neurones/cellules nerveuses dans différentes zones du cerveau qui sont le siège de la compréhension, de la mémoire, du jugement, du langage et du comportement. Une des causes principales de cette atteinte serait la formation dans le cerveau de "dépôts amyloïdes", une accumulation anormale de fragments de protéines bêta-amyloïdes. Une étude publiée dans le *Journal of Alzheimer's Disease* (1) vient de montrer que la formation de ces dépôts amyloïdes pourrait être due à une certaine défaillance du système immunitaire (Fiala, 2005).

III.2.1. Des macrophages "incompétents"

Des chercheurs californiens ont ainsi suivi 24 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, en parallèle avec 20 autres sujets sains. Dans le cadre de cette étude, ils avaient analysé le sang des participants afin d'étudier certaines cellules propres au système immunitaire : les macrophages. Comme l'explique le Pr Milan Fiala de l'école de médecine de l'Université de Californie Los Angeles (UCLA): "Les macrophages sont les gardiens du système immunitaire. Ils "nettoient" les déchets présents dans le cerveau mais aussi dans le corps tout entier". Ainsi, les chercheurs ont observé les macrophages présents dans le sang des participants et leur capacité à éliminer les protéines bêta-amyloïdes. Il est apparu que les macrophages des participants sains pouvaient accomplir cette tâche alors que ceux des patients Alzheimer n'en étaient pas capables (Yang, 2004).

IV. Immunothérapie

Les chercheurs ont beaucoup progressé dans la compréhension des mécanismes moléculaires qui amènent au développement de la maladie d'Alzheimer. Il existe plusieurs pistes de recherche permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Voici les approches en cours de développement ayant pour but d'agir sur la formation des lésions cérébrales afin de retarder ou enrayer la maladie :

Agir sur la pathologie liée à la protéine A β (constituant majeur de la lésion cérébrale appelée plaque sénile) :

- en diminuant la production de l'A β , par inhibition des enzymes qui la produisent.
- en augmentant la clairance de l'A β , par activation des enzymes qui la dégradent.
- par immunothérapie passive ou active (vaccin) contre l'A β .
- en étudiant le rôle des formes précoces toxiques de l'A β (appelées oligomères d'A β) dans l'initiation de la maladie (ces formes apparaîtraient bien avant les plaques séniles) et en ciblant ces oligomères d'A β .

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

Agir sur la pathologie liée à la protéine tau (constituant majeur de la lésion cérébrale appelée dégénérescence neurofibrillaire)

- en éliminant la protéine tau anormalement phosphorylée, par inhibition des enzymes qui la phosphorylent et/ou par activation des enzymes qui la déphosphorylent.
- en inhibant l'agrégation de la protéine tau anormale par des molécules neuroprotectrices.

Agir sur la neurodégénérescence :

- en utilisant des différents facteurs neuroprotecteurs (anti-oxydants, anti-inflammatoires, anti-cholestérolémiants, anti-hypertenseurs...)
- en utilisant des facteurs neurotrophiques (ou facteurs de croissance) qui ont des propriétés de stimulation de croissance neuronale.
- en étudiant le rôle des cellules souches pour stopper la mort des cellules et stimuler le fonctionnement des cellules existantes dans le cerveau malade.

IV.1. L'anticorps contre le peptide amyloïde

La piste la plus développée actuellement reste néanmoins celle de l'immunothérapie, utilisée pour éliminer le peptide bêta amyloïde. Cette stratégie consiste à injecter des anticorps hautement spécifiques dirigés contre le peptide (immunothérapie passive) ou à vacciner contre lui (immunothérapie active). La deuxième approche se fonde sur l'injection d'un peptide de structure proche, pour stimuler le système immunitaire et augmenter son efficacité à éliminer les protéines amyloïdes qui s'accumulent dans le cerveau.

IV.1.1. Immunothérapie passive

Le bapineuzumab, premier Ac monoclonal développé dirigé contre A β , a donné des résultats peu probants en phase II. Dans le sous-groupe des patients non porteurs de l'allèle E4 de l'ApoE, une légère amélioration clinique (scores MMSE et ADAS-Cog) a été observée. Les patients traités auraient aussi une atrophie cérébrale moins importante et une fixation du PIB en TEP diminuée comparativement aux sujets contrôles. Mais cette thérapie ne semble pas non plus dénuée d'effets secondaires puisqu'environ 10% des patients ont développé des oedèmes vasogéniques, parfois symptomatiques (**Kerchner and Boxer, 2010**).

Une autre stratégie d'immunothérapie passive est l'injection intraveineuse d'IgIV, un pool d'Ac « naturels » issus de plusieurs milliers de sérums humains, et qui présente l'avantage de contenir des Ac de toute nature dirigée contre toutes les formes d'A β . Les IgIV ont démontré leur capacité d'interaction avec l'oligomérisation et la formation de fibrilles d'A β ainsi que leur potentiel neuroprotecteur. Une étude sur 8 patients présentant un stade modéré de la maladie a montré une amélioration cognitive au bout de 6 mois de traitement. Mais cet effet ne semble pas perdurer à l'arrêt du traitement (**Relkin et al, 2009**).

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

IV.1.2. Immunothérapie active

La cellule B doit être capable de présenter un morceau de l'Ag (épitope T) - qu'elle aura préalablement endocyté et dégradé - associé une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH-II) à un lymphocyte T CD4+ spécifique de l'Ag. C'est uniquement après contact entre ces deux types cellulaires que le lymphocyte B sera capable de proliférer et de se différencier en cellules plasmocytaires sécrétrices d'Ac. Ainsi pour induire une réponse Ac efficace, il faut, sur une même molécule, avoir à la fois un épitope B et un épitope T. Les firmes pharmaceutiques, se fondant sur des études dans les modèles précliniques ont ainsi développé des candidats vaccins à partir d'une molécule « hybride », conjuguant la partie N terminale d'A β (qui contiendrait des épitopes B mais pas d'épitope T) à une séquence protéique n'appartenant pas à A β et contenant un épitope T relatif à un autre Ag (figure 12) (Schenk et al, 1999).

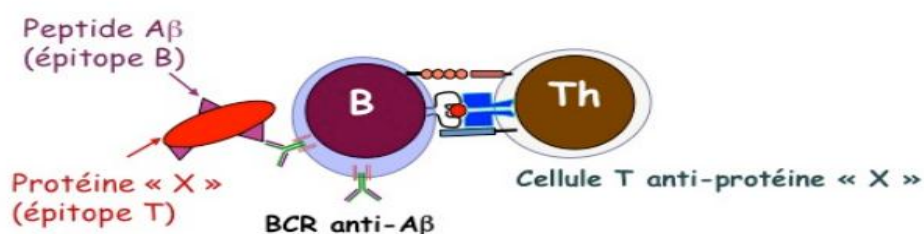


Figure 12 : Nouvelles stratégies d'immunisation active : privilégier la réponse anticorps et éviter l'induction d'une réponse T anti-A β). (Schenk et al, 1999)

IV.2. Immunothérapie anti-Tau

Des chercheurs ont pu montrer comment la protéine Tau, impliquée dans la maladie d'Alzheimer, se propage dans le cerveau des souris. D'un foyer précis, elle atteint les neurones voisins via les synapses avant d'envahir petit à petit le cerveau, à l'instar d'un virus. D'autre part, un vaccin ciblant cette protéine a révélé son efficacité chez des rongeurs.

« Cette progression est tout à fait similaire à ce que l'on constate aux premiers stades de la MA chez les êtres humains » se réjouit Karen Duff, dernière auteure de l'étude.

Si ce processus avait déjà été soupçonné suite à des investigations utilisant l'imagerie à résonance magnétique (IRM), aucune certitude n'avait pu être établie. L'hypothèse s'en trouve donc renforcée par ces travaux supplémentaires

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

Récemment, il a été montré que l'immunisation active, par un peptide phospho-Tau, d'une souris transgénique pour la protéine Tau humaine mutée (souris Tg JNPL3 P301L) pouvait réduire la quantité de formes agrégées de Tau dans le cerveau et améliorer les fonctions cognitives (Troquier et al., 2012), (Asuni et al., 2007). Il semble difficile de concevoir que des Ac puissent éliminer une protéine qui s'accumule à l'intérieur des cellules.

Cependant, l'expansion de la pathologie Tau pourrait passer par une phase extracellulaire, comme le suggèrent à la fois des études in vitro (Frost et al., 2009) et in vivo (Clavaguera et al., 2009). Ce constat pourrait justifier l'intérêt de cette approche nouvelle qui semble prometteuse.

IV.3. Immunothérapie par stimulation du système immunitaire inné

L'idée est ici d'influer sur les fonctions de la microglie et des macrophages pour faciliter l'élimination des plaques et des DNFs. En effet, si la microglie résidente paraît perdre ses capacités de phagocytose d'A β au cours de l'évolution de la pathologie, les macrophages périphériques infiltrants semblent être plus efficaces pour éliminer les plaques (Jucker and Heppner, 2008). Un certain nombre d'approches ciblent donc cette population et cherchent à faciliter l'entrée des précurseurs périphériques de phagocytes mononucléés dans le SNC (stimulation avec du CpG, blocage de la voie de signalisation du TGF β (cytokine inhibant leur entrée en conditions physiologiques) (Town et al., 2008), transfert de cellules monocytaires manipulées in vitro (transfectées pour la neprilysine, enzyme dégradant l'A β) (Lebson et al., 2010). Une autre approche vise à modifier le phénotype de la microglie : l'effet bénéfique observé sur la pathologie amyloïde et les troubles cognitifs de l'acétate de glatiramère, copolymère utilisé dans la sclérose en plaques pour ses propriétés immunomodulatrices, serait dû à son action directe sur la microglie, lui donnant un phénotype de « cellules dendritiques like » (expression de CD11c) capables de sécréter de l'IGF1 et d'induire la neurogénèse (Butovsky et al., 2006).

L'ensemble de ces approches immunothérapeutiques est intéressant car elles présentent l'avantage de pouvoir être combinées. Beaucoup de paramètres sont encore à explorer et à prendre en compte si l'on veut optimiser l'approche vaccinale dans la MA. Il s'agit en premier lieu de comprendre le comportement du système immunitaire au cours de la physiopathologie de la maladie : réagit-il face à l'apparition des lésions ? Contribue-t-il à la neurodégénérescence ? Exerce-t-il un effet neuroprotecteur ? ou n'a-t-il aucun effet ? Avant d'étudier les données de la littérature sur le sujet, il convient de rappeler les relations physiologiques qui existent entre le système immunitaire et le système nerveux central.

IV.4. Le rôle des cellules T dans l'immunothérapie

Bien qu'il n'y ait pas de réponse claire de la cellule T dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'immunothérapie de cette maladie (Tableau 3), s'intéresse de très près à la compréhension des réponses des cellules T et de l'immunité adaptative.

Chapitre II : L'effet d'Alzheimer sur système immunitaire

Tableau 03 : Le rôle des cellules T dans l'immunothérapie de la maladie d'Alzheimer :

L'antigène	Le modèle	La découverte
Amyloïde β 1-42(AN1792) avec un adjuvant comprenant une cellule TH1 (QS21)	Humains.	-Les anticorps spécifiques à l'amyloïde β libèrent l'Amyloïde β . -L'induction de la réaction des cellules TH1 provoque dans 6% des cas, une méningo-encéphalite.
Amyloïde β 1-42 (immunisation par voie nasale)	Souris transgéniques APP(V717F).	-Les anticorps spécifiques à l'amyloïde β libèrent l'Amyloïde β . -L'induction de la réaction des cellules TH2 et TH3 n'a pas provoqué d'encéphalite.
Amyloïde β 10-25 avec CFA	Souris doublement transgéniques APP et IFNg.	-Aucune induction d'anticorps spécifiques à l'amyloïde β . -La réaction de la cellule TH1 β libère l'Amyloïde β .
MOG et PLP avec CFA	Souris transgéniques APP, au I μ désactivé (cellule B déficiente).	-Aucune induction d'anticorps spécifiques à l'amyloïde β . -L'induction de l'EAE par la réaction de la cellule TH1. -L'activation des cellules microgliales libère l'Amyloïde β .
L'acétate de glatiramère avec Portollin(immunisation par voie nasale)	Souris transgéniques APP.	-Aucune induction d'anticorps spécifiques à l'amyloïde β . -L'induction des réactions des cellules TH1 et TH2 n'a pas provoqué l'EAE. -L'activation des cellules microgliales.

Conclusion

La pathogénie de la MA est encore imparfaitement connue. Le métabolisme de la protéine amyloïde est mieux cerné grâce à l'étude des formes héréditaires. Dans les formes sporadiques à début tardif, la fibrillotransformation de la protéine amyloïde, et l'apparition de DNF paraissent des événements pivots. La communauté scientifique s'accorde toute fois qu'il s'agit de faits secondaires à des phénomènes encore mal élucidés parmi lesquels le rôle du stress oxydatif semble prépondérant. Le diagnostic de MA surtout au stade pré-démence de la maladie reste difficile et est sujet à erreur.

Abstract

Alzheimer's disease is the most common dementia . It is due to a loss of neurons in different brain regions . This disease affects men and women equally, but its frequency increases with age , especially after 60 years.

The brain innate immune system is mainly composed of microglial cells. Microglia are activated in response to an immune or inflammatory stimuli or a trauma, and then produce pro- and anti-inflammatory factors. These factors drive the innate immune response and can modulate neuronal activity and in fine, learning and memory.

Recently, microglia have been shown to play a key role during brain development. Via their phagocytic activity, microglial cells can participate to neuronal networks maturation. Although brain innate immune system defends brain tissue from aggression, chronic activation of microglia can also be deleterious. In the adult brain, chronic production of inflammatory cytokines can contribute to the pathogenesis of neurodegenerative diseases.

keywords: Alzheimer, immune system, brain cell.

Résumé

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des démences. Elle est due à une perte de neurones dans différentes régions du cerveau. Cette maladie touche les hommes et les femmes de manière égale, mais sa fréquence augmente avec l'âge, particulièrement après 60 ans.

Le système de l'immunité innée cérébrale (SIIC) est principalement composé des cellules microgliales. En réponse à des stimuli immuns, inflammatoires ou un trauma neurologique, la microglie s'active et produit des facteurs pro et anti-inflammatoires qui d'une part coordonnent la réponse de l'immunité innée cérébrale et d'autre part modulent l'activité neuronale et le comportement.

Plus récemment, ces cellules se sont révélées être un acteur principal dans le développement cérébral. Ainsi, par leurs activités de phagocytose, elles participent à la maturation des réseaux neuronaux. .

ملخص:

يرجع مرض الزهايمر الذي يعتبر أكثر الأمراض الجنونية انتشاراً، إلى تلف الخلايا العصبية في مناطق مختلفة من

الدماغ. يصيب هذا المرض النساء والرجال على حد سواء، لكن معدله يرتفع مع التقدم في السن، وخاصة بعد بلوغ

الستينات.

يتكون نظام المناعة الفطرية الدماغية أساساً من خلايا دبقية صغيرة. واستجابةً لمحفزات مناعية أو التهابية،

أو لصدمة عصبية، فإنّ هذه الخلايا تنشط و تنتج عوامل مؤيدة ومضادة للالتهاب. تعمل هذه الأخيرة من جهة، على

تنسيق استجابة المناعة الفطرية الدماغية، و من جهة أخرى على تعديل نشاط الخلايا العصبية، وفي وقت لاحق، على

تعديل السلوك.

لقد تبين مؤخراً أنّ الخلايا العبقية تقوم بدور محوري في نمو الدماغ، فهي تساهم في نضج الشبكات العصبية

من خلال أنشطتها البلعمية. وإنّ كان تفعيل نظام المناعة الفطرية الدماغية يسمح بحماية النسيج الدماغى من مختلف

الاعتداءات، فإنّ لتفعيلها المطول آثاراً سلبية ؛ ذلك أن إنتاج السيستوكينات الالتهابية في الدماغ البالغ بشكل مستمر

يساهم في تطوير أمراض عصبية.

كلمات مفتاحية: مرض الزهايمر، نظام المناعة، الخلايا العصبية.

