



**HAL**  
open science

# Facteurs génétiques et stress oxydatif impliqués dans la maladie d'Alzheimer

Delphine Tetu

► **To cite this version:**

Delphine Tetu. Facteurs génétiques et stress oxydatif impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Sciences pharmaceutiques. 2005. dumas-01652610

**HAL Id: dumas-01652610**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01652610>**

Submitted on 30 Nov 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2005

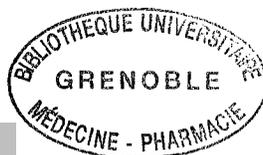
N° 7032

**FACTEURS GENETIQUES ET STRESS**  
**OXYDATIF IMPLIQUES DANS LA**  
**MALADIE D'ALZHEIMER**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN  
PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

Delphine Tetu

[Données à caractère personnel]



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE\*

Le 30 septembre 2005

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Anne-Marie Roussel

Membres :

Mme Isabelle Hininger

Mme Bénédicte Libert

*\*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice-Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BENOIT-GUYOD</b>	Jean-Louis	(Emérite)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------



## MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotech.
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
<b>CARON</b>	Cécile	Biologie Moléculaire
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique
<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Economie
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Biochimie
<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Chimie Bioorganique
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Pharmacognosie
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Virologie
<b>FAURE</b>	Patrice	Chimie Analytique
<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Biochimie
<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
<b>GEZE</b>	Annabelle	Immunologie
<b>GERMI</b>	Raphaële	Pharmacotechnie Galénique
<b>GILLY</b>	Catherine	Bactériologie
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Chimie thérapeutique
<b>GROSSET</b>	Catherine	Physiologie-Pharmacologie
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Chimie Analytique
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biologie cellulaire et génétique
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Biochimie
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Botanique-Cryptogamie
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Thérapeutique
<b>PINEL</b>	Claudine	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
<b>RAVEL</b>	Anne	Parasitologie
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<b>RICHARD</b>	Jean-Michel	Chimie Analytique
<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie- Pharmacologie
<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech.
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Biochimie
<b>VILLEMAM</b>	Danielle	Chimie Bio-Inorganique
<b>VILLET</b>	Annick	Mathématiques / Informatique
		Chimie Analytique

### PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

## ■ TABLE DES MATIERES

■ Liste des tableaux et figures.....	5
■ Remerciements et avant-propos.....	6
■ Introduction.....	7
■ Chapitre 1 : Les signes cliniques et les diagnostics de la maladie d'Alzheimer.....	9
1.1 Signes cliniques et évolution de la maladie d'Alzheimer.....	10
1.2 Le diagnostic neuropathologique.....	12
1.3 Le diagnostic clinique.....	15
1.3.1 Affirmer la démence.....	15
1.3.2 Eliminer une cause potentiellement curable.....	17
1.3.3 Différencier la maladie d'Alzheimer des autres démences.....	19
1.4 Le diagnostic génétique.....	21
1.5 Le diagnostic biochimique.....	23
1.6 Le diagnostic biologique.....	26
■ Chapitre 2 : les facteurs génétiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer.....	27
2.1 Gène de l'apolipoprotéine E et maladie d'Alzheimer.....	29
2.1.1 Rôles de l'ApoE au niveau du SNC.....	30
2.1.2 Incidence du génotype.....	31
2.1.3 Polymorphisme du gène de l'ApoE et $\alpha$ -2 macroglobuline.....	34
2.2 Les gènes des présénilines 1 et 2.....	36
2.2.1 Les mutations des présénilines.....	39
2.2.2 Conséquences des mutations des présénilines 1 et 2.....	40
2.3 Le gène de l'APP.....	43
2.3.1 Rôle normal de l'APP.....	43
2.3.2 De la mutation de l'APP à la mort neuronale.....	43
2.3.3 Mutations et incidences.....	46
2.3.4 Effets toxiques de la $\beta$ A.....	50
2.4 Dysrégulation du calcium et production de radicaux libres.....	52
2.5 Résumé des facteurs génétiques et de leurs conséquences.....	55
■ Chapitre 3 : Stress oxydatif et maladie d'Alzheimer.....	58
3.1 La substance $\beta$ -amyloïde productrice de radicaux libres.....	59
3.2 Implication des radicaux libres dans le métabolisme de l'APP.....	60
3.2.1 L'APP fixe le cuivre (II) qu'il réduit en cuivre (I).....	60
3.2.2 Réaction avec le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$ .....	61
3.2.3 Rôle de la superoxyde dismutase Cu-Zn.....	63
■ Conclusion.....	66
■ Bibliographie.....	68
■ Serment des apothicaires.....	72

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

**Figure 1 :** Les différentes étapes du diagnostic de la maladie d'Alzheimer

**Figure 2 :** Quantification de la protéine  $\beta$ A dans des échantillons cérébraux

**Figure 3 :** Analyse des protéines Tau pathologiques (55, 64 et 69)

**Figure 4 :** Répartition des formes génétiques et sporadiques de la maladie d'Alzheimer

**Figure 5 :** Facteurs de susceptibilité des formes sporadiques

**Figure 6 :** Facteurs de susceptibilité des formes héréditaires

**Figure 7 :** Structure transmembranaire de la préséniline 1 avec indication des sites de mutation

**Figure 8 :** Effets des mutations des présénilines

**Figure 9 :** de la mutation de l'APP à la mort neuronale

**Figure 10 :** Action des sécrétases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sur la protéine  $\beta$ APP

**Figure 11 :** Dysrégulation du calcium et production des radicaux libres de l'oxygène

**Figure 12 :** Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

**Figure 13 :** Formation du radical hydroxyle à partir de l'APP et du cuivre (II)

**Figure 14 :** Immunomarquage avec des anticorps anti SODZn-Cu (A et B) et antiHO-1 (C et D) chez des souris âgées transgéniques (A et C) et normales (B et D)

**Tableau I :** Proportions de chaque isoforme de l'ApoE dans la population européenne

**Tableau II :** Pourcentage des différents génotypes chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à une population témoin

**Tableau III :** Transmission de la maladie d'Alzheimer

**Tableau IV :** Fréquence génotypique des différents allèles à risque

**Tableau V :** Exemples de mutations de PS1

**Tableau VI :** Exemples de mutations du gène de l'APP et de leurs effets

## ■ REMERCIEMENTS ET AVANT-PROPOS

Ma Famille, mes amis et mes proches savent combien l'élaboration de cette thèse a été une épreuve longue et laborieuse. Régulièrement suspendue soit involontairement en raison de multiples défaillances informatiques, soit volontairement pour donner la priorité à mon évolution personnelle, elle a été difficile à finaliser.

C'est pourquoi j'aimerais remercier mes parents et mon frère pour leur soutien de tous les instants, Dominique Gueguen pour sa collaboration morale et matérielle, Jean-François, Yo, Louise, Bénédicte pour leur aide à ma remotivation, le Professeur Luc Rochette pour le choix de mon sujet, Le Professeur Anne-Marie Roussel pour sa collaboration et puis bien sûr toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la rédaction de cette thèse.

Merci à tous

Merci pour tout

## ■ INTRODUCTION

### **Ou première approche de la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer représente un problème majeur de santé publique de par sa prévalence importante dans la population âgée, de par la sévérité de son tableau clinique et de par l'absence de traitement curatif. Cette affection neuro-dégénérative se caractérise par la présence de plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire. C'est l'association de ces deux types de lésions qui caractérise la maladie d'Alzheimer car chacune d'entre elle peut être retrouvée dans d'autres pathologies. La protéine  $\beta$ amyloïde et la protéine tau en sont les constituants principaux. La première précipite dans le cœur des plaques séniles, les parois vasculaires et les dépôts diffus ; la seconde, sous forme hyperphosphorylée, entraîne la dépolymérisation des microtubules axonaux.

Cette maladie a un déterminisme génétique très hétérogène. Les cas les plus fréquents sont des formes sporadiques tardives pour lesquelles des facteurs de risque comme la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E ont été déterminés. Dans les cas les plus rares à début précoce et à transmission autosomique dominante, trois gènes ont été déterminés : l'un codant pour le précurseur de la protéine  $\beta$ amyloïde, les deux autres codant pour des protéines, les présénilines 1 et 2.

Une fois les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire installées, les protéines  $\beta$ amyloïde et Tau qui les constituent vont produire des radicaux libres oxygénés qui vont générer des dommages cérébraux et induire la mort neuronale.

## ■ CHAPITRE 1 :

# Les signes cliniques et les diagnostics de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par des troubles de la mémoire, puis du langage, de la reconnaissance puis des activités gestuelles. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, on portera un diagnostic de « **maladie d'Alzheimer possible** », puis de « **maladie d'Alzheimer probable** » en fonction de critères cliniques très spécifiques. Le diagnostic de « **maladie d'Alzheimer certaine** » ne peut être fait qu'après examen neuropathologique *post-mortem* du cerveau (I-1) et l'observation de dépôts de substance amyloïde et de neurones en dégénérescence neurofibrillaire en abondance dans les régions hippocampiques et corticales associatives (cortex préfrontal temporal supérieur, pariétal). Cet examen montre qu'il y a environ 15% d'erreurs de diagnostic clinique dans les meilleurs centres hospitalo-universitaires.

Actuellement, les efforts de la recherche se portent avant tout sur l'élaboration d'un diagnostic précoce et d'une thérapeutique spécifique.

## 1.1 Signes cliniques et évolution de la maladie d'Alzheimer

Les signes cliniques présentent une grande hétérogénéité inter- et intra-individuelle. Ils regroupent troubles cognitifs, du comportement et de l'humeur (1-9).

Il existe des signes d'appel :

- Pertes fréquentes de la mémoire récente : c'est le signe d'appel le plus précoce et le plus fréquent.
- Difficulté pour la réalisation des activités quotidiennes (courses, repas...)
- Difficultés de langage, recherche des mots simples.
- Désorientation temporelle et spatiale, souvent précoce.
- Pertes de jugement et de capacité à prendre des décisions.
- Difficultés pour les raisonnements abstraits, le calcul, l'intégration de nouvelles connaissances. Rangement d'objets à des endroits incongrus puis oubli.
- Difficultés de reconnaissance d'autrui, en particulier des personnes proches.
- Variation du comportement (agitation, dérèglement du sommeil) et d'humeur très rapide avec agressivité, voire violence, surtout verbale. Les troubles affectifs, comme le désintéressement pour ses

proches, et comportementaux sont très souvent associés à une dépression.

- Modification de la personnalité avec apathie<sup>1</sup>, irritabilité, égocentrisme.
- Pertes d'initiatives et de motivation, passivité.

<sup>1</sup>**Apathie** : absence ou baisse de l'**affectivité** avec indifférence, absence de réaction aux stimulations psychiques et inertie physique.

Ces signes entraînent des difficultés relationnelles avec l'entourage et perturbent la vie sociale d'autant plus que s'y ajoutent un déni de la maladie et une anosognosie<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>**Anosognosie** : méconnaissance totale ou partielle des troubles par la personne atteinte.

Une fois déclarée, la maladie évolue en différents stades :

- **Premier stade, forme légère** : langage conservé mais perte de la mémoire des faits et gestes très récents. Troubles de l'attention. Les patients peuvent être aphasiques<sup>3</sup> et/ou apraxiques<sup>4</sup> et/ou agnosiques<sup>5</sup>. Tous les signes apparaissent en deux à quatre ans, dans un ordre variable selon les patients.

<sup>3</sup> **Aphasie** : Trouble du **langage** comportant une perturbation soit de la compréhension, soit de l'expression, soit des deux.

<sup>4</sup> **Apraxie** : Incapacité à effectuer un **mouvement volontaire**, malgré les fonctions motrices intactes.

<sup>5</sup> **Agnosie** : Incapacité à reconnaître des **objets**, malgré des fonctions sensorielles intactes.

- **Deuxième stade, forme modérée** : phase d'état avec une démence massive et des troubles psychotiques associés.
- **Dernier stade, forme sévère** : les signes s'aggravent, la dépendance augmente.

## 1.2 Le diagnostic neuropathologique

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine n'est établi que lorsqu'on a démontré la présence de deux types de lésions en grande quantité :

- **les plaques séniles** qui se colorent avec la thioflavine et le rouge Congo
- **La dégénérescence neurofibrillaire** que l'on peut visualiser avec des anticorps anti-protéine Tau pathologique (I-4).

Cette association est caractéristique de la maladie (I-2) et en particulier la hiérarchisation de l'invasion de la dégénérescence neurofibrillaire : région hippocampique puis cortex temporal, puis ensemble du cortex et nombreux noyaux corticaux.

La dégénérescence neurofibrillaire est systématiquement présente dans la région hippocampique des personnes âgées de plus de 75 ans. Le processus dégénératif de la maladie se développe d'abord silencieusement, définissant

une phase infraclinique qui peut durer plusieurs dizaines d'années car la dégénérescence neuronale est d'abord compensée par les neurones encore fonctionnels. Quand la compensation sera insuffisante, les premiers signes cliniques apparaîtront. A ce stade, les lésions cérébrales seront déjà nombreuses, le diagnostic précoce est théoriquement possible. Les atteintes des régions corticales associatives permettront ensuite de diagnostiquer la maladie possible puis probable. Au dernier stade de la maladie, le processus dégénératif a gagné la totalité des régions cérébrales et quelques régions sous-corticales.

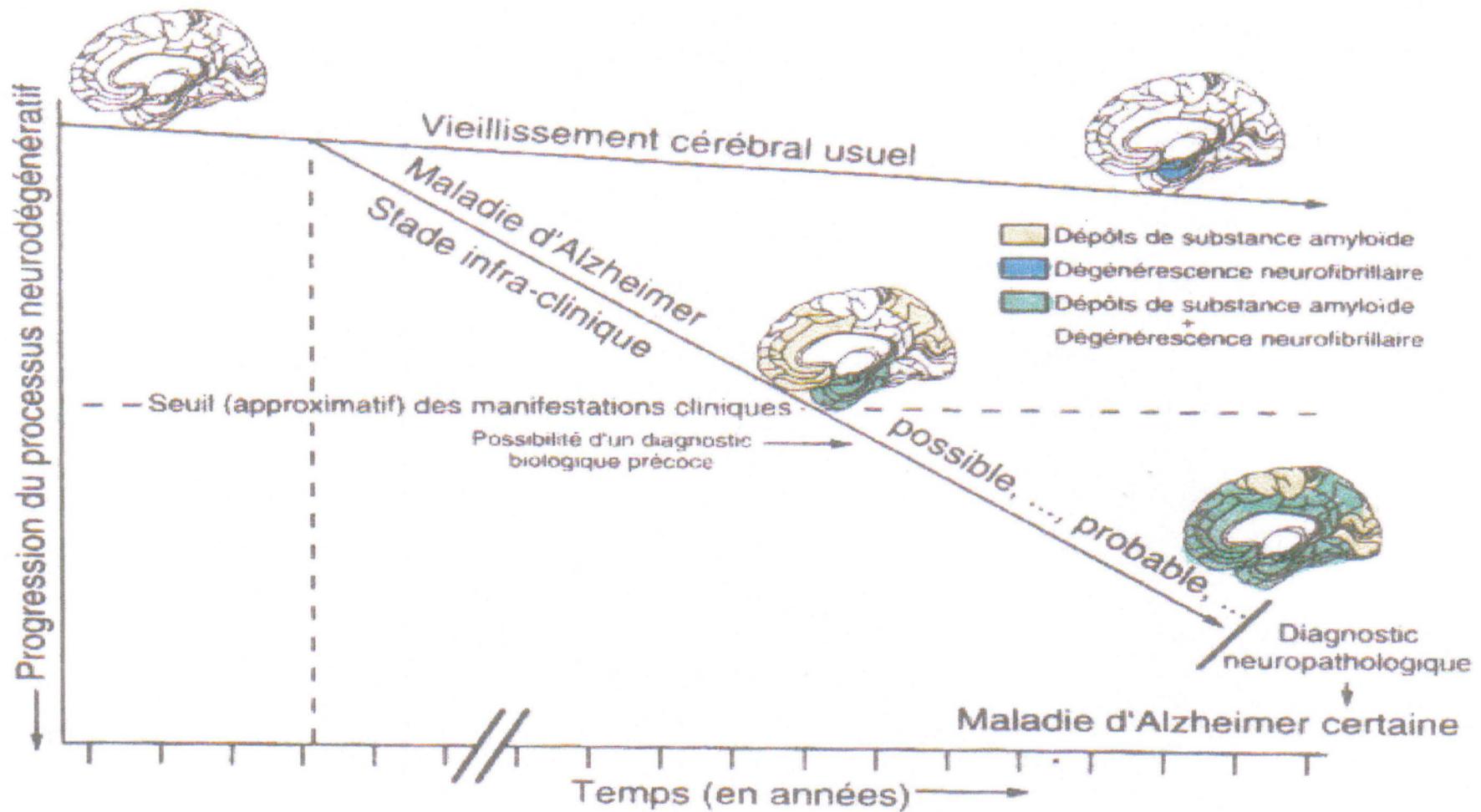


Figure 1 : Les différentes étapes du diagnostic de la maladie d'Alzheimer

### 1.3 Le diagnostic clinique

Il se réalise en l'absence de marqueurs biologiques de la maladie et se fait du vivant du patient. Il consiste à rechercher **l'histoire de la maladie** :

- interrogation de l'entourage
- exploration neuropsychologique et comportementale

Les **troubles de la mémoire** (I-3) sont les premiers symptômes et leur association progressive à **d'autres troubles** (langage, gestuelle, reconnaissance) font penser au diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Des erreurs de diagnostics sont dues à d'autres pathologies neurodégénératives (démence fronto-temporale ou démence avec corps de Léwy par exemple). De plus, la pathologie vasculaire se surajoute fréquemment aux maladies neurodégénératives.

Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer comporte donc trois étapes (I-5).

#### 1.3.1 Affirmer la démence

Cette étape est délicate au stade préliminaire de la maladie, lorsque le tableau clinique se résume à des troubles mnésiques relativement isolés ou se présente sous la forme d'un état dépressif. Il faut alors s'aider de tests neuropsychologiques pour différencier un oubli bénin d'une démence

débutante ou d'une dépression. Un tel examen est essentiel, le patient doit être convaincu de sa nécessité. Le bilan neuropsychologique dure une heure trente à deux heures, et le patient doit porter ses lunettes et appareils auditifs habituels. Les tests visent à évaluer les différentes fonctions cognitives.

Parmi les plus utilisés pour l'exploration de la mémoire, le **test de Grober et Buschke** permet de s'assurer que le patient a bien enregistré les mots qu'on lui demande de retenir, et de faciliter la récupération de l'information après un certain délai en fournissant des indices de rappel.

La mémoire visuelle est étudiée par l'**épreuve de rétention visuelle de Benton** : le patient doit se souvenir de figures géométriques simples qui lui ont été présentées et les reproduire.

Les tests ne se bornent pas à évaluer les fonctions mnésiques : ils portent également sur le langage, les praxies (gestes élémentaires), la pensée abstraite. Un petit test couramment utilisé au cabinet médical, le **Mini Mental Status Test de Folstein (MMS)**, réalisable en une dizaine de minutes, évalue de façon globale les fonctions cognitives (mémoire, orientation, langage, praxies).

Les résultats obtenus à ces différents tests sont très variables en fonction du contexte (émotivité, refus), de l'âge et du niveau socio-culturel du sujet. Un score normal ne permet donc pas d'éliminer le diagnostic de démence.

### 1.3.2 Éliminer une cause potentiellement curable

Un certain nombre de pathologies peuvent entraîner une symptomatologie proche de la démence. Il importe donc d'établir un bilan comportant, outre l'examen clinique, différents examens biologiques et radiologiques, afin d'éliminer toutes les causes possibles d'états mimant la démence et qui, parfois, sont réversibles sous l'effet d'un traitement approprié.

**Causes médicamenteuses :** beaucoup de médicaments, en particulier les psychotropes, mais aussi les médicaments de certaines affections neurologiques (antiparkinsonniens), entraînent parfois, notamment chez le sujet âgé, des troubles confusionnels pouvant se confondre avec une démence. L'amélioration clinique à l'arrêt du médicament permet d'affirmer le rôle de ce dernier.

**Causes métaboliques :** certaines insuffisances endocriniennes, comme l'hypothyroïdie ou l'hypocalcémie, doivent être recherchées systématiquement grâce à un bilan biologique classique.

**Causes neurochirurgicales :** le tableau clinique de l'hydrocéphalie à pression normale associe des troubles de la marche, une incontinence urinaire et une détérioration intellectuelle. L'amélioration des symptômes dans les heures ou les jours qui suivent une ponction lombaire de liquide céphalorachidien plaide en faveur du diagnostic.

L'hématome sous-dural chronique ou les tumeurs cérébrales peuvent avoir un tableau clinique qui évoque une démence. Le scanner ou l'imagerie par résonance magnétique permet d'étudier la morphologie du cerveau et de déceler ces lésions.

**Causes toxiques :** l'intoxication éthylique chronique est responsable d'une maladie relativement rare de nos jours, le syndrome de Korsakoff (trouble de la mémoire portant sur des faits récents et de fabulations, souvent en liaison avec des troubles de la personnalité et du comportement). L'intoxication chronique au monoxyde de carbone contenu dans le gaz carbonique provoque des troubles du comportement, mais sans détérioration intellectuelle globale. De nombreuses autres substances toxiques sont responsables d'une confusion chronique : aluminium, arsenic, bismuth, lithium, manganèse, mercure, plomb...

### 1.3.3 Différencier la maladie d'Alzheimer des autres démences

Après avoir affirmé la démence et écarté les causes potentiellement curables, encore faut-il rapporter la pathologie au cadre de la maladie d'Alzheimer. Cette dernière étape demeure difficile en raison de l'absence de marqueurs spécifiques. Elle consiste à éliminer par l'interrogatoire, l'examen clinique et divers examens complémentaires, les démences vasculaires puis les autres démences dégénératives.

Les **démences vasculaires** résultent d'un défaut d'irrigation de certaines zones du cerveau suite à un infarctus, à des hémorragies cérébrales multiples ou à des lésions diffuses et de petite taille. Les facteurs de risque sont ceux de l'athérosclérose. L'évolution se déroule par paliers, contrairement au déclin lent et progressif de l'Alzheimer.

La **maladie de Pick** et les **démences fronto-temporales** se traduisent par des troubles majeurs du comportement et de la personnalité (levée d'inhibition, délire, perte des convenances sociales, conduites stéréotypées, impulsivité, boulimie...). Ces troubles liés à une atteinte de la zone frontale du cerveau, sont souvent précoces alors que les troubles mnésiques sont discrets à ce stade. En revanche, les troubles de l'humeur et du langage sont fréquents. L'orientation dans l'espace et les praxies restent intactes. Le

diagnostic de maladie de Pick repose sur des lésions cellulaires spécifiques alors que les démences fronto-temporales correspondent à une atrophie du lobe frontal sans signe histologique distinctif.

La **chorée de Huntington** est une affection neurodégénérative d'origine génétique. Elle se caractérise par l'apparition de mouvements anormaux involontaires et par une détérioration intellectuelle. Le langage est peu atteint. L'aggravation est progressive et les troubles sont ressentis de façon très douloureuse par les patients.

La **maladie de Steele-Richardson ou paralysie supra nucléaire progressive** comporte des troubles cognitifs et une atteinte de la voie extrapyramidale, entraînant une diminution de la rapidité et de l'agilité des gestes. Il s'y associe une atteinte de la motricité oculaire responsable d'une paralysie dans la verticalité du regard.

La **maladie de Parkinson** s'accompagne parfois, en cours d'évolution, d'une démence sous-corticale relativement facile à identifier du fait que la pathologie principale est déjà reconnue et traitée. Les troubles sont dominés par un grand ralentissement intellectuel, mais la mémoire immédiate et la mémoire à long terme sont longtemps préservées.

La **maladie à corps de Léwy**, associe des éléments démentiels à des troubles neurologiques comparables à ceux que l'on observe dans la maladie de Parkinson (syndrome extrapyramidal) : mouvements involontaires, difficulté de décontraction musculaire, diminution de la spontanéité, de la rapidité et de l'agilité des gestes. S'y ajoutent parfois des phénomènes hallucinatoires caractéristiques par la richesse de leur expression (le patient ne décrit pas une vision vague, mais des éléments très précis). Une autre spécificité de cette pathologie est la sensibilité aux médicaments neuroleptiques, utilisés pour traiter les états délirants ou hallucinatoires : même à faible dose, ils sont très mal supportés.

#### 1.4 Le diagnostic génétique

Le diagnostic génétique est rendu possible grâce à la découverte des mutations engendrant des formes familiales à transmission autosomique dominante à début précoce (vers 55 ans). Comme nous le verrons plus loin, ces mutations modifient le catabolisme de l'amyloid protein precursor (APP) (I-6) en favorisant deux facteurs qui agissent sur l'agrégation de la protéine  $\beta$ amyloïde : la longueur (42 acides aminés plutôt que 40) et la quantité. Les gènes mutés recherchés sont :

- Le **gène du précurseur de la protéine amyloïde** : on a relevé une vingtaine de familles porteuses du gène défectueux → ce type de mutation est relativement rare.
- Le **gène des présénilines 1** : défectueux dans un tiers des cas de formes familiales (I-7).
- Le **gène des présénilines 2** : la mutation n'a été décelée que dans deux familles à début tardif (I-7).

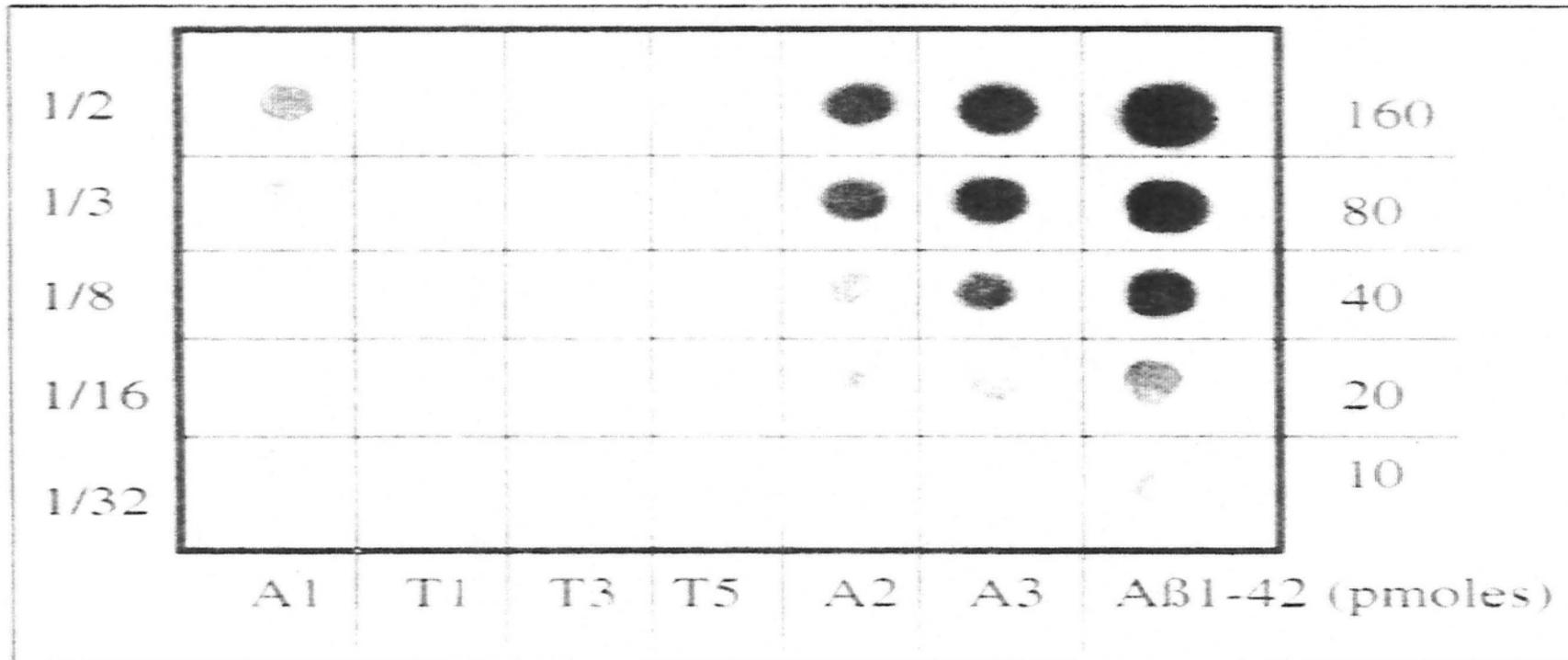
La moitié des formes familiales n'a pas encore d'explication moléculaire et le ou les gènes impliqués ne sont pas encore découverts. De plus, ces formes familiales sont rares : il y aurait 1000 cas en France, soit 0.3% de l'ensemble des cas.

Nous verrons qu'un autre gène joue également un rôle dans le développement de maladie d'Alzheimer : il s'agit du **gène de l'apolipoprotéineE** (I-8). Les mutations n'étant pas spécifiques de la maladie, la recherche de celles-ci peut aider au diagnostic mais n'a aucune valeur prédictive.

## 1.5 Le diagnostic biochimique

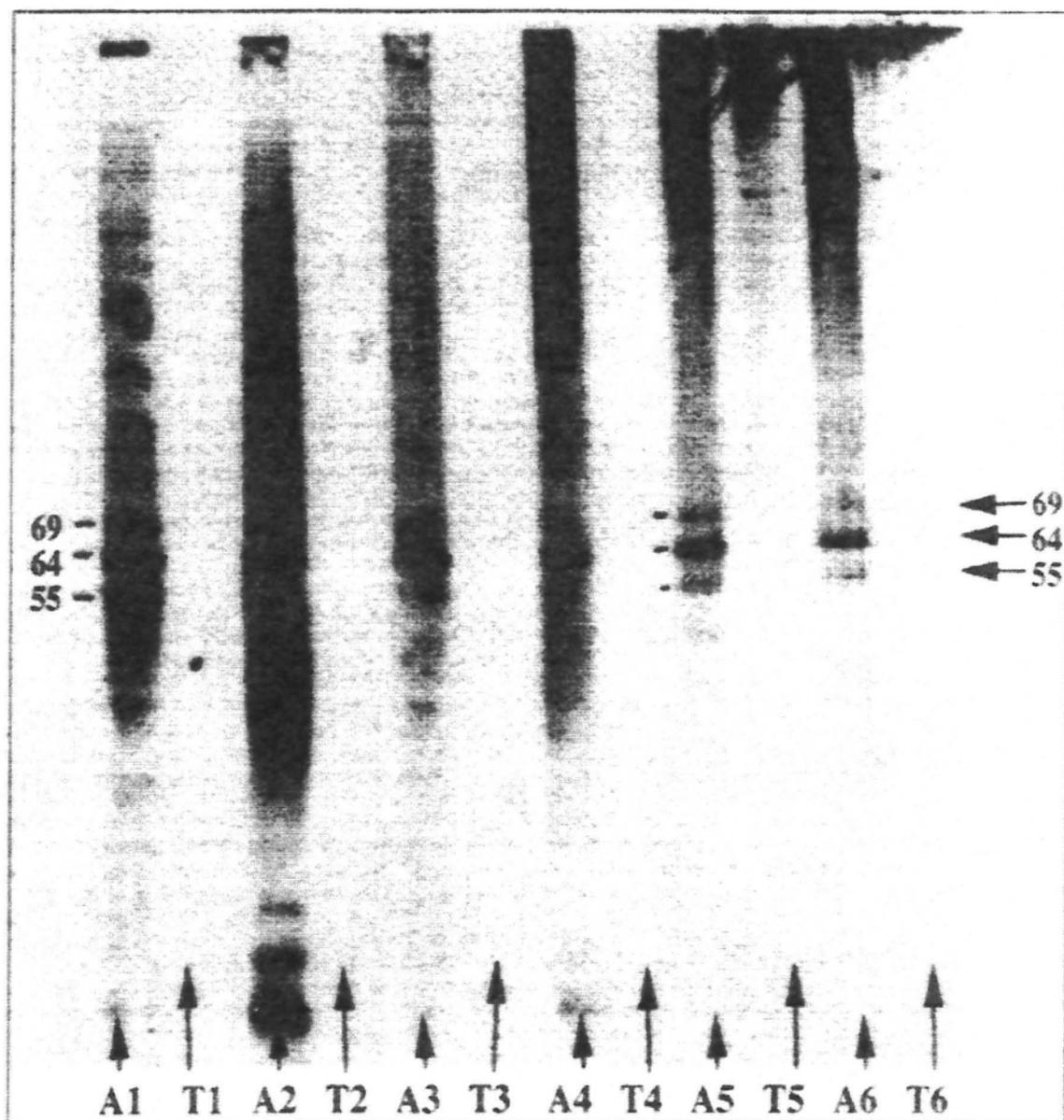
Il est fait à partir de **tissu nerveux central autopsique** en utilisant des **marqueurs biochimiques**. Il est possible de quantifier la substance amyloïde des plaques séniles en dosant la protéine  $\beta$ amyloïde insoluble dans le tissu nerveux. D'autre part, la dégénérescence neurofibrillaire est quantifiée en dosant les protéines Tau anormalement phosphorylées.

En utilisant les deux marqueurs  $\beta$ amyloïde et Tau, il est possible de faire un diagnostic biochimique dont la spécificité et la sensibilité sont proches de 100%.



**Figure 2 : Quantification de protéine  $\beta$ amyloïde dans des échantillons cérébraux**

La protéine  $\beta$ amyloïde synthétique sert de témoin interne (A $\beta$ 1-42). La protéine  $\beta$ amyloïde est détectée en grande quantité chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (A1, A2 et A3). Chez les témoins, la protéine est absente ou en faible quantité.



**Figure 3 : Analyse des protéines Tau pathologiques (55, 64 et 69)**

*Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (A)  
et chez des témoins âgés (T)*

## 1.6 Le diagnostic biologique

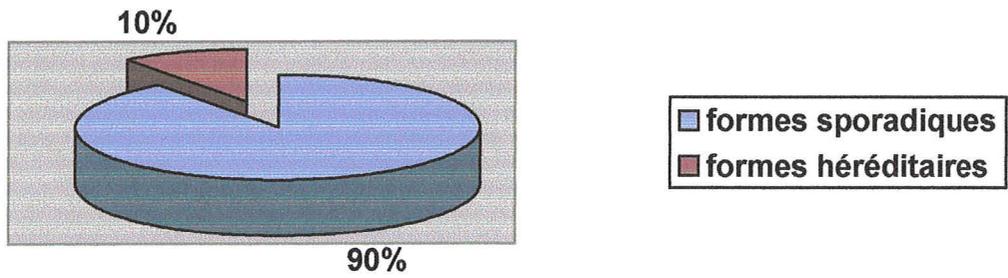
Il consiste en la recherche d'un marqueur biochimique périphérique dans le liquide céphalo-rachidien qui est susceptible de contenir des antigènes issus des lésions spécifiques de la maladie et de donner des informations précieuses. Cette approche est encore du domaine de la recherche médicale.

Les marqueurs connus de la maladie d'Alzheimer ne sont pas assez spécifiques et sensibles. La recherche de nouveaux marqueurs se poursuit, qu'ils soient cliniques, épidémiologiques, génétiques, biochimiques ou biologiques.

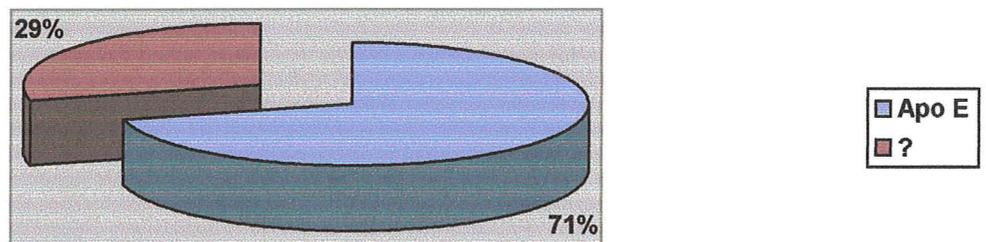
## ■ CHAPITRE 2 :

### **Les facteurs génétiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer**

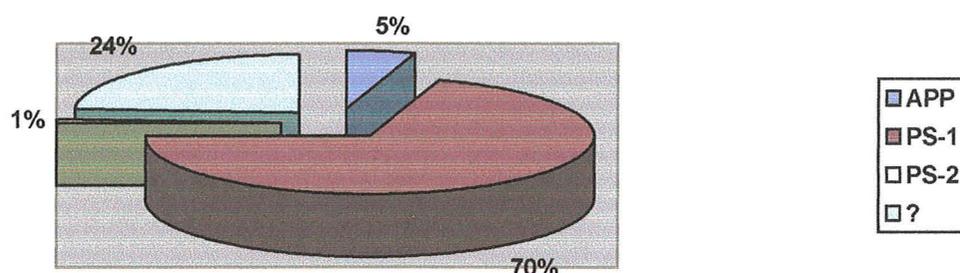
Environ 85% des cas de maladie d'Alzheimer ne sont pas dus à un défaut génétique spécifique et sont caractérisés par une survenue relativement tardive, typiquement entre 65 et 85 ans. Cependant, certaines familles développent des formes de maladie d'Alzheimer autosomiques dominantes à pénétrance complète ce qui signifie que les porteurs de mutations développeront inexorablement la maladie vers l'âge de 55 ans : c'est le cas des gènes codant pour le **précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde (APP) et les présénilines 1 et 2**. Parallèlement à ces formes de maladie d'Alzheimer dites « à début précoce », il existe d'autres systèmes génétiques qui prédisposent à la maladie mais qui ne l'imposent pas forcément, comme l'**allèle  $\epsilon 4$  du gène codant pour l'apolipoprotéine E (II-1)**.



**Figure 4 : Répartition des formes génétiques et sporadiques de la maladie d'Alzheimer**



**Figure 5 : Facteurs de susceptibilité des formes sporadiques**



**Figure 6 : Facteurs de susceptibilité des formes héréditaires**

### 2.1 Gène de l'apolipoprotéine E et maladie d'Alzheimer

L'apolipoprotéine E (ApoE) plasmatique est l'une des composantes des lipoprotéines riches en triglycérides. Elle a pour fonction de **transporter les protéines dans le plasma** et d'assurer une **liaison spécifique entre les lipoprotéines et les récepteurs cellulaires adéquats**. L'apolipoprotéine E est une protéine de 299 acides aminés, produite dans de nombreux tissus, majoritairement dans le foie. Mais sa synthèse est également effectuée dans les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules de Schwann et la microglie. C'est pourquoi l'apolipoprotéine E est présente en quantité notable dans le liquide céphalo-rachidien.

Il existe trois isoformes de l'apolipoprotéine E codées par un gène situé dans la région q13.2 du **chromosome 19** (II-2).

ISOFORME	ALLELE	%	CODON 112	CODON 158
<b>ApoE2</b>	$\epsilon 2$	7	Cys	Cys
<b>ApoE3</b>	$\epsilon 3$	78	Cys	Arg
<b>ApoE4</b>	$\epsilon 4$	15	Arg	Arg

**Tableau I : Proportions de chaque isoforme de l'apolipoprotéine E dans la population européenne (Strittmatter et Roses, II-3)**

### 2.1.1 Rôles de l'apolipoprotéine E au niveau du SNC

Pour rechercher le rôle de l'apolipoprotéine E dans le SNC normal et pathologique, il faut d'abord déterminer les sites de synthèse de l'ARNm codant pour l'apolipoprotéine E et son mécanisme de régulation. Dans cet objectif, Caillet-Boudin (1999) a démontré d'une part la capacité des cellules de type neuronal à synthétiser des ARNm codant pour l'apolipoprotéine E et d'autre part que la modulation de cette synthèse se faisait soit par différenciation cellulaire au NGF (Neuritic Growth Factor), soit par la présence d'apolipoprotéine E exogène.

L'apolipoprotéine E est impliquée à différents niveaux :

- maintien de l'intégrité du SNC lors du vieillissement
- réparation, croissance, maintenance de la myéline et des membranes axonales pendant le développement d'une lésion et après celle-ci
- croissance neuritique
- stabilité du cytosquelette
- neurotoxicité
- processus pathologiques

### 2.1.2 Incidence du génotype (II-9)

Une étude de Farrer *et al.* en 1997 a montré que la proportion de porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  est significativement plus élevée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer que dans la population témoin.

	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon^*$
<b>TEMOINS</b>	61	21	1	17
<b>MALADES</b>	36	41	15	8

**Tableau II : Pourcentage des différents génotypes chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à une population témoin**

Le risque relatif d'être atteint de maladie d'Alzheimer en prenant  $\epsilon_3/\epsilon_3$  comme génotype de référence est multiplié par (II-4) :

- 2.7 pour le génotype  $\epsilon_3/\epsilon_4$
- 12.5 pour le génotype  $\epsilon_4/\epsilon_4$
- 0.6 pour le génotype  $\epsilon_2/\epsilon_3$

Le risque étant plus élevé avec le génotype  $\epsilon_4/\epsilon_4$  qu'avec  $\epsilon_3/\epsilon_4$ , **l'allèle  $\epsilon_4$  est donc un facteur de susceptibilité** alors que le **génotype  $\epsilon_2/\epsilon_3$  a un effet protecteur** car le risque est moindre par rapport au génotype de référence.

L'importance du risque conféré par l'allèle  $\epsilon_4$  et sa fréquence dans la population posent la question de sa responsabilité dans l'observation de plusieurs cas au sein d'une même famille (Campion *et al.* II-5). Martinez *et al.* (1998) ont donc étudié 1176 apparentés de premier degré de 275 *propositus* atteints de maladie d'Alzheimer dont le génotype ApoE était connu :

APPARENTES	GENOTYPE DU PROPOSITUS		
	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$
Risque d'être atteint de MA à 90 ans (%)	30	46	61
Porteurs d'au moins 1 allèle $\epsilon 4$ (%)	14	58	90

**Tableau III : Transmission de la maladie d'Alzheimer (MA)**

$\epsilon 4$  est donc un facteur de risque majeur montrant une agrégation familiale importante (46% et 61%). L'observation de plusieurs cas dans une même famille peut résulter des effets de ce facteur de risque surtout chez les apparentés d'homozygotes. Mais l'agrégation (30%) de maladie d'Alzheimer observée dans les familles de propositus de génotype  $\epsilon 3/\epsilon 3$  est due en partie à un autre facteur de risque car l'allèle  $\epsilon 4$  n'expliquerait au plus que la moitié des cas observés (seulement 14% des apparentés sont porteurs d'au moins un allèle  $\epsilon 4$  alors que 30% sont atteints de maladie d'Alzheimer). Il faut donc rechercher d'autres facteurs de susceptibilité (II-6).

### 2.1.3 Polymorphisme du promoteur du gène de l'apolipoprotéine E et $\alpha$ 2-macroglobuline

Le contrôle de l'expression du gène de l'apolipoprotéine E pourrait être un facteur déterminant de la maladie d'Alzheimer. En effet, trois polymorphismes dans le promoteur ont été décrit associé à une augmentation du risque de développer la maladie (II-7):

- -491T
- -427CT
- Th1/E47cs

Au niveau cérébral, le pourcentage d'expression de l'allèle  $\epsilon 4$  est fonction du polymorphisme **Th1/E47cs** et en particulier de son **allèle T**. De plus, ce polymorphisme augmenterait la quantité de protéine  $\beta$  amyloïde (forme longue) déposée dans le cerveau des patients alzheimeriens (Charlier-Harlin *et al.* 1999).

Concernant l' $\alpha$  2-macroglobuline (A2M), il a été montré que la délétion de la région 5' d'épissage de l'exon 18 (A2Mdel) favorisait l'apparition de la démence. Physiologiquement, l' $\alpha$  2-macroglobuline est une **protéase** qui pourrait contribuer à l'élimination des dépôts amyloïdes.

Bergé-Lefranc *et al.* (II-8) ont étudié l'incidence de tous ces facteurs de susceptibilité : allèle  $\epsilon 4$ , allèle T de Th1/E47cs et A2Mdel.

	$\epsilon 4$	T de Th1/E47cs	A2Mdel	$\epsilon 4$ et/ou T
<b>nombre de patients ayant cet allèle</b>	26/47	53/94	14/47	42/47
<b>Fréquence génotypique (%)</b>	55	56	29.8	89.4

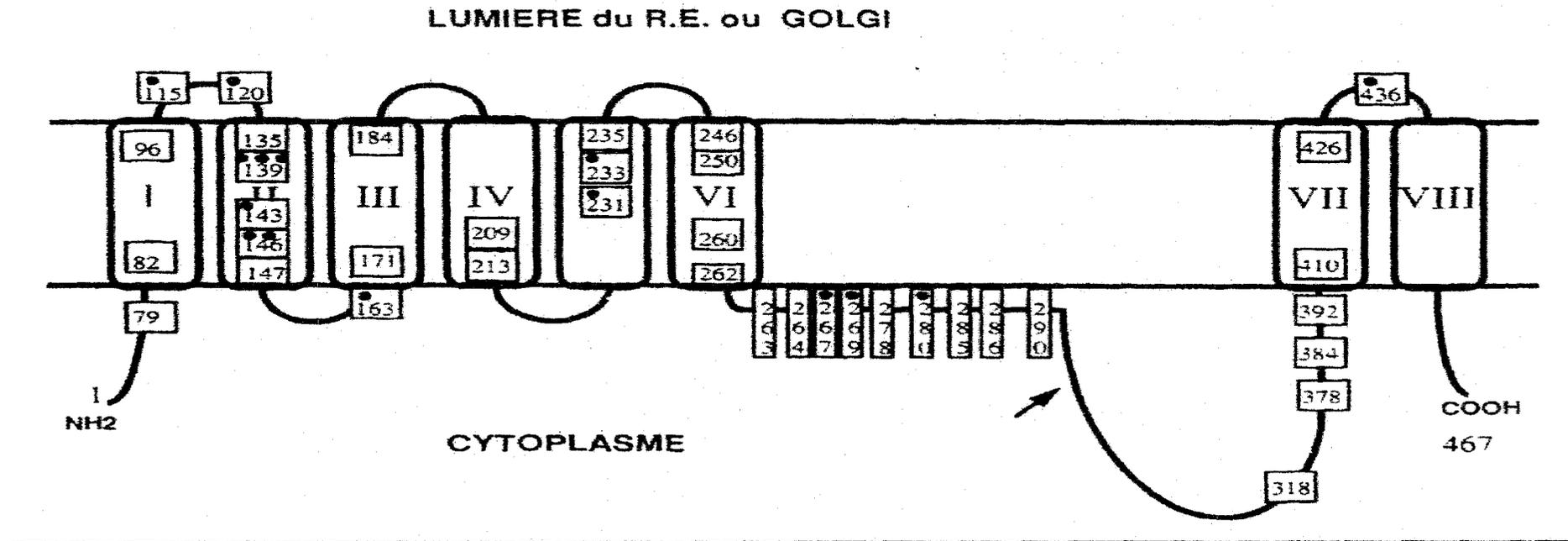
**Tableau IV : Fréquence génotypique des différents allèles à risque**

En considérant à la fois les deux loci apolipoprotéine E et  $\alpha$  2-macroglobuline, seulement 4/47 patients ne présentent aucun allèle à risque.

## 2.2 Les gènes des présénilines 1 et 2

Les présénilines constituent une famille de protéines situées sur les **membranes intracellulaires**. On en connaît deux : **la préséniline 1**, la plus importante, et **la préséniline 2**, codées par des gènes situés respectivement sur les **chromosomes 14 et 1**. Ces gènes ont une expression **ubiquitaire** et plusieurs épissages alternatifs ont été caractérisés selon les tissus.

La préséniline 1 est une protéine de 467 acides aminés comprenant de VI à VIII domaines transmembranaires et une grande boucle hydrophile entre les domaines transmembranaires VI et VII à orientation cytoplasmique. La préséniline 2 comprend 448 acides aminés et possède 67% d'homologie avec la séquence de la préséniline 1. Les présénilines existent à la fois sous forme de protéine entière de 55kDa et de deux fragments (N-terminal de 28kDa et C-terminal de 18kDa) résultats d'un clivage endoprotéolytique en position 298 dans la partie proximale de la grande boucle hydrophile (II-9).



**Figure 7 : Structure transmembranaire de la préséniline 1 avec indication des sites de mutation**

*Chaque rond noir indique une substitution différente par un autre acide aminé.*

*La flèche situe la zone de clivage.*

Dans le cerveau, les présénilines sont largement exprimées en particulier au niveau du cortex, de l'hippocampe, du thalamus, du locus coeruleus et du bulbe olfactif. L'expression est majoritairement intraneuronale, faiblement gliale. Au niveau intracellulaire, elles sont **localisées sur les membranes du réticulum endoplasmique, du Golgi et du noyau.**

L'utilisation de souris knock-out a permis d'envisager le rôle normal des présénilines dans le développement embryologique. En effet ces souris dépourvues du gène préséniline 1 meurent rapidement d'un trouble sévère de l'embryogenèse du système nerveux et du squelette axial. Les présénilines 1 et 2 ne sont pas redondantes car la seule absence de préséniline 2 a également des conséquences sur le développement.

### 2.2.1 Les mutations des présénilines

Plus de 50 mutations différentes de la préséniline 1 ont été rapportées (II-

9). Voici quelques exemples :

<b>MUTATION</b>	<b>CHERCHEURS</b>	<b>AGE DEBUT</b>	<b>AGE DECES</b>	<b>remarques</b>
<b>Met139Lys</b>	Dumanchin <i>et al.</i> 1998	37	47	précoce
<b>Ile143Phe</b>	Rossor <i>et al.</i> 1995	Indemne à l'âge de 68 ans		Pénétrance incomplète
<b>Leu235Pro</b>	Campion <i>et al.</i> 1996	29-34	36	très précoce
<b>Leu392Val</b>	Roagev <i>et al.</i> 1995	39-52	41-68	très précoce

**Tableau V : Exemples de mutations de la préséniline 1**

Par contre, les mutations de la préséniline 2 sont plus rares : codon 141 ou 239. L'âge d'apparition de la maladie en cas de mutation est variable : de 45 à 85 ans.

### 2.2.2 Conséquences des mutations des présénilines 1 et 2 (II-10, II-11)

#### - ① *fragilisation des neurones*

Dans les cultures cellulaires et les souris transgéniques, les présénilines mutantes provoquent une **augmentation de la production de la forme longue de la protéine  $\beta$ amyloïde**. Il y aurait donc un lien direct avec la formation de dépôts amyloïdes dans le cerveau. L'équipe de Mattson *et al.* 1998 montre que les neurones exprimant la préséniline 1 mutante deviennent très vulnérables à des agressions comme l'exposition à la protéine  $\beta$ amyloïde ou la suppression de facteurs de croissance.

#### - ② *perturbations de l'homéostasie calcique*

La dysrégulation du calcium plasmatique augmenterait la **production de radicaux libres** par la mitochondrie et conduirait à la mort cellulaire par **apoptose**.

Les drogues qui bloquent la libération du calcium du réticulum ou l'entrée de calcium par les canaux de la membrane plasmique pourraient donc prévenir l'apoptose dans les cellules exprimant la préséniline mutée.

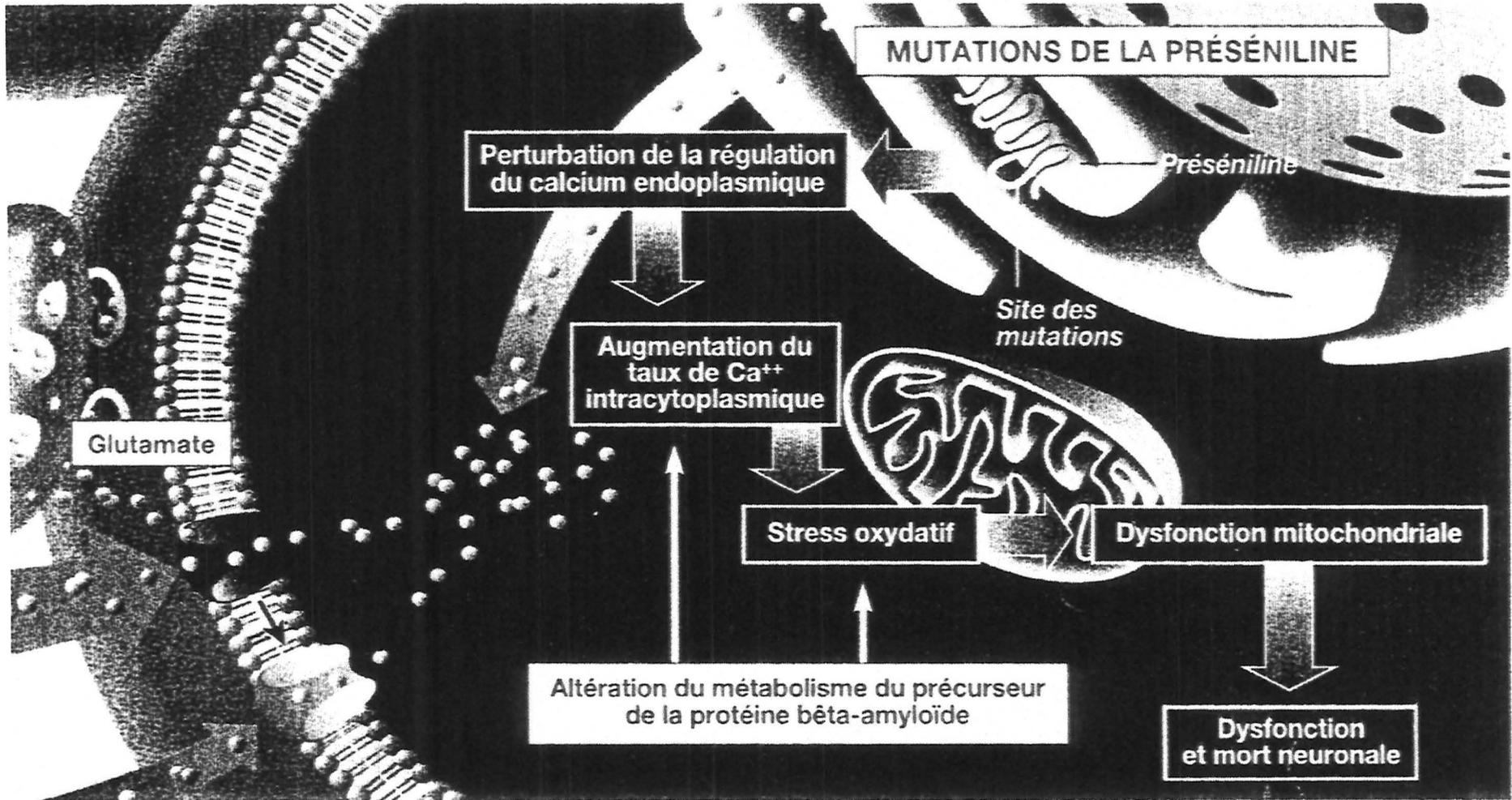


Figure 8 : Effets des mutations des présénilines

- ③ *augmentation de la protéine  $\beta$ amyloïde*

L'équipe de Dumanchin *et al.* en 1999 a mené une étude sur la mutation Leu392Val dans le but d'identifier les protéines cérébrales susceptibles d'interagir avec cette forme mutée de la préséniline 1.

L'étude a montré que deux protéines pouvaient se fixer sur la boucle mutée :

- la  **$\delta$ -catenine** impliquée dans l'adhésion cellulaire et la transduction des signaux intracellulaires
- une petite **GTPase, Rab11**, impliquée dans la régulation du transport vésiculaire. Rab11 interagit également avec la boucle hydrophile de la préséniline 2, analogue de la préséniline 1.

L'équipe de Dumanchin suppose donc que le métabolisme anormal du précurseur de la protéine amyloïde pourrait être lié à une **altération du transport vésiculaire** qui conduirait à l'augmentation de production de la forme longue de la protéine  $\beta$ amyloïde.

## 2.3 Le gène du précurseur de la protéine $\beta$ -amyloïde

Le précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde, protéine d'environ 700 acides aminés, est codé par un gène situé sur le **chromosome 21**. C'est une grande **protéine transmembranaire** qui est exprimée dans les neurones et les cellules gliales dans tout le système nerveux et dans bien d'autres tissus. Après sa synthèse dans le neurone, le précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde est transporté le long de l'axone et s'accumule dans les terminaisons présynaptiques (II-12).

### 2.3.1 Rôle normal du précurseur de la protéine $\beta$ -amyloïde

Dans les conditions physiologiques, l' $\alpha$ -sécrétase hydrolyse le précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde au milieu de sa séquence  $\beta$ amyloïde, prévenant donc sa formation et libérant un produit appelé **APP $\alpha$**  sécrété par l'extrémité de l'axone. L'APP $\alpha$  joue un rôle dans les processus d'apprentissage et de mémoire. De plus, il **protège les neurones** des lésions dues au stress oxydatif et à l'agrégation de plaques séniles (II-13, II-14).

### 2.3.2 De la mutation du précurseur $\beta$ amyloïde à la mort neuronale

Le schéma de la page suivante montre que (II-10) :

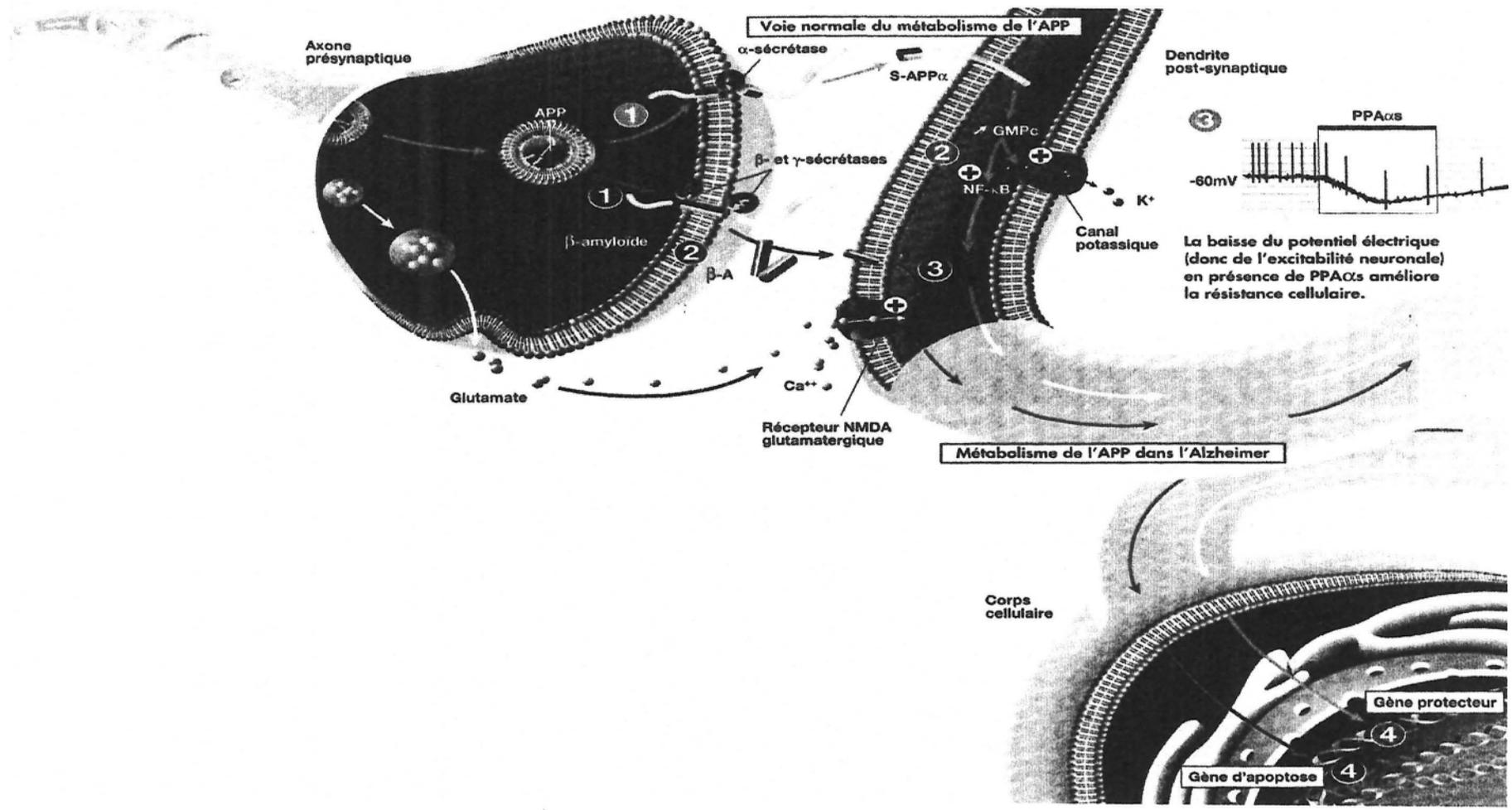


Figure 9 : De la mutation du précurseur βamyloïde à la mort neuronale

① Le métabolisme protéolytique normal du précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde libère une forme sécrétoire de la protéine (S-APP $\alpha$ ). La liaison de la S-APP $\alpha$  à ses récepteurs post synaptiques provoque une augmentation du taux de GMP cyclique.

② L'augmentation du taux de GMP cyclique active les canaux potassiques et le facteur de transcription NF $\kappa$ B.

③ Il en résulte une diminution de l'excitabilité neuronale, objectivée par l'enregistrement du potentiel électrique transmembranaire.

④ Il en résulte également un accroissement de la résistance à la mort cellulaire.

❶ Des mutations du précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde ou des modifications du tissu cérébral liées à l'âge (accroissement du stress oxydatif, diminution de l'apport énergétique) altèrent le clivage enzymatique du précurseur.

❷ Le taux de S-APP $\alpha$  est diminué et le taux de protéine  $\beta$ amyloïde est augmenté.

❸ Cette dernière favorise l'action du glutamate et l'entrée du calcium dans le neurone post-synaptique.

④ Il en résulte la mort neuronale.

### 2.3.3 Mutations et incidences

Plusieurs mutations ont été découvertes :

<b>NOM MUTATION</b>	<b>MUTATION</b>	<b>AUGMENTATION DE <math>\beta</math>A</b>
Suédoise	670 et 671	Formes courte et longue
Rouen	Val715Met	Forme longue
Florida	Ile716Val	Forme longue
London	Val717Ile	Forme longue
London	Val717Gly	Forme longue
London	Val717Phe	Forme longue

**Tableau VI : Exemples de mutations du gène de l'APP et de leurs effets**

Ces différentes mutations entraînent un clivage anormal du précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde par les secrétases  $\beta$  et  $\gamma$  de part et d'autre de la région correspondant à la protéine  $\beta$ -amyloïde. La protéine  $\beta$ amyloïde produite est donc intacte (II-15).

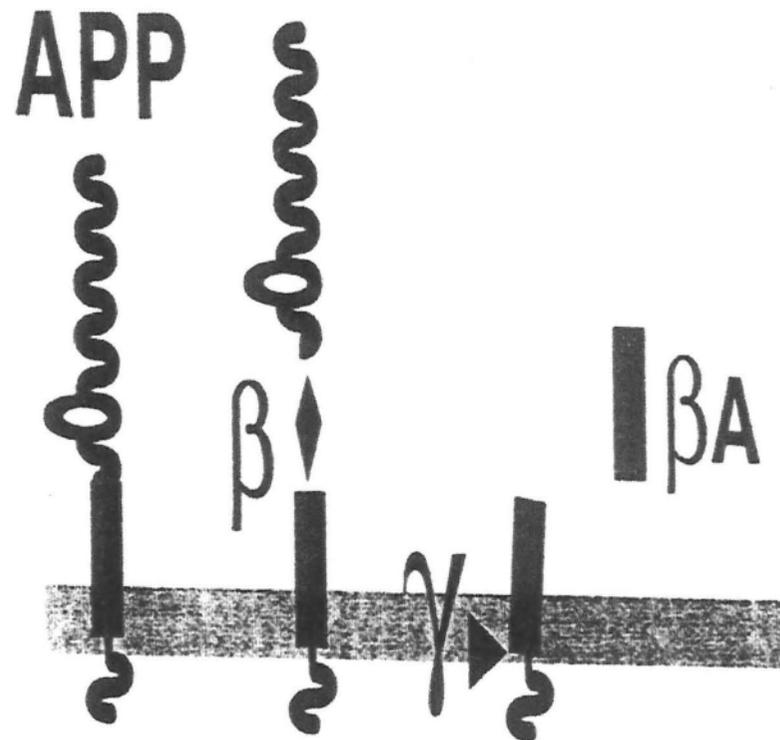
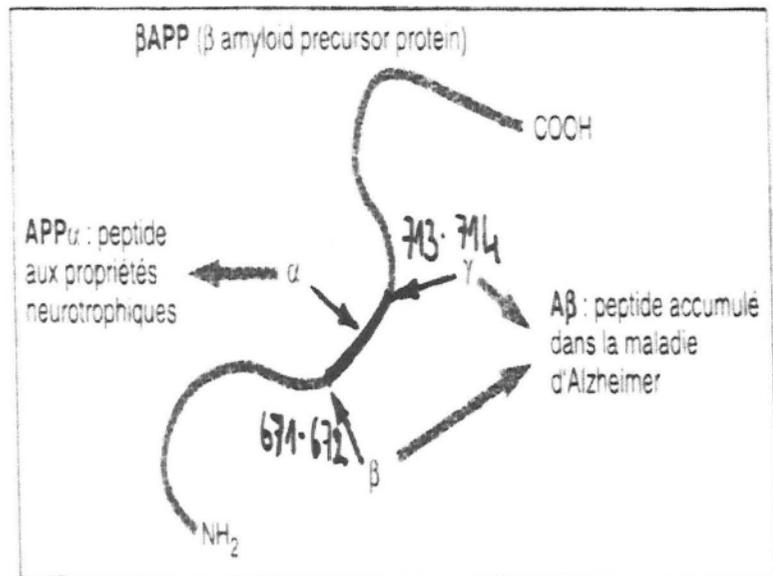


Figure 10 : Action des sécrétases  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  sur le précurseur  $\beta$ amyloïde

Alors que la quantité d'APP $\alpha$  est diminuée, la protéine  $\beta$ amyloïde, et en particulier sa **forme longue** de 42 acides aminés, est **sécrétée en plus grande quantité** (II-16, II-17). Cette forme longue a une **neurotoxicité** plus importante que la  $\beta$ amyloïde dite courte car elle constitue des dépôts amyloïdes diffus et initie la formation de **plaques séniles** (Shinkai *et al*, 1997) préférentiellement dans le cortex et l'hippocampe (Johnson-Wood *et al*, 1997). Les plaques séniles sont formées de dépôts sphériques de substance amyloïde, d'un diamètre de 5 à 100  $\mu$ m. La substance amyloïde possède des propriétés physico-chimiques caractéristiques : coloration par la thioflavine et le rouge congo, insolubilité due à sa conformation en feuillets plissés  $\beta$  des constituants protéiques (II-1). Les plaques séniles occupent le domaine extracellulaire du tissu nerveux central et sont distribuées dans la majeure partie du néocortex. La substance amyloïde est aussi retrouvée dans les parois vasculaires, notamment dans les artérioles cérébrales et dans les artères leptoméningées. Alors que certains dépôts sont constitués uniquement de substance amyloïde, d'autres sont entourés par des neurites en dégénérescence neurofibrillaire. Il s'agit des plaques neuritiques. La dégénérescence neurofibrillaire correspond à l'accumulation de filaments pathologiques, les paires de filaments associés en hélice, dans le corps cellulaire et les prolongements neuritiques des neurones en dégénérescence. Les paires de filaments sont constitués de protéines Tau pathologiques anormalement phosphorylées.

#### 2.3.4 Effets toxiques de la protéine $\beta$ amyloïde

- ❶ *Elle interagit avec les protéines responsables de l'homéostasie ionique*

Comme nous le verrons plus loin, la protéine  $\beta$ amyloïde est susceptible de former des radicaux libres oxygénés qui provoquent la peroxydation des lipides membranaires. Cette peroxydation lipidique libère du 4-hydroxynonanal qui établit une liaison covalente avec les protéines membranaires mises en jeu dans la régulation de l'homéostasie ionique et perturbe leur fonction.

Ces protéines sont la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase et la  $\text{Ca}^{++}$  ATPase (II-18, II-19).

Une étude de Wood *et al.* (II-20) réalisée chez la souris montre que l'activité de la  $\text{Ca}^{++}$  ATPase est diminuée de 50% quand 5% du cholestérol de la membrane synaptique est oxydé. L'activité de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase n'est perturbée qu'après 40% d'oxydation du cholestérol.

- ❷ *Elle augmente la sensibilité des neurones à la toxicité du glutamate (II-21, II-22, II-23)*

Ceci explique pourquoi seuls les neurones, et non les cellules gliales, dégèrent et meurent dans la maladie d'Alzheimer. En effet, les neurones sont des cellules hautement excitables et ils transmettent l'excitation en

libérant dans la fente synaptique un neurotransmetteur excitant : **le glutamate**.

Les neurones qui expriment des récepteurs au glutamate (=NMDA) sont vulnérables à la destruction par **excitotoxicité**, mécanisme par lequel l'activation des récepteurs dans de mauvaises conditions provoque une entrée massive du calcium et désorganise les composants structuraux et les voies métaboliques.

Par ailleurs, la  $\beta$ A, en s'agglomérant en plaques séniles, diminue la fluidité membranaire. Miller *et al.* en 1992 a montré que cette diminution était une des causes d'ouverture du NMDA dans de mauvaises conditions.

- ③ *Elle endommage les mitochondries*

En augmentant le taux de calcium intracellulaire, la protéine  $\beta$ amyloïde altère le métabolisme des mitochondries et augmente la **production de radicaux libres** et notamment d'anions superoxydes  $O_2^-$  (II-24).

- ④ *Elle modifie les transporteurs du glucose*

La peroxydation lipidique diminue l'aptitude des cellules cérébrales à capter le glucose. Il en résulte une carence en énergie et la mort par **apoptose** (II-25).

- ⑤ *Elle s'agglomère en plaques séniles*

La protéine  $\beta$ amyloïde s'accumule au niveau extracellulaire et forme des structures sphériques d'environ 40  $\mu\text{m}$  de diamètre appelées plaques (II-1). Ces dernières revêtent deux formes : la **forme diffuse** qui ne forme pas d'agrégat et n'est pas pathologique et la **forme insoluble** en feuillet plissé  $\beta$  qui se dépose dans le cerveau et forme les plaques séniles. La transformation des plaques diffuses en plaques séniles est sous l'influence des interactions avec l'apolipoprotéine E (allèle  $\epsilon 4$ ), du stress oxydatif et de nombreux autres facteurs intervenant dans la maladie d'Alzheimer.

#### 2.4 Dysrégulation du calcium et production des radicaux libres de l'oxygène (II-10)

Figure 11 page suivante.

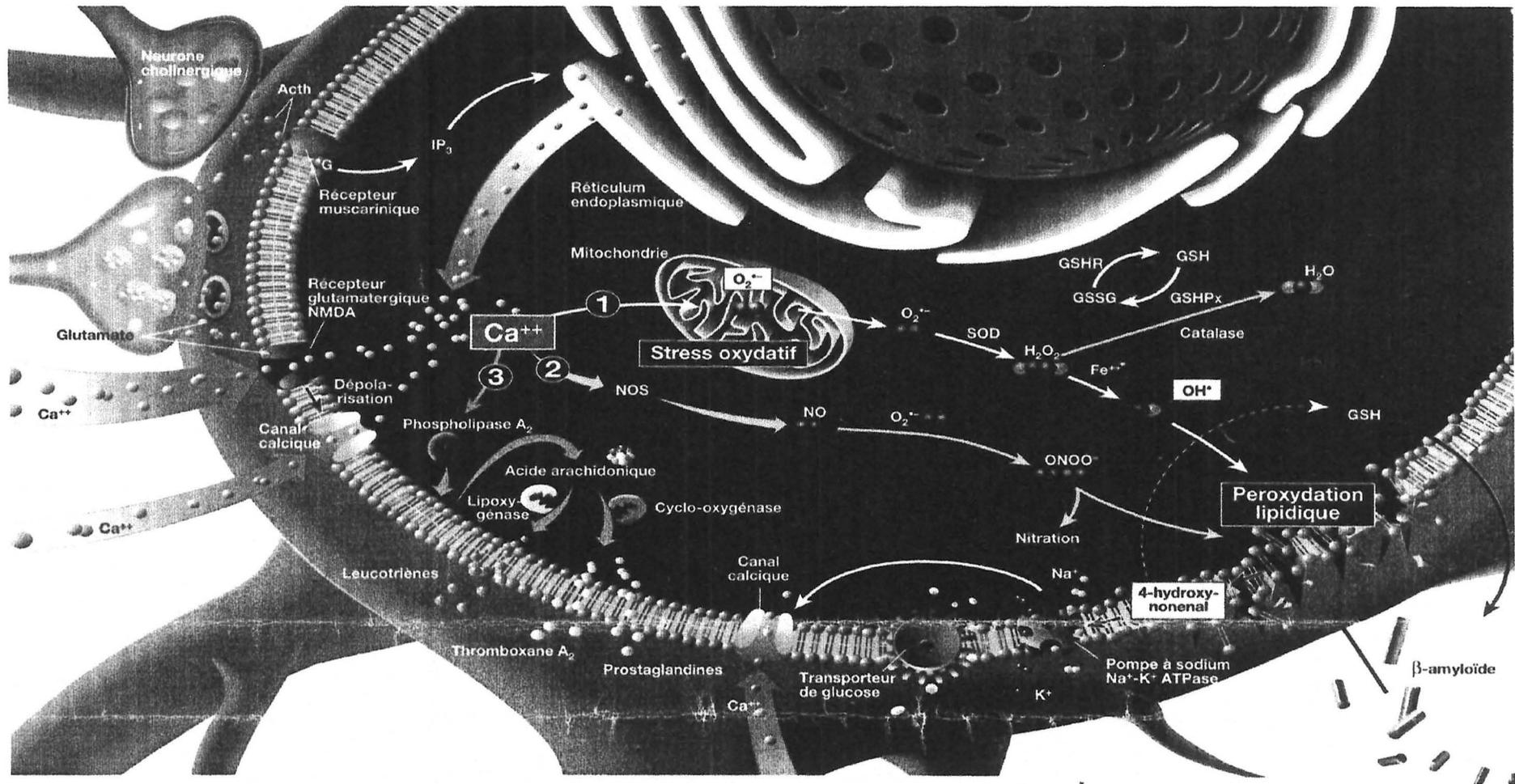


Figure 11 : Dysrégulation du calcium et production des radicaux libres de l'oxygène

L'élévation du taux de calcium intracellulaire, qui survient dans les neurones exposés au glutamate ou à la protéine  $\beta$ amyloïde, induit un stress oxydatif.

❶ L'augmentation des concentrations de  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire altère le métabolisme des mitochondries, accroissant la production de radicaux libres et notamment d'anions superoxydes  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Normalement la superoxyde dismutase (SOD) transforme  $\text{O}_2^{\cdot-}$  en  $\text{H}_2\text{O}_2$ , celui-ci est transformé en eau par l'action d'une catalase et de glutathion peroxydase (GSH Px).

Mais des radicaux hydroxyles ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) hautement réactifs peuvent être produits en présence d'ions ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Ces radicaux vont alors léser la membrane et faciliter l'action délétère de la protéine  $\beta$ amyloïde.

❷ Le  $\text{Ca}^{2+}$ , avec la calmoduline, active la NO-synthase (NOS), ce qui produit des radicaux d'oxyde nitrique ( $\text{NO}^{\cdot}$ ), lesquels réagissent avec  $\text{O}_2^{\cdot-}$ . Cette réaction forme du peroxynitrite ( $\text{ONOO}^{\cdot}$ ), qui peut lui aussi endommager les acides nucléiques et les protéines, et déclencher la peroxydation lipidique de la membrane malgré l'action du glutathion (GSSG/GSH).

❸ L'ion  $\text{Ca}^{2+}$  favorise l'action de la phospholipase  $\text{A}_2$  et la libération d'acide arachidonique. Celui-ci est détruit par la lipoxigénase et la cyclo-oxygénase, donnant naissance à de nombreux médiateurs pro-inflammatoires.

## 2.5 Résumé des facteurs génétiques et de leur conséquence (II-26, II-27)

Toutes ces mutations génétiques ont en commun de favoriser la formation de plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire (schéma récapitulatif page suivante).

**A** : Les dysfonctionnements du précurseur de la protéine  $\beta$ amyloïde conduisent à son catabolisme anormal, libérant ainsi la protéine  $\beta$ amyloïde, essentiellement sous sa forme de 42 acides aminés. Cette dernière s'agrège sous forme de plaques amyloïdes sous l'influence d'autres cofacteurs (l'apolipoprotéine E, complément...). Les plaques séniles s'accumulent dans la presque totalité de la substance grise du cortex cérébral. Les dysfonctionnements du précurseur (**A**) ou la neurotoxicité de la protéine  $\beta$ amyloïde (**B**) provoquent la dégénérescence du neurone. Les premiers affectent essentiellement les neurones (**A'**), provoquant simultanément ou secondairement la production de la protéine  $\beta$ amyloïde (**B'**).

**C** : Le processus de dégénérescence neurofibrillaire se manifeste par l'accumulation de filaments pathologiques, les paires de filaments en hélice, dans les neurones. Elles sont constituées de protéines microtubulaires Tau hyperphosphorylées.

**D** : Les neurones en dégénérescence meurent. Les débris cellulaires sont digérés par les cellules gliales.

**E** : Le processus neurodégénératif envahit le cortex cérébral et provoque l'altération de toutes les fonctions intellectuelles.

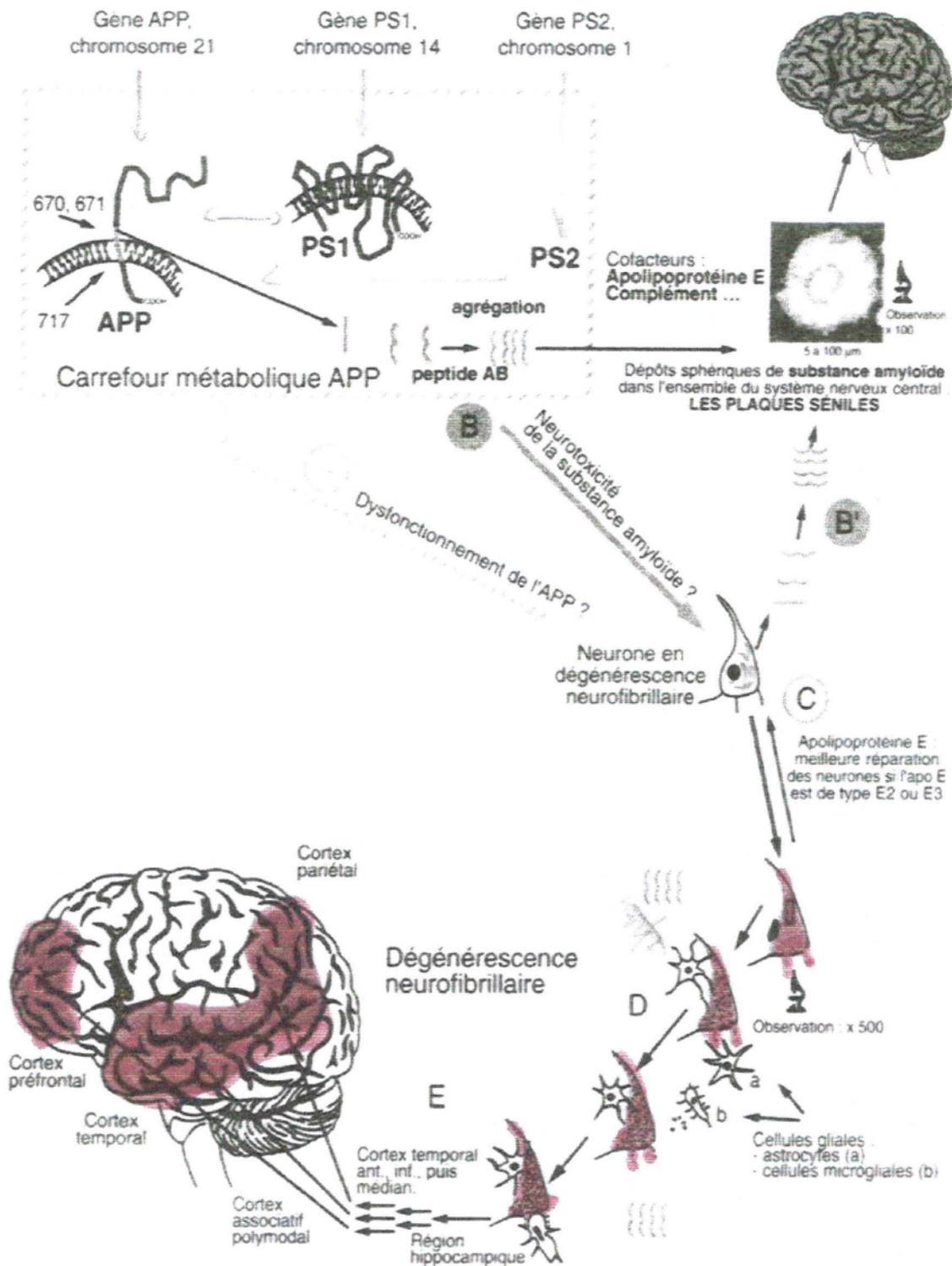


Figure 12 : Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

## ■ CHAPITRE 3 :

### **Stress oxydatif et maladie d'Alzheimer**

Quel que soit le mécanisme que l'on privilégie pour rendre compte de la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, il faut expliquer l'existence de lésions et même de mort cellulaire.

Les radicaux libres impliqués dans de nombreux aspects du vieillissement, jouent également un rôle délétère au niveau cérébral, d'autant plus que le métabolisme oxydatif est particulièrement important dans le cerveau.

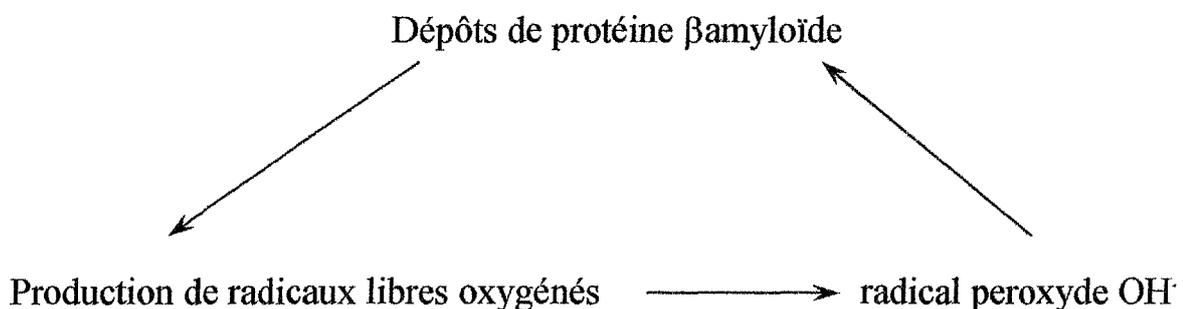
Les cellules cérébrales des victimes d'Alzheimer sont soumises à un stress oxydatif d'une intensité inhabituellement élevée, qui joue un rôle central dans les dommages subis par les neurones et leur mort. Des analyses de tissus cérébraux alzheimeriens ont montré que les neurones en voie de dégénérescence présentaient des taux élevés d'oxydation des protéines, des lipides membranaires et de l'ADN (III-1, III-2, III-3). Les produits de peroxydation lipidique sont augmentés dans les neurones associés à des plaques amyloïdes. Certains de ces produits s'accumulent même dans le LCR et peuvent représenter un marqueur clinique de la progression du processus dégénératif.

Les taux de protéine  $\beta$ amyloïde et de fer sont augmentés parallèlement à la dégénérescence neuronale dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce qui suggère qu'ils puissent induire la peroxydation lipidique.

Des altérations des taux des enzymes antioxydantes sont aussi associées à l'accroissement du stress oxydatif des neurones.

### 3.1 La substance $\beta$ amyloïde productrice de radicaux libres

La protéine  $\beta$ amyloïde stimule la production d'espèces oxygénées réactives au niveau intracellulaire. L'exposition d'une culture de neurones hippocampiques à la protéine  $\beta$ amyloïde est responsable d'une augmentation des taux de divers radicaux oxydants et des lésions des lipides membranaires, des protéines et de l'ADN médiées par les radicaux libres. Dans des cultures de neurones, la protéine  $\beta$ amyloïde augmente le taux de peroxyde OH intracellulaire et donc la peroxydation des lipides membranaires(III-4, III-5, III-6). De plus, d'une part la toxicité des dépôts amyloïdes est fonction de son niveau d'agglomération et d'autre part l'agrégation est favorisée par des éléments oxydants(III-7, III-8). Il existe donc un mécanisme d'auto-entretien :



Hensley et al. (III-9) ont montré par spectroscopie par résonance électromagnétique que la protéine  $\beta$ amyloïde était une source de radicaux libres(III-9, III-10) dont la toxicité était maximale quand le taux d'agrégation était le plus important. L'acide aminé de la protéine  $\beta$ amyloïde impliqué est la méthionine en position 35 qui peut réagir avec une espèce oxygénée et former un sulfoxyde.

### 3.2 Implication des radicaux libres oxygénés (RLO) dans le métabolisme de l'APP

Des ions métalliques, en se fixant sur le domaine extracellulaire du précurseur de la protéine  $\beta$ amyloïde, vont modifier sa protéolyse et augmenter la production de protéine  $\beta$ amyloïde.

#### 3.2.1 Le précurseur fixe le cuivre (II) qu'il réduit en cuivre(I) (III-11)

Le précurseur de la protéine  $\beta$ amyloïde (APP) a la capacité de lier et de réduire le cuivre (II).

### Réduction du cuivre



### Oxydation des cystéines

D'une part, seul le complexe APP-Cu (II) est sensible aux réactions d'oxydo-réduction. D'autre part, le précurseur ne peut pas se lier puis réduire d'autres ions métalliques comme  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ . C'est pourquoi c'est une réaction d'oxydoréduction très spécifique du précurseur de la protéine  $\beta$ amyloïde et du cuivre.

#### 3.2.2 Réaction avec le peroxyde d'hydrogène $\text{H}_2\text{O}_2$

Une fois que le complexe  $\text{APP-Cu}^{+}$  est formé, le peroxyde d'hydrogène arrache un électron au cuivre (I) pour former des espèces radicalaires :



La production de radicaux libres modifie l'état redox intracellulaire aux dépens des défenses antioxydantes. Il y a donc **stress oxydatif**.

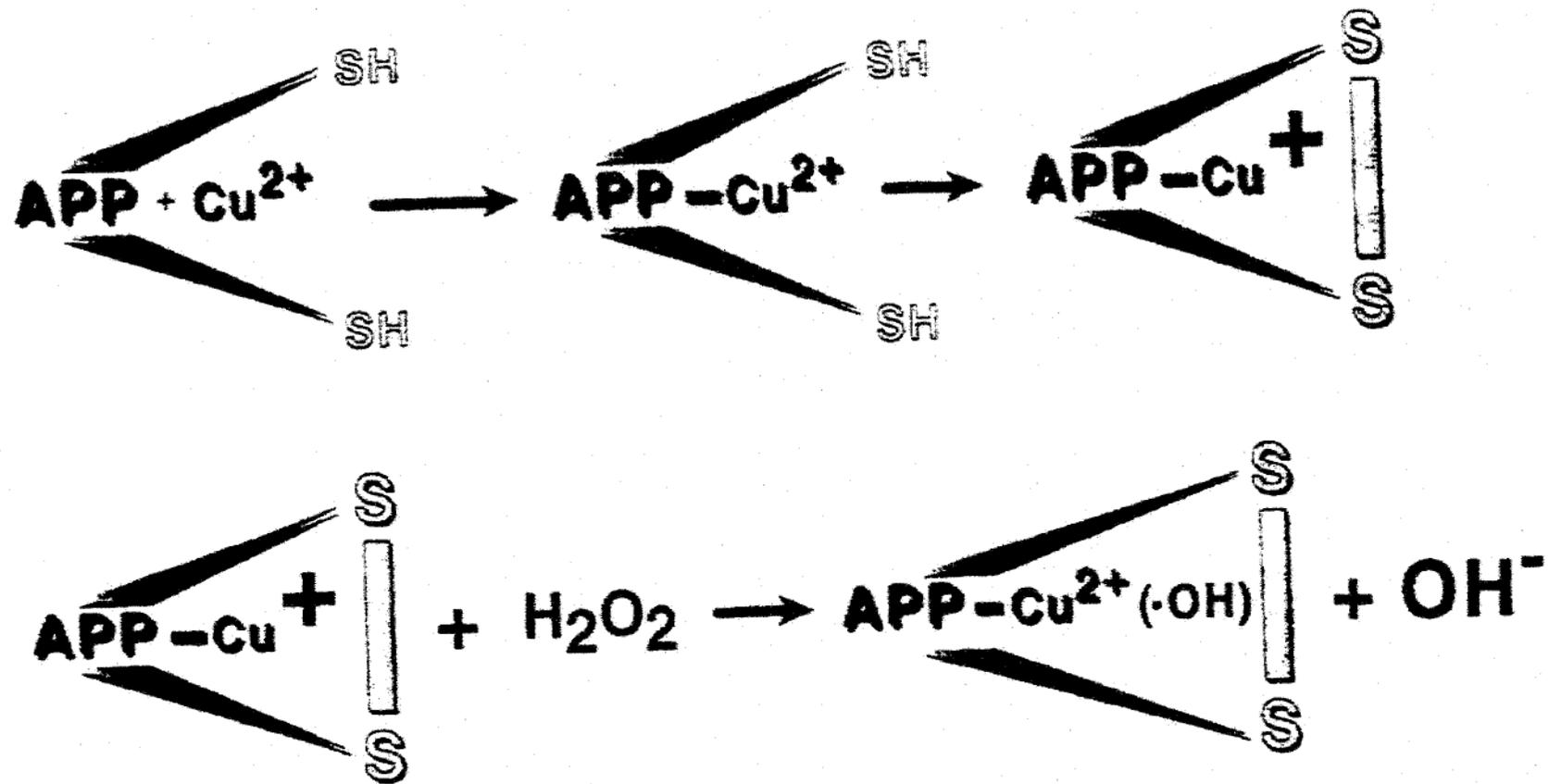


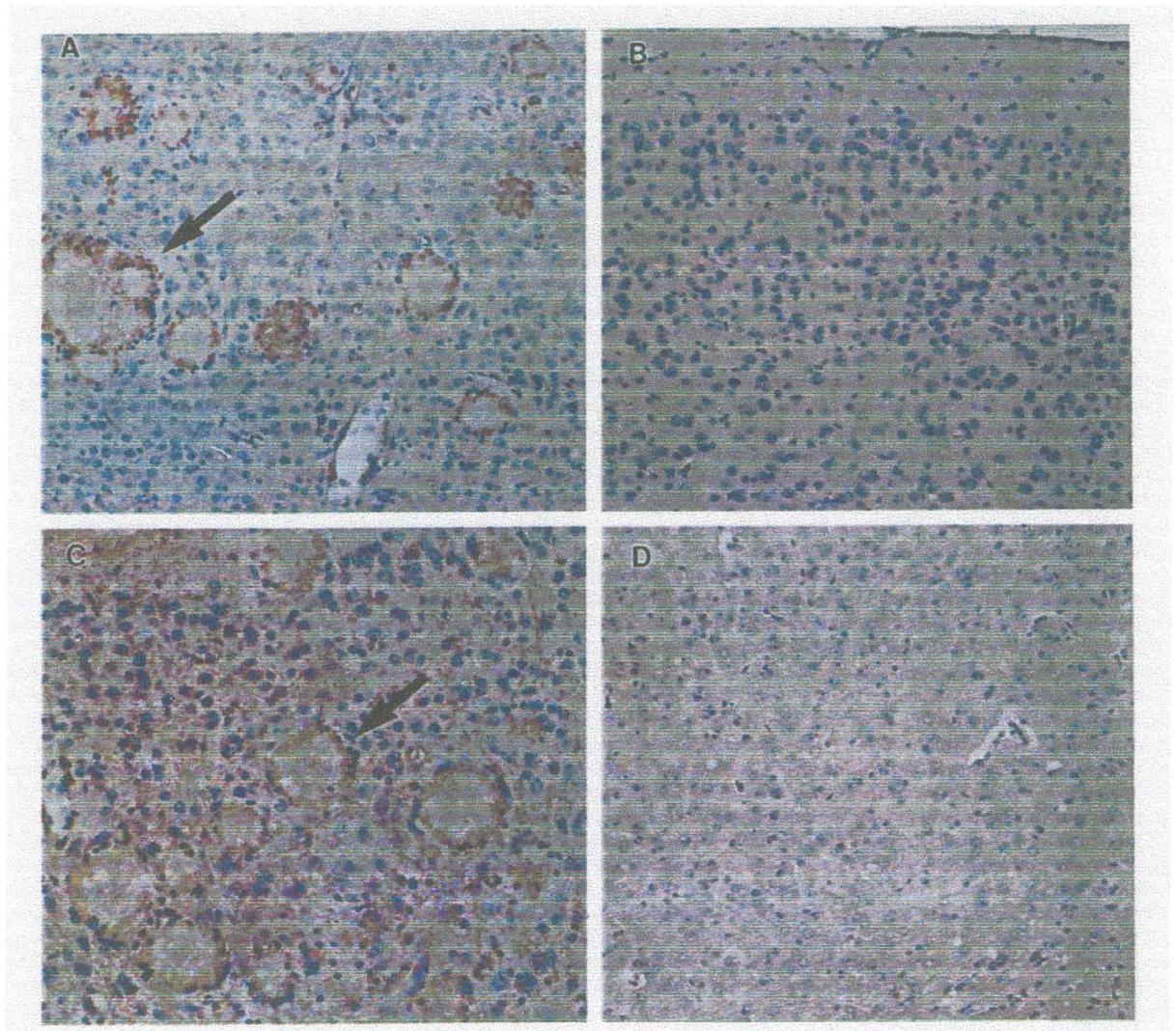
Figure 13 : Formation du radical hydroxyle à partir du précurseur de la protéine  $\beta$ amyloïde et du cuivre (II)

La **peroxydation lipidique** modifie la fluidité membranaire et perturbe l'homéostasie des ions bivalents. Ces deux facteurs favorisent le dépôt de substance amyloïde et la formation des plaques séniles.

Tous les acides aminés sont des cibles de l'attaque de OH<sup>·</sup> mais proline, arginine et lysine sont des cibles préférentielles. Les protéines oxydées sont ensuite détruites par les **protéases** qui sont activées par l'augmentation du taux de calcium intracellulaire. L'état redox intracellulaire est encore modifié : il y a **accentuation du stress oxydatif**.

### 3.2.3 Rôle de la superoxyde dismutase Cu-Zn (SODCu-Zn)

L'étude de la SODZn-CU et de l'hème-oxygénase-1 (HO-1), deux marqueurs du stress oxydatif, a été réalisée sur des coupes de cerveau de souris transgéniques dans lesquelles on a transfecté un gène codant pour le précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde avec une mutation rendant la maladie précoce (Pappolla *et al.* III-12).



**Figure 14 : Immunomarquage avec des anticorps anti-SODZn-CU (A et B) et antiHO-1 (C et D) chez des souris âgées transgéniques (A et C) et normales (B et D)**

Les résultats sont les suivants :

**- les souris transgéniques âgées surexpriment la SODZn-CU et la HO-1**

A : souris transgénique + anticorps anti-SODZn-CU

B : souris normale + anticorps anti-SODZn-CU

C : souris transgénique + anticorps antiHO-1

D : souris normale + anticorps antiHO-1

Les anticorps antiHO-1 révèlent la présence de fines granules y compris dans les régions dépourvues de dépôts amyloïdes : la surcharge oxydative due à cette oxydase s'étend donc au-delà des dépôts visibles. Par contre, les anticorps anti-SODZn-CU sont exclusivement confinés autour des plaques.

**- les souris transgéniques jeunes ne surexpriment aucune enzyme et aucun dépôt amyloïde n'a pu être détecté.**

Cette expérience suggère donc que la surexpression des enzymes SOD et HO-1 soit due à la présence des plaques amyloïdes.

Thèse soutenue par : DELPHINE TETU

Titre : FACTEURS GENETIQUES ET STRESS OXYDATIF IMPLIQUES  
DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

## ■ CONCLUSION

Affection perpétuellement en évolution grâce aux avancées de la recherche quant à son étiologie et donc à l'adaptation de ses modes de diagnostics et à ses stratégies thérapeutiques, la maladie d'Alzheimer reste une contradiction pour le patient et son entourage. En effet, les phases démentielles s'alternant avec les phases asymptomatiques de la même façon qu'une pathologie maniaco-dépressive, le patient peut perdre ses repères et parfois se retrouver dans des situations extrêmes. Parfois autonome, parfois non, l'entourage ou le personnel soignant doit jongler entre ces deux états. Un patient régulier de l'officine pouvait par exemple passer plusieurs jours en indépendance totale chez lui et telle un vice, la maladie d'Alzheimer le faisait subitement basculer dans une démence totale. Dans de telles conditions, lorsque le patient se souvient de ses phases d'autonomie et que ses dernières sont relativement longues, la famille essaie souvent d'adapter son emploi du temps afin d'aider au mieux le patient dans ses tâches quotidiennes. Mais ceci

demande une grande disponibilité et surtout une proximité. C'est pourquoi le placement en institut spécialisé reste le dernier recours. Ceci est valable pour les patients les plus âgés mais quel avenir est réservé à ceux qui développent les formes précoces de la maladie ? La recherche y travaille.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 1<sup>er</sup> Août 2005

Le Doyen



P. DEMENGE



Le Président de thèse



A.M. ROUSSEL

## BIBLIOGRAPHIE

- I-1 Delacourte A. Les diagnostics de la maladie d'Alzheimer. *Annales de Biologie Clinique* 1998 ; **56** : 133-41
- I-2 Mc Khann GM, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984 ; **34** : 939-44
- I-3 Delacourte A, Buee L. Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol* 1997 ; **171** : 167-224
- I-4 Delacourte A, Buee L. Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol* 1997 ; **171** : 167-224
- I-5 Ankri J. Diagnostic, In : Ankri J. *La maladie d'Alzheimer*. Hermann, Paris, 2000 : 53-64
- I-6 Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987 ; **325** : 733-6
- I-7 Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997 ; **20** : 154-9
- I-8 Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Sci* 1995 ; **92** : 4725-7
- I-9 Schenckery J. La maladie d'Alzheimer. *Le Moniteur des Pharmacies* 1999, **2297**, Suppl.II : 6
- 
- II-1 Colle MA, Dessi F, Duyckaerts C, Hauw JJ. Lésions cérébrales, hypothèses pathogéniques et étiologiques de la maladie d'Alzheimer. *La revue du praticien* 1998 ; **48** : 1873-4
- II- 2 Schellenberg GC, Deeb SS, Boehnke M, et al. Association of an apolipoprotein CII allele with familial dementia of the Alzheimer type. *J Neurogenetics* 1987 ; **4** : 97-108
- II-3 Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E : high avidity binding to  $\beta$ -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993 ; **90** : 1977-81
- II-4 Lambert JC, Perez Tur J, Dupire M, et al. *Human molecular genetics* 1997 ; **12** : 2151-4
- II-5 Campion D, Brice A, Hannequin D, et al. Les facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer. *Médecine/sciences* 1996 ; **12** : 723-31
- II-6 Consensus statement : National Institute of Aging Alzheimer's Association Working Group. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet* 1996 ; **347** : 1091-1095

- II-7 Amoyel P, Brousseau T, Chartier-Halin MC, *et al.* Mutations du gène de l'ApoE et maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol* 1999 ; **155** Suppl. 3 : 3S21
- II-8 Berge-LeFranc JL, Berthezene P, Halimi G, Michel B, Oddeze C, Verdier JM. Alpha 2 macroglobuline et polymorphisme du promoteur de l'ApoE : nouveaux marqueurs de la maladie d'Alzheimer sporadique tardive. *Rev Neurol* 1999 ; **155** Suppl. 3 : 3S21
- II-9 Agid Y, Brice A, Campion D, *et al.* Génétique de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol* 1998 ; **154** : 2S 65-74
- II-10 Mattson MP. Alzheimer et stress oxydatif. *Actualités Innovation Médecine* 1998 ; **54** : 41-7
- II-11 Guo Q, *et al.* Les mutations de la préséniline sensibilisent les neurones à la suppression du facteur trophique et à l'exposition à la  $\beta$ A. *Journal Of Neuroscience* 1997 ; **17** : 4212-22
- II-12 Checler F, Chevallier N, Drouot C, *et al.* Stratégies d'identification des sécrétases impliquées dans la maladie d'Alzheimer. *Annales de Biologie Clinique* 1998 ; **3** : 277-84
- II-13 Saitoh T, Sundsmo M, Roch JM, *et al.* Secreted form  $\beta$ -amyloid protein precursor is involved in growth regulation of fibroblasts. *Cell* 1989 ; **58** : 615-22
- II-14 Mattson MP, Cheng B, Culwell AR, Esch FS, Lieberburg I, Rydel RE. Evidence for excitoprotective and intraneuronal calcium regulating roles for secreted forms of the  $\beta$ -amyloid precursor protein. *Neuron* 1993 ; **10** : 243-54
- II-15 Suh YH. An ethiological role of amyloidogenic carboxy-terminal fragment of the  $\beta$ -amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *J neurochem* 1997 ; **68** : 1781-91
- II-16 Citron M, Diehl TS, Gordon G, Biere AL, Seubert P, Selkoe DJ. Evidence of the 42- and the 40-amino acid forms of amyloid,  $\beta$  protein are generated from the  $\beta$ -amyloid precursor protein by different proteases activities. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1996 ; **93** : 13170-5
- II-17 Klafki HW, Abramowski D, Swoboda R, Paganetti PA, Staufenbiel M. The carboxyl termini of  $\beta$ -amyloid peptides 1-40 and 1-42 are generated by distinct  $\gamma$ -secretases activities. *J Biol Chem* 1996 ; **271** : 28655-9
- II-18 Sweadner K. Isozymes of the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. *Biochim Biophys* 1989 ; **988** : 185-220
- II-19 Carafoli E. The  $\text{Ca}^{2+}$  pump of the plasma membrane. *J Biol Chem* 1992 ; **4** : 2115-8
- II-20 Wood WG, Igbavboa U, Rao AM, Schroeder F, Avdulov NA. Cholesterol oxidation reduces  $\text{Ca}^{2+}$  and  $\text{Mg}^{2+}$  ATPase activity, interdigitation, and increases fluidity of brain synaptic plasma membranes. *Brain Res* 1995 ; **683** : 36-42
- II-21 Mattson MP, Tomaselli K, Rydel RE. Calcium-destabilizing and neurodegenerative effects of aggregated  $\beta$ -amyloid peptide are attenuated by basic FGF. *Brain Res* 1993 ; **621** : 35-49

- II-22 Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberburg I, Rydel RE.  $\beta$  amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci* 1992 ; **12** : 376-89
- II-23 Koj J, yang LL, Cotman CW.  $\beta$  amyloid protein increases the vulnerability of cultured cortical neurons to excitotoxic damage. *Brain Res* 1990 ; **533** : 315-20
- II-24 Shearman MS, Hawtin SR, Tailor VJ. The intracellular component of cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)62,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) reduction is specifically inhibited by  $\beta$ -amyloid peptides. *J Neurochem* 1995 ; **65** : 218-27
- II-25 Kalaria RN, Harik SI. Reduced glucose transporter at the blood-brain barrier an in cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Lab Invest* 1992 ; **53** : 1083-1088
- II-26 Khachaturian ZS. Diagnosis if Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985 ; **4211** : 1097-105
- II-27 Mirra SS, Gearing M, Mckeel DW, *et al.* Interlaboratory comparison of neuropathologie assessment in Alzheimer's disease : a study of the consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). *J Neuropath Exp Neur* 1994 ; **53** : 303-15

- III-1 Mattson MP. Cellular actions of  $\beta$ -amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic peptides derivatives. *Physiological Review* 1997 ; **77** : 1081-132
- III-2 Finch CE, Tanzi RE. Genetics of aging. *Science* 1997 ; **278** : 407-11
- III-3 Geddes JW, Mattson MP. The aging brain. Greenwich CT. *JAI Press* 1997
- III-4 Behl C, Davis JB, Lesley R, Schubert D. Hydrogen peroxyde mediates amyloid  $\beta$  protein toxicity. *Cell* 1994 ; **77** : 817-27
- III-5 Butterfield DA, Hensly K, Harris M, Mattson MP, Carney J.  $\beta$ -amyloid peptide free radical fragments initiate synaptosomal lipoperoxidation in a sequence-specific fashion : implication to Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1994 ; **200** : 710-5
- III-6 Carney JM, Carney AM. Role of protein oxidation in aging and in age-associated neurodegenerative disease. *Life Sci* 1994 ; **55** : 2097-103
- III-7 Pike CJ, Burdick D, Walencewicz AJ, Glabe CG, Cotman CW. Neurodegeneration induced by  $\beta$ -amyloid peptides *in vitro* : the role of peptide assembly state. *J Neurosci* 1993 ; **13** : 1676-87
- III-8 Dyrks T, Dyrks E, Hartmann T, Masters C, Beyreuther KE. Amyloidogenicity of  $\beta$  A4 and  $\beta$ A4-bearing amyloid protein precursor fragments by metal-catalyzed oxidation. *J Biol Chem* 1992 ; **267** : 18,210-18,217

- III-9 Aksenova M, Butterfield DA, Carney JM, et al. A model for  $\beta$ -amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide : relevance to Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 1994 ; **91** : 3270-4
- III-10 Attwell D, Miller B, Sarantis M, Traynelis FS. Potentiation of NMDA receptor currents by arachidonic acid. *Nature* 1992 ; **355** : 722-5
- III-11 Beher D, Beyreuther K, Hesse L, et al. Reactive oxygen species and Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology* 1997 ; **54** : 533-9
- III-12 Bozner P, Chyan YJ, Hsiao K, et al. Evidence of oxydative stress *and in vivo* neurotoxicity of  $\beta$ -amyloid in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *American Journal Of Pathology* 1998 ; **152** : 871-6



# Serment des Apothicaïres



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**TETU DELPHINE**

**TITRE DE LA THESE :**

Facteurs génétiques et stress oxydatif impliqués dans la maladie d'Alzheimer

**RESUME DE LA THESE :**

La maladie d'Alzheimer représente un problème majeur de santé publique de part sa prévalence importante dans la population âgée, de par la sévérité de son tableau clinique et de part l'absence de traitement curatif. Cette affection neuro-dégénérative se caractérise par la présence de deux types de lésions : les plaques séniles (formées de protéine  $\beta$ -amyloïde) et la dégénérescence neurofibrillaire (formée de protéines Tau). Ces lésions vont engendrer un stress oxydatif qui conduira à la mort neuronale.

Cette maladie a un déterminisme génétique très hétérogène. Les cas les plus fréquents sont des formes sporadiques tardives pour lesquelles des facteurs de risque comme la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E ont été déterminés. Dans les cas les plus rares à début précoce et à transmission autosomique dominante, trois gènes ont été déterminés : l'un codant pour le précurseur de la protéine  $\beta$ -amyloïde, les deux autres codant pour des protéines, les présénilines 1 et 2.

**MOTS CLES :**

Alzheimer,  $\beta$ -amyloïde, apolipoprotéine E, dégénérescence neurofibrillaire, démence, présénilines, radicaux libres

**JURY :**

PRESIDENT : ROUSSEL Anne-Marie  
MEMBRES : Hininger Isabelle, LIBERT Bénédicte

**THESE SOUTENUE LE 30/09/2005 PAR DELPHINE TETU**

[Données à caractère personnel]

