

**CONTEXTE** Principale source de démence chez les personnes âgées, la maladie d'Alzheimer recèle encore bien des zones d'ombre sur son origine et les mécanismes qu'elle met en jeu. État des connaissances, étape par étape, de cette maladie neurodégénérative.

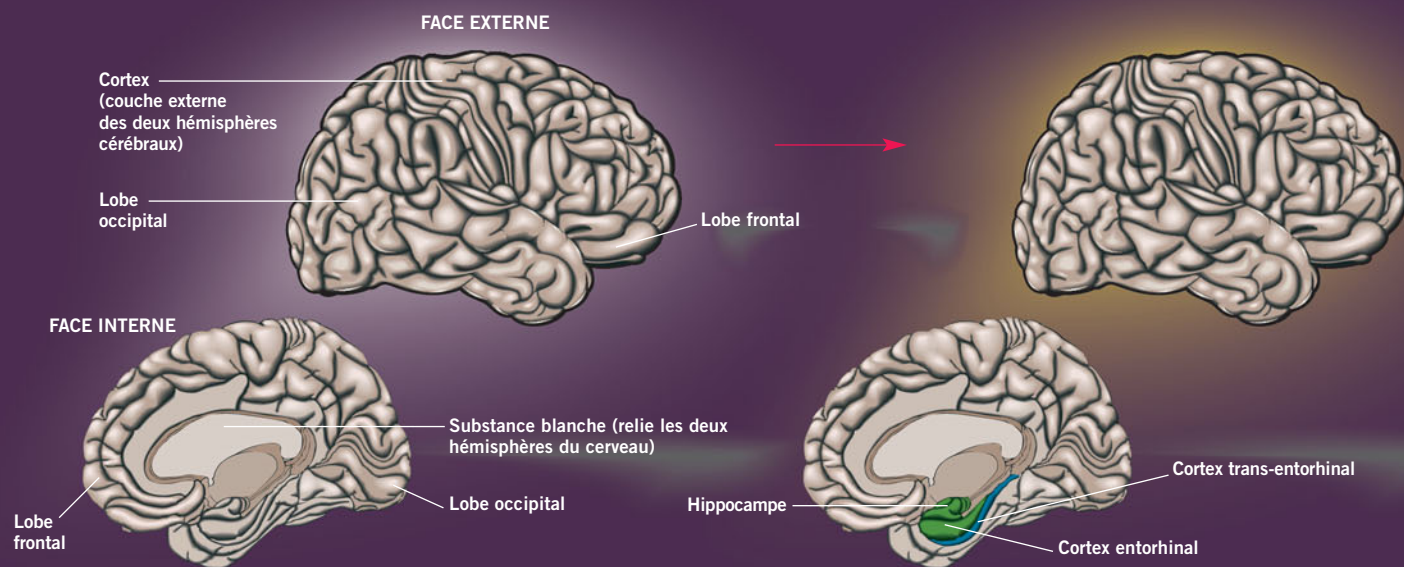
# La maladie d'Alzheimer

**PRINCIPE** Elle se caractérise par une atrophie et deux types de lésions cérébrales : les dépôts amyloïdes (plaques séniles) entre les neurones, dont le rôle n'est pas encore établi ; les dégénérescences neurofibrillaires, agrégats de protéines Tau anormales, situées dans les neurones.

## L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

L'apparition et l'aggravation des troubles cognitifs (mémoire, langage, reconnaissance visuelle et de l'orientation spatio-temporelle...) seraient liées à la **colonisation progressive du cortex cérébral par les dégénérescences neurofibrillaires**, dont la vitesse varie

selon les sujets. Les dépôts amyloïdes envahissent la majorité des régions du cerveau dès les premiers stades de cette colonisation, mais leur quantité reste relativement stable pendant l'évolution de la maladie.

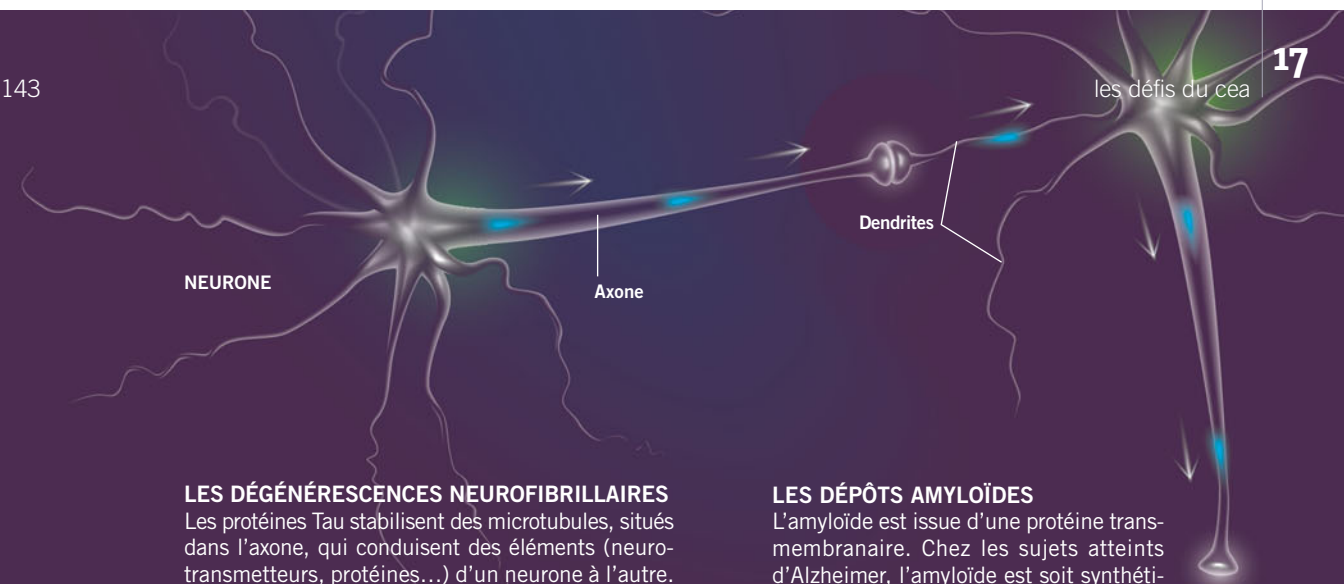


### Cerveau sain

Ci-dessus, hémisphère droit d'un cerveau sain. Les figures qui suivent montrent différentes étapes intermédiaires de l'évolution de la maladie, qui comprend dix stades.

### Léger déclin cognitif

Apparition des dégénérescences neurofibrillaires dans le cortex trans-entorhinal (**stade 1**), puis dans le cortex entorhinal (**stade 2**). Lorsque l'hippocampe est atteint (**stade 3**), un déclin cognitif léger peut se manifester (troubles de mémoire à court terme). Les dépôts amyloïdes touchent déjà une grande partie du cerveau. Certains sujets se stabilisent à ce stade.

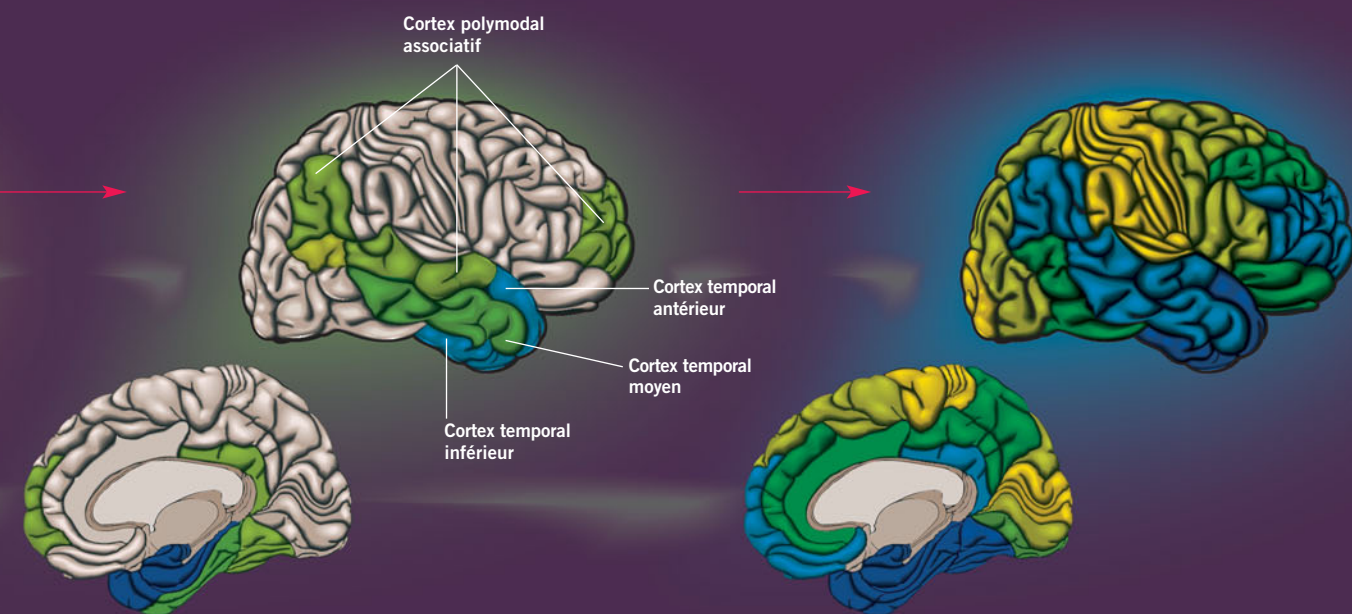


## LES DÉGÉNÉRESCENCES NEUROFIBRILLAIRES

Les protéines Tau stabilisent des microtubules, situés dans l'axone, qui conduisent des éléments (neurotransmetteurs, protéines...) d'un neurone à l'autre. Chez les sujets atteints d'Alzheimer, elles sont anormales (hyperphosphorylées) et ne les stabilisent plus. Elles s'agrègent sous forme de fibres dans l'axone, entraînant des dysfonctionnements, voire la mort des neurones touchés.

## LES DÉPÔTS AMYLOÏDES

L'amyloïde est issue d'une protéine transmembranaire. Chez les sujets atteints d'Alzheimer, l'amyloïde est soit synthétisée en excès, soit mal éliminée. Elle s'accumule alors sous forme de dépôts entre les neurones.



La densité de la couleur exprime l'intensité du processus dégénératif de façon proportionnelle.

### Apparition des troubles cognitifs moyens et début de démence

Progression dans le cortex temporal antérieur (**stade 4**), puis dans le cortex temporal inférieur (**stade 5**). Le déclin cognitif léger est de plus en plus probable. Les troubles cognitifs moyens (mémoire, langage, coordination des mouvements) commencent lorsque le cortex temporal moyen est atteint (**stade 6**). La démence débute lorsque le cortex polymodal associatif est colonisé (**stade 7**). Les dépôts amyloïdes évoluent peu entre les stades précédents et celui-ci.

### Manifestation de démence sévère

Colonisation du cortex secondaire sensitif ou moteur (**stade 8**) et du cortex primaire sensitif, visuel ou moteur (**stade 9**) par les dégénérescences neurofibrillaires. La démence passe alors de légère à modérée. Lorsque la totalité du cortex est colonisée, la démence est sévère (**stade 10**).

## AU CEA

Le CEA consacre de nombreuses équipes, installations et plateformes expérimentales aux recherches sur le diagnostic, l'évolution et le traitement de la maladie d'Alzheimer. L'étude de cette maladie neurodégénérative relève autant de la recherche fondamentale (biologie structurale, génomique...) que des technologies pour la santé (développement de bio-marqueurs, imagerie médicale...).