



ANNÉE DE LA
BIOLOGIE
2021-2022

Comprendre la maladie d'Alzheimer: des mécanismes aux médicaments



Dr. Mounia Chami

Chargée de recherche INSERM

Directeur d'un groupe de recherche

Institut de Pharmacologie moléculaire et cellulaire
CNRS-UMR 7275

Valbonne, Sophia Antipolis



La maladie d'Alzheimer

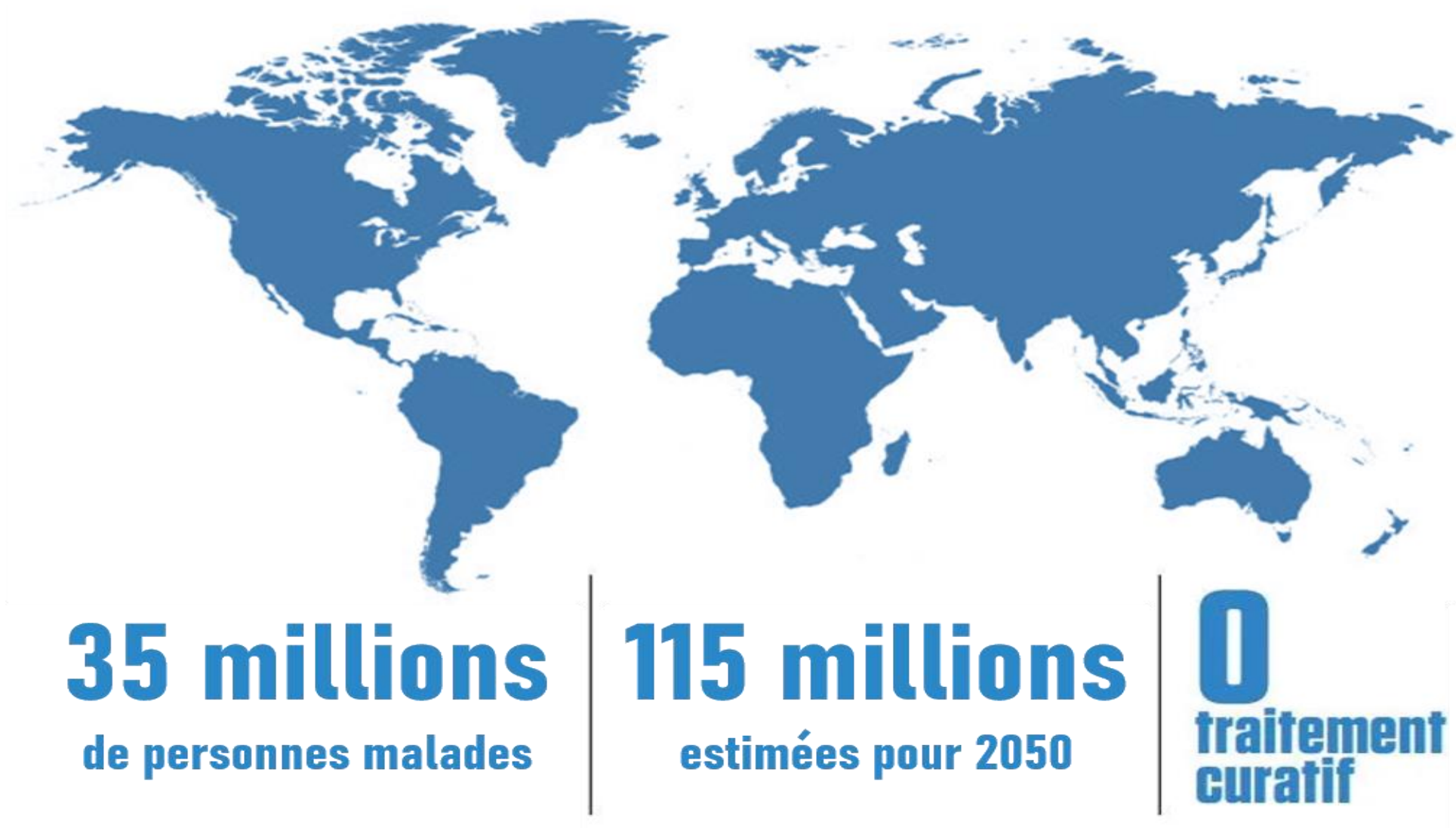
MALADIE NEURODÉGÉNÉRATIVE

- MORT PROGRESSIVE DES CELLULES DU CERVEAU

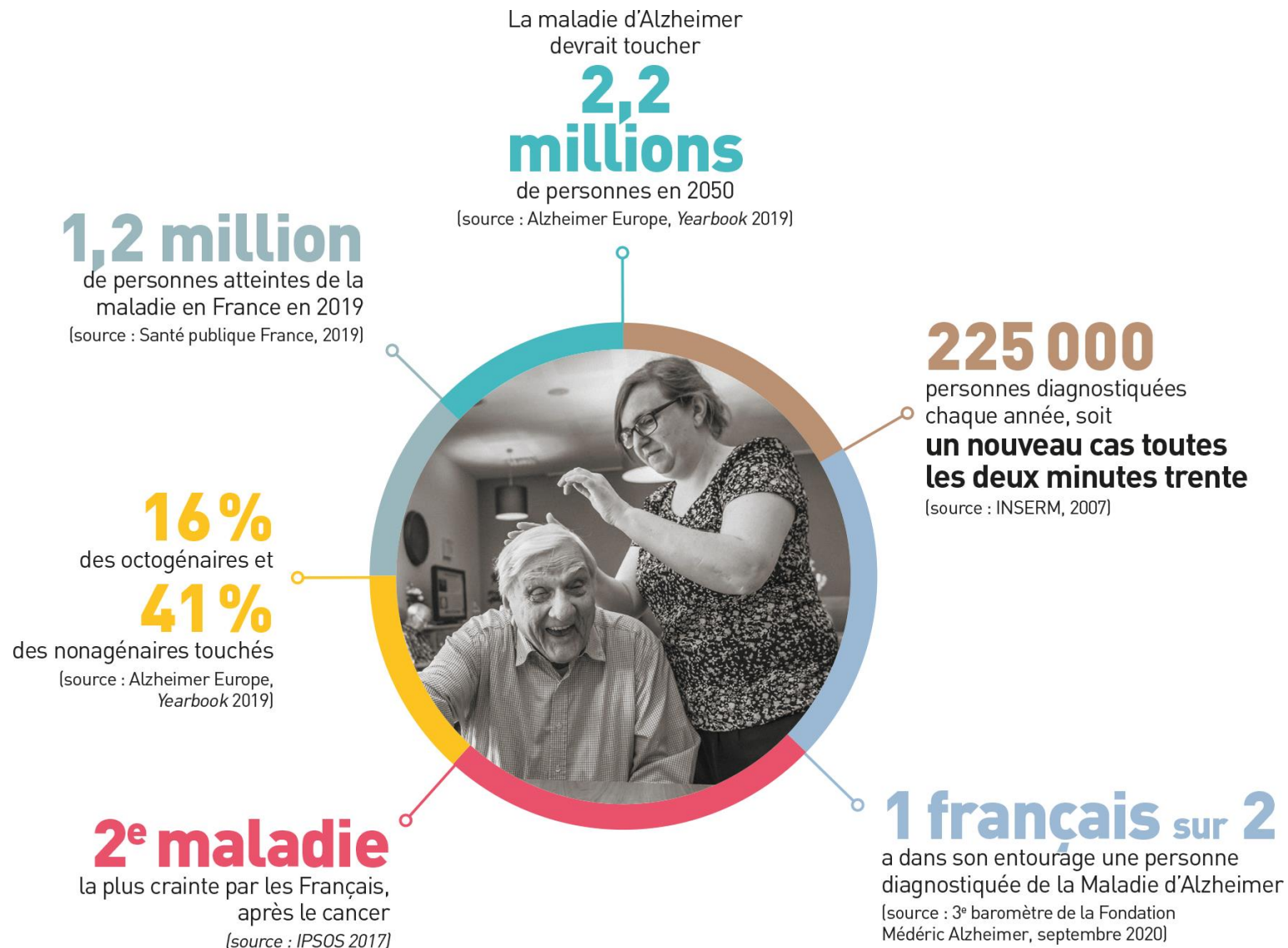
LA PLUS FRÉQUENTE DES DÉMENCES SÉNILES

- DÉMENCE SÉNILE: PERTE DES CAPACITÉS COGNITIVES ET INTELLECTUELLE CHEZ UN SUJET ÂGÉ

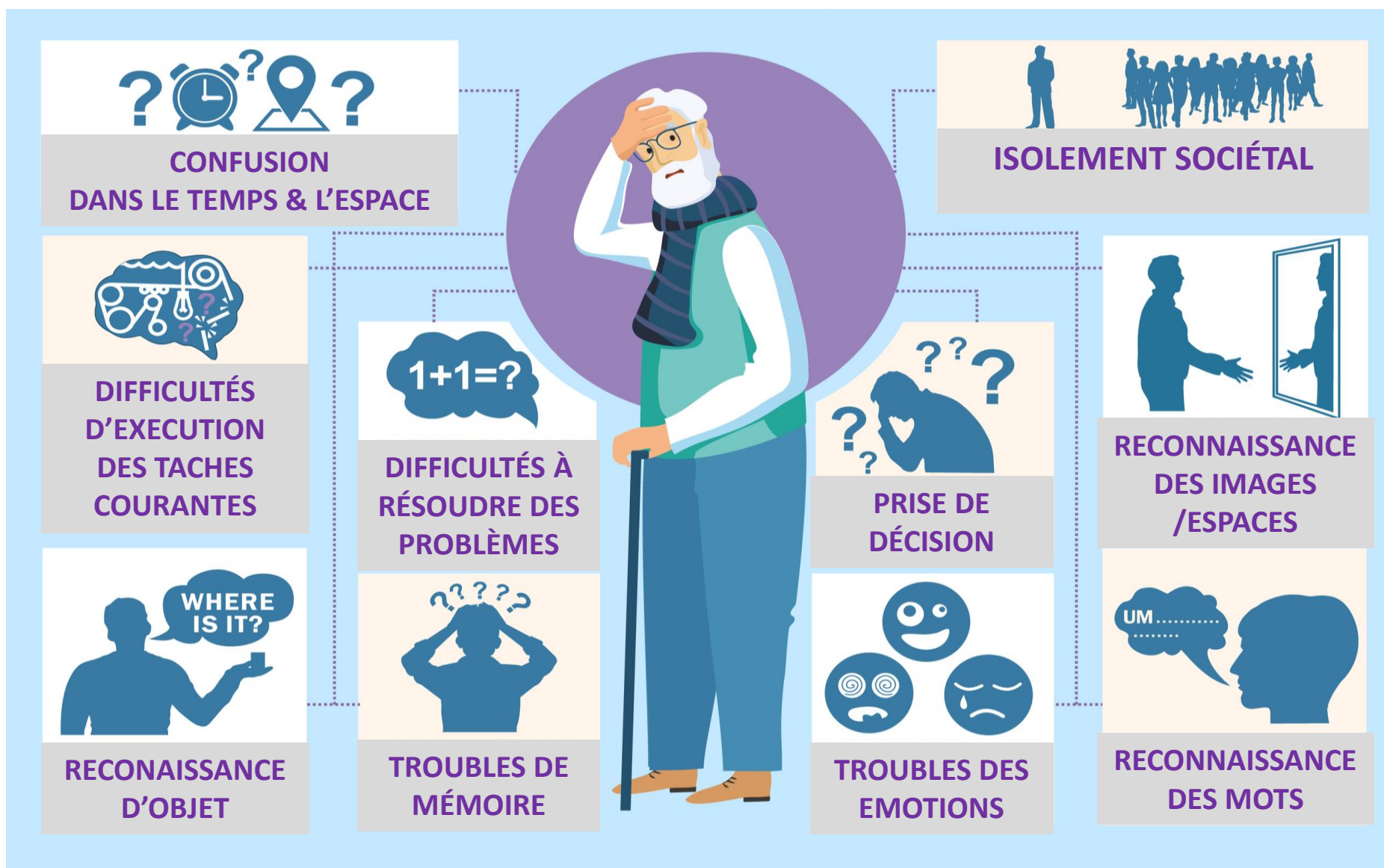
La maladie d'Alzheimer dans le monde



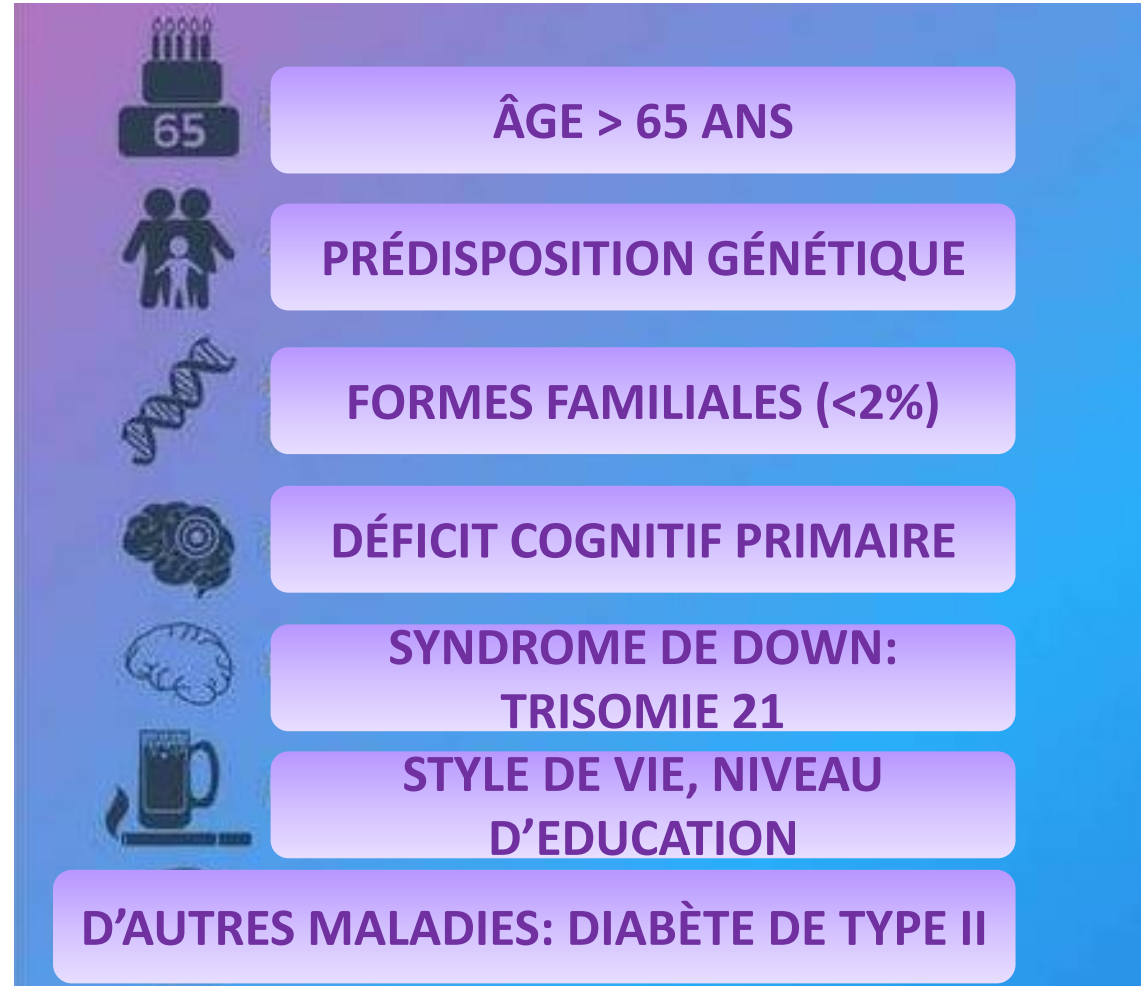
La maladie d'Alzheimer en France



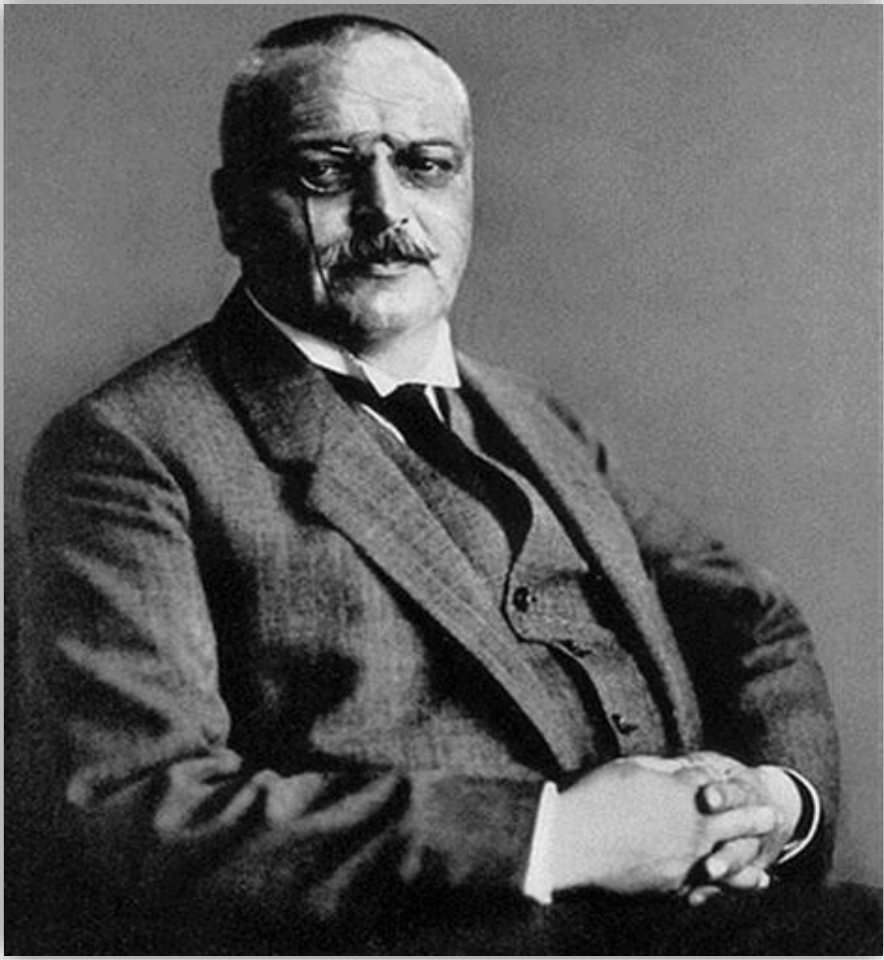
Symptômes de la maladie d'Alzheimer



Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer



Historique: le neurologue

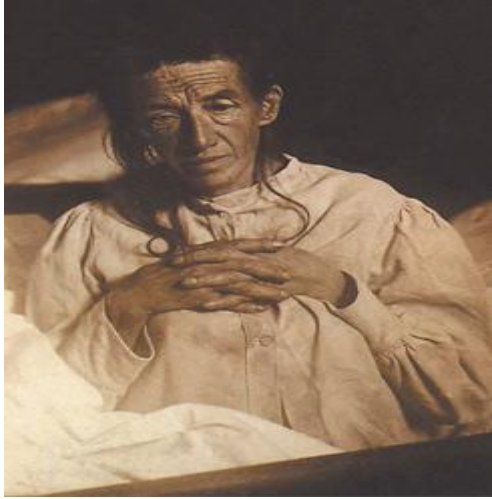


Dr. Alois Alzheimer
(1864-1915)

En novembre 1901, le neurologue Alois Alzheimer examine Auguste Deter, une femme de 51 ans qui souffre de troubles de mémoire, du langage et d'autres troubles psychologiques (désorientation, hallucinations, etc).

L'état de la patiente correspondait à une démence, mais puisqu'elle était particulièrement jeune, le Dr. Alois Alzheimer lui diagnostiqua une « démence présénile ».

Historique: la patiente



Auguste D. (la patiente) décède le 8 avril 1906 (54 ans). Après accord de la famille, le Dr. Alzheimer pratiqua une autopsie sur sa patiente. Il constata une grande atrophie de son cerveau, particulièrement au niveau du cortex, une fine couche extérieure du cerveau impliquée dans la mémoire, le langage, le jugement et la pensée en général.



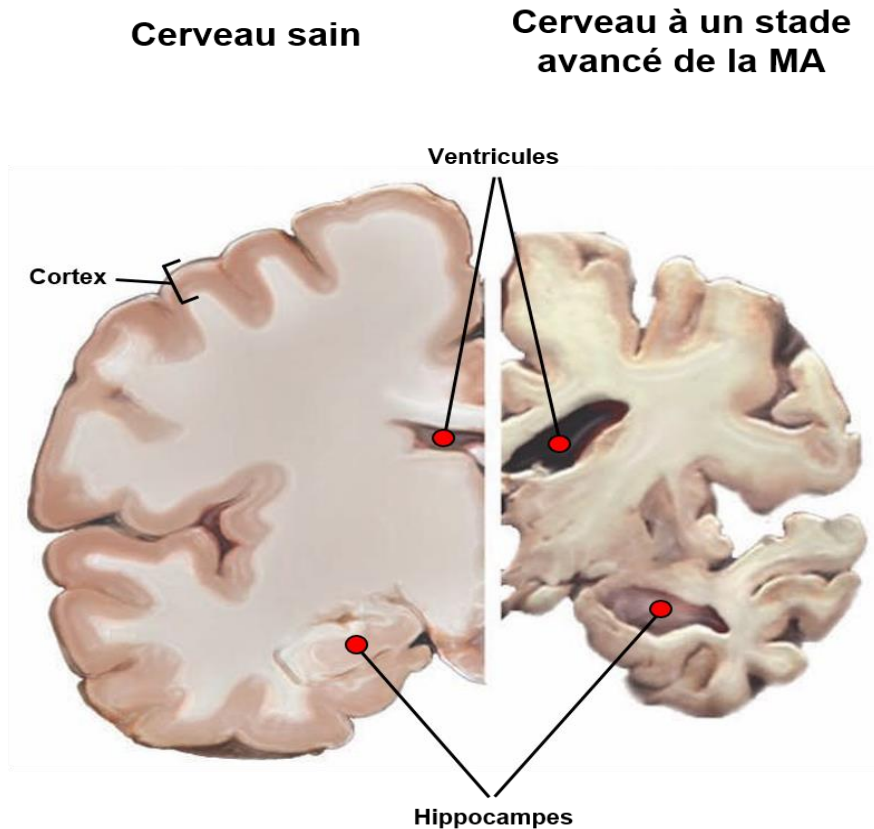
Dessin des dégénérescences neurofibrillaires du cerveau de Auguste D. tiré de l'article de 1911 d'Alois Alzheimer.

L'analyse de fines tranches du cerveau colorées avec une technique d'imprégnation argentique révéla deux types de dépôts à l'intérieur et entre les cellules nerveuses (neurones). Ces dépôts étaient déjà connus à l'époque, mais c'est la première fois qu'Alzheimer les observait chez une personne aussi jeune.

Caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer

Echelle macroscopique

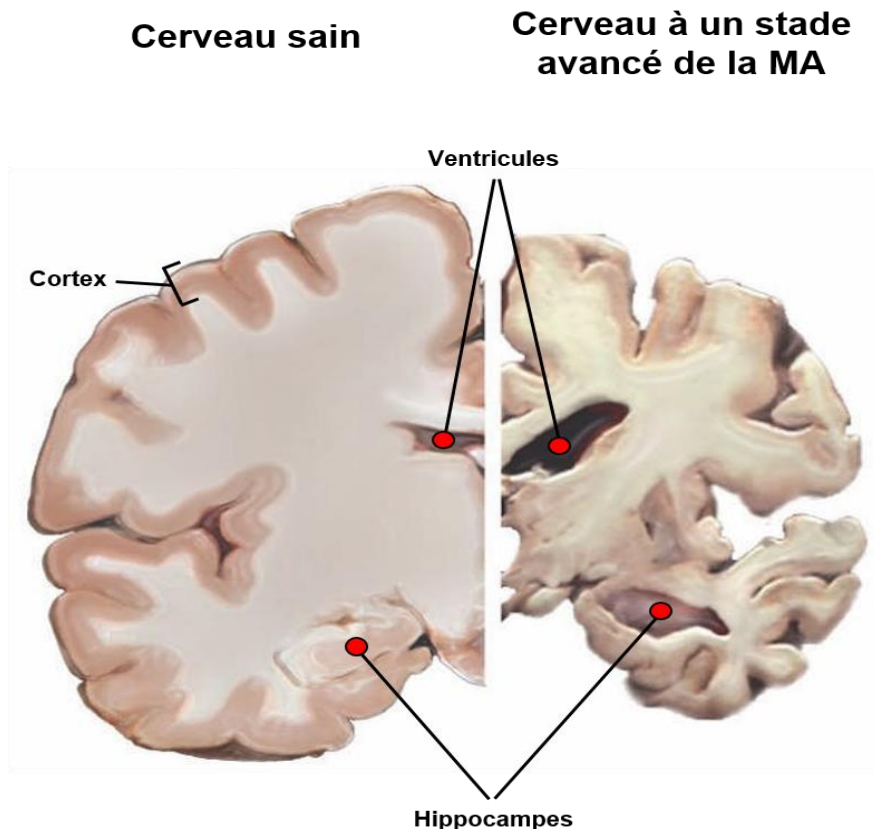
➤ Atrophie cérébrale



Caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer

Echelle macroscopique

➤ Atrophie cérébrale

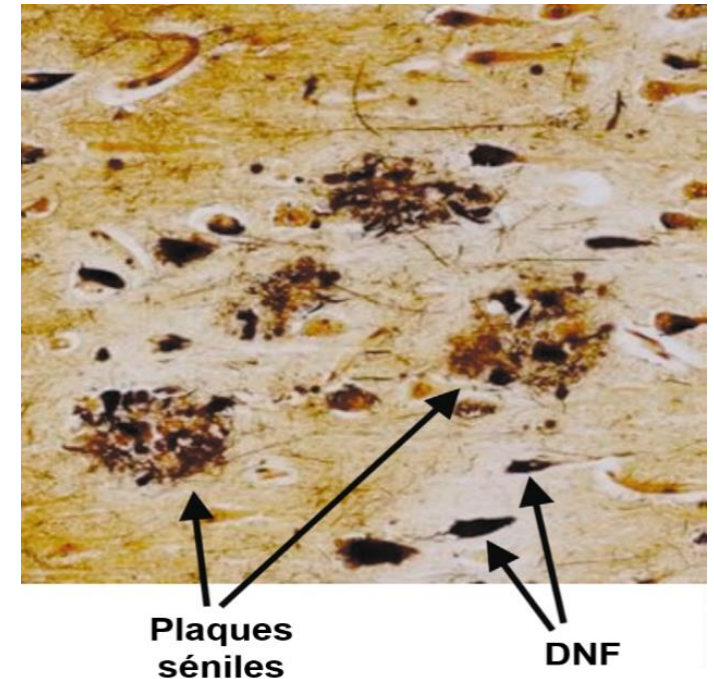


Echelle microscopique

- Agrégation de peptides amyloïdes β en plaque sénile
- Agrégation de protéines pTau en dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

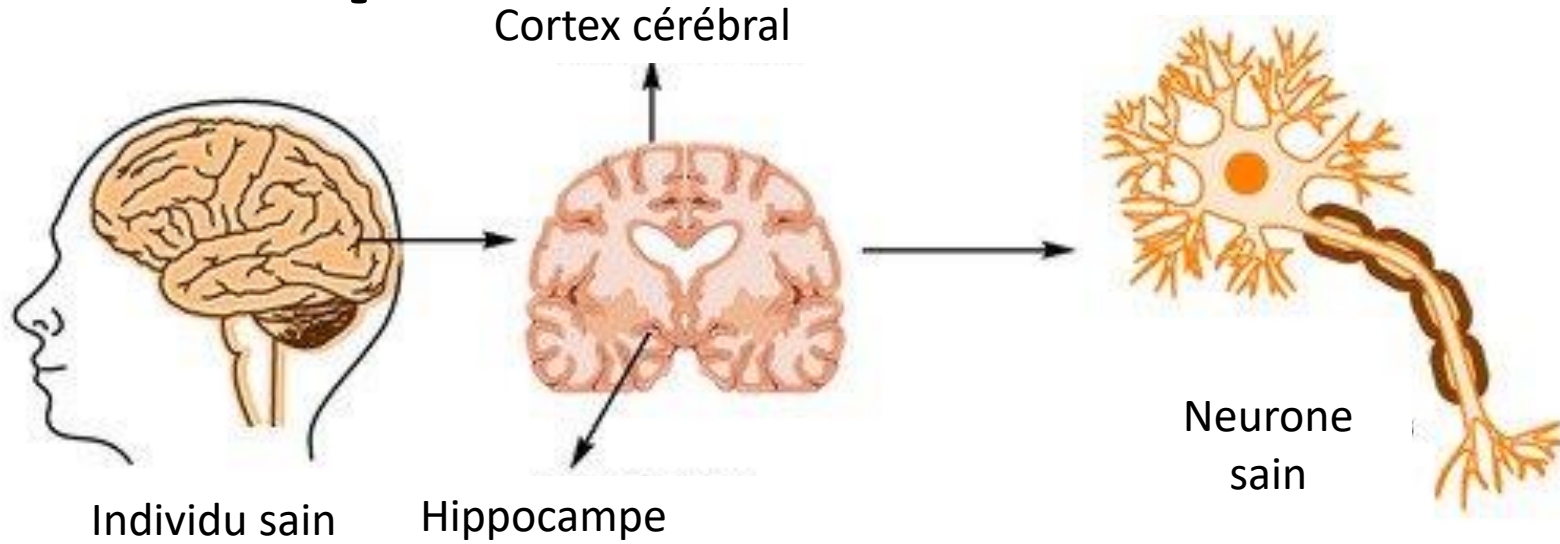


DNF dessinées par
Alois Alzheimer

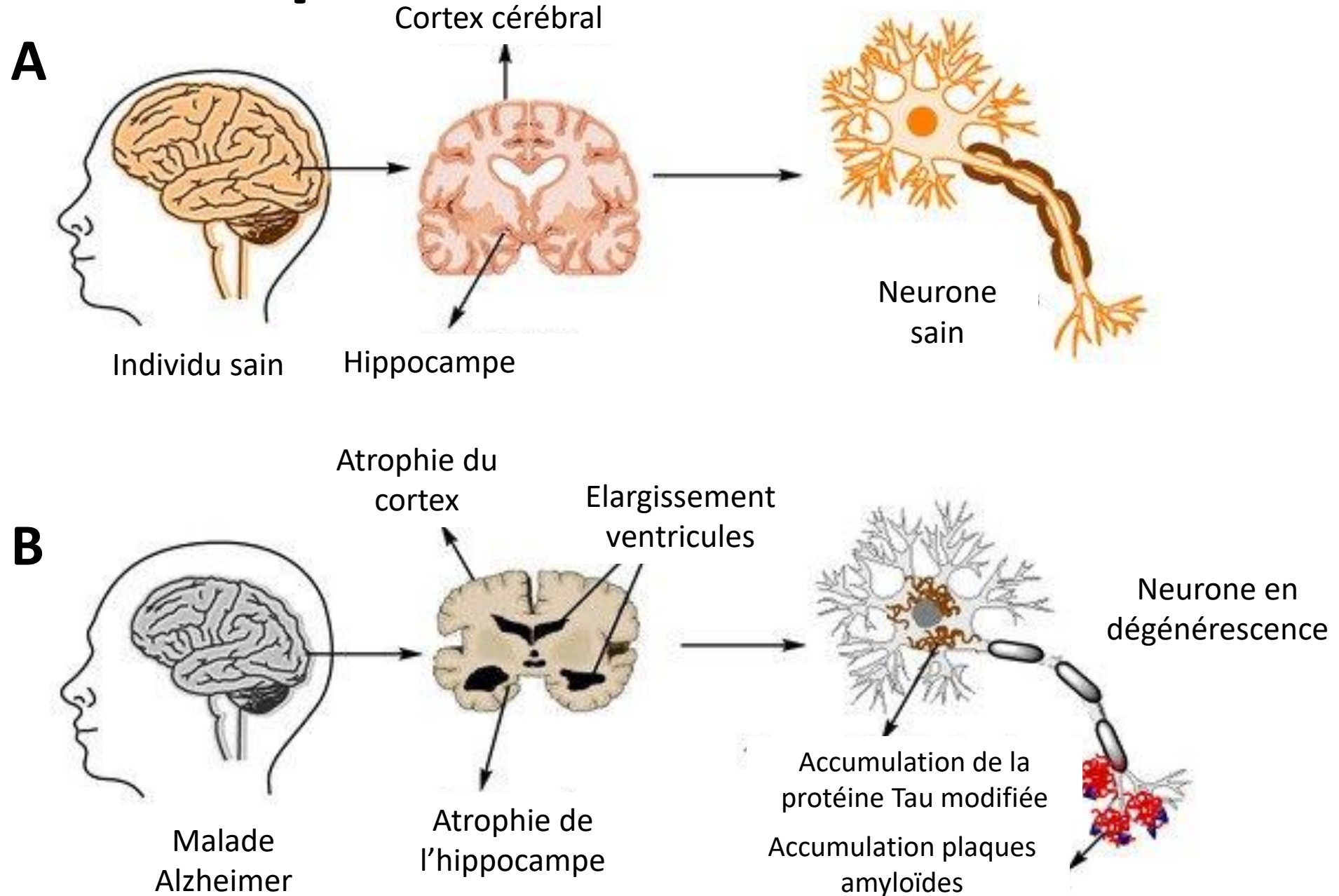


Caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer

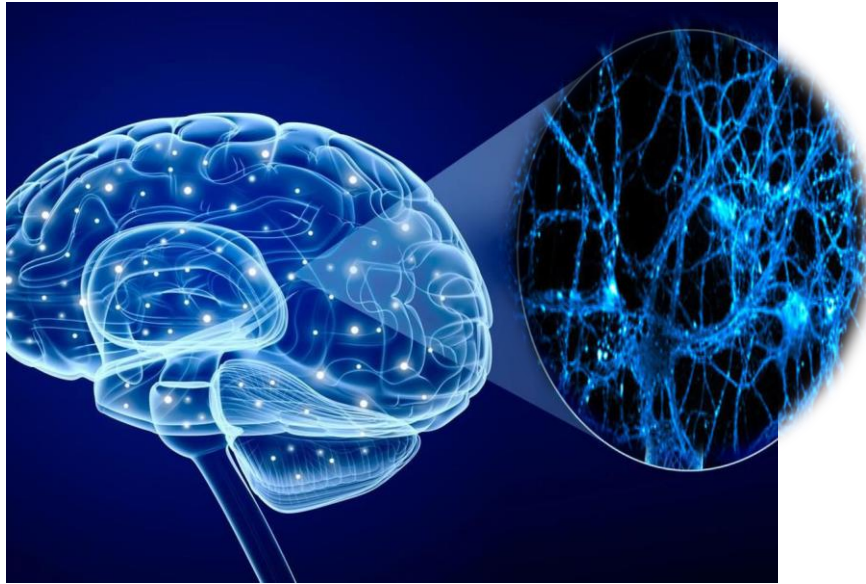
A



Caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer

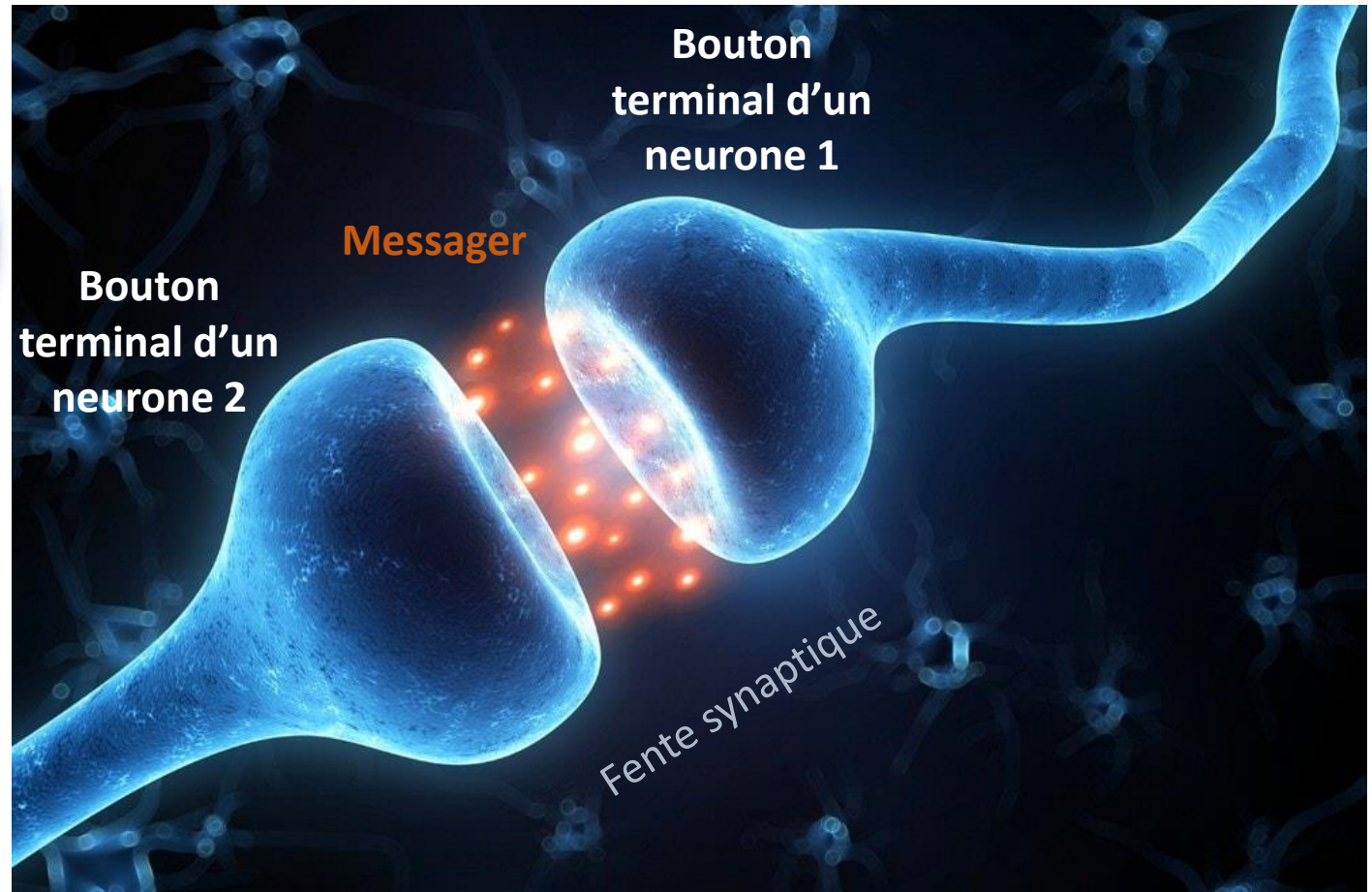


Communication neuronale: la synapse



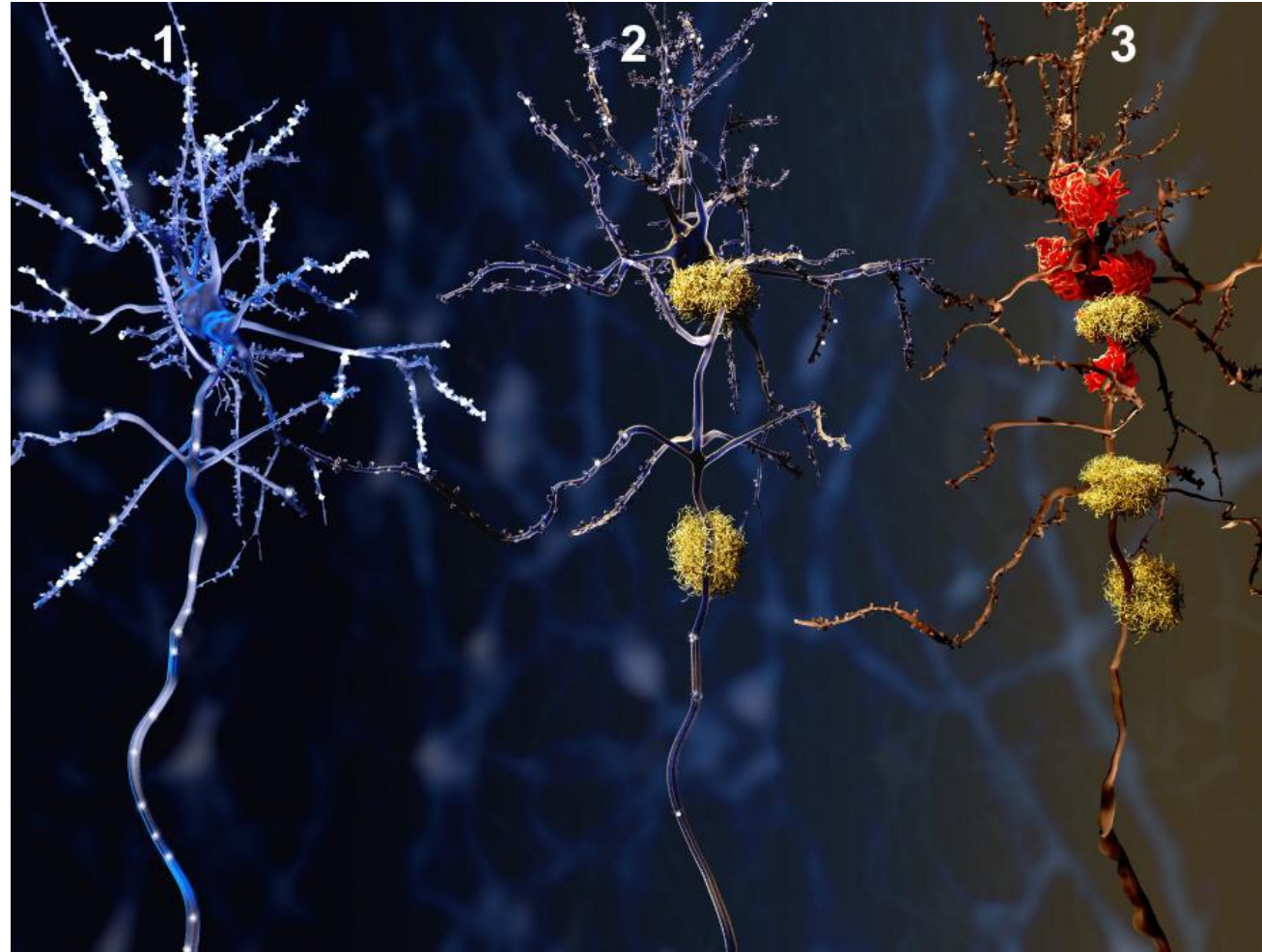
Cerveau : 86 milliards de neurones

Synapse: transmission, stockage, exécution des informations

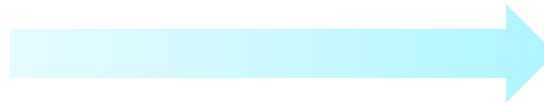


10.000 milliards de synapses dans 1 cm³ de cerveau humain.

Conséquence de la mort des neurones

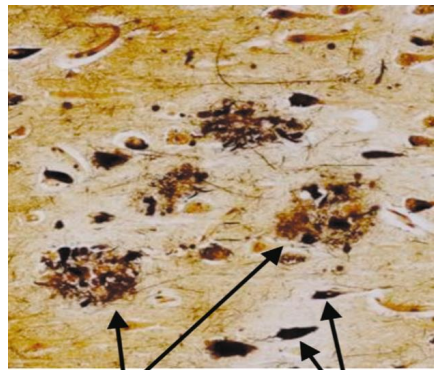


Neurone
sain

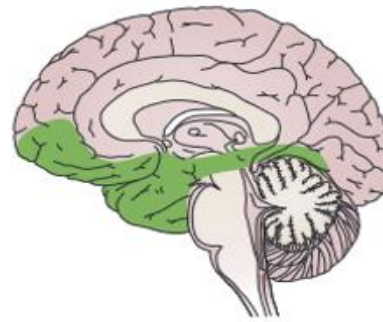


Neurone en
dégénérescence

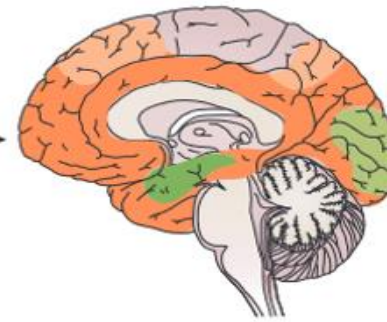
Les stades de la maladie d'Alzheimer



Plaques amyloïdes



Stade A



Stade B



Stade C

Stades de Braak (DNF)



Stades I-II



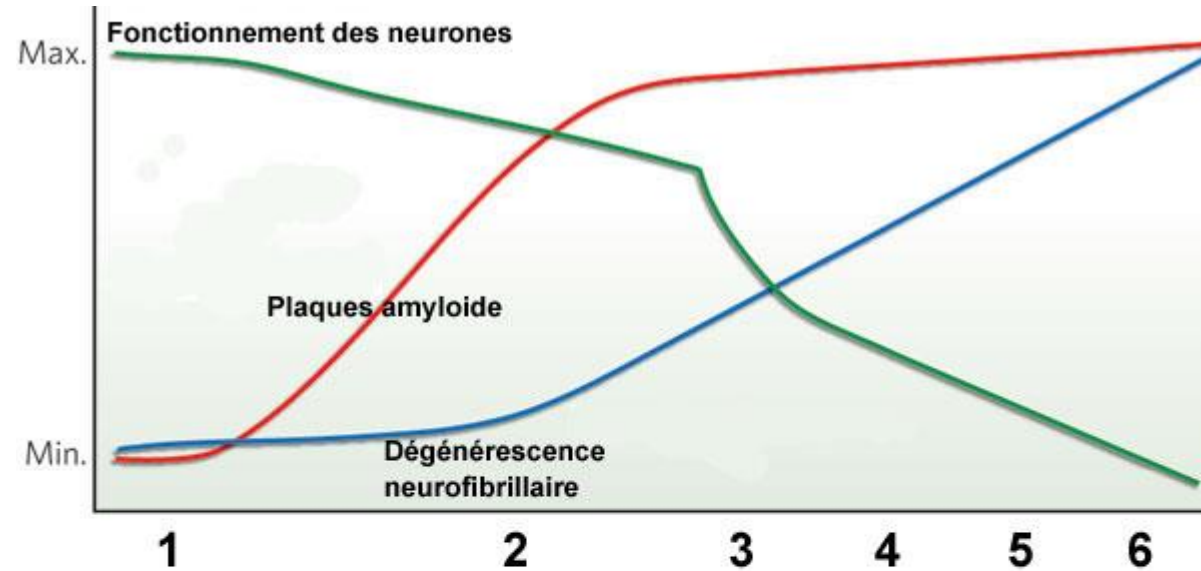
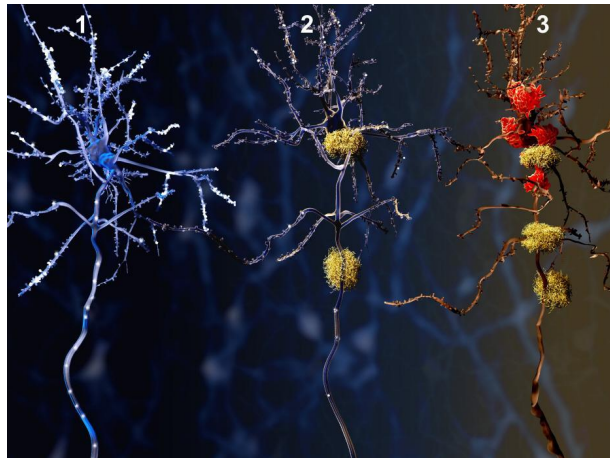
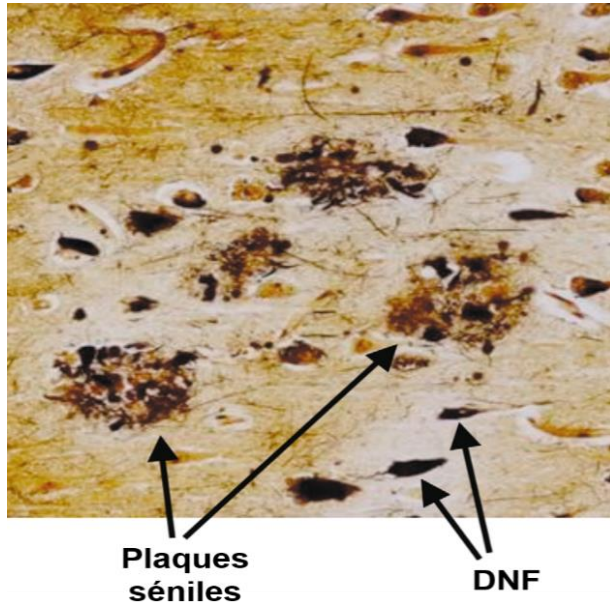
Stades III-IV



Stades V-VI



Les stades de la maladie d'Alzheimer



1. Pas de maladie d'Alzheimer (sujet sain en apparence)
2. Stade préclinique de la maladie (pas de symptômes)
3. Stade très léger de la maladie
4. Stade léger
5. Stade modéré
6. Stade sévère

Chronologie de nos connaissances sur la maladie d'Alzheimer

1907-1960

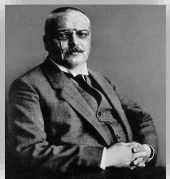


Dr. Alois Alzheimer

Première description
de la maladie
Atrophie du cerveau
Dépôts anormaux
dans et autour des
cellules nerveuses

Chronologie de nos connaissances sur la maladie d'Alzheimer

1907-1960



Dr. Alois Alzheimer

Première description
de la maladie
Atrophie du cerveau
Dépôts anormaux
dans et autour des
cellules nerveuses

1970-1979

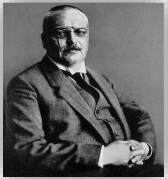
Données
épidémiologiques

La Maladie
d'Alzheimer:
1^{ère} cause de
démence



Chronologie de nos connaissances sur la maladie d'Alzheimer

1907-1960



Dr. Alois Alzheimer

Première description
de la maladie
Atrophie du cerveau
Dépôts anormaux
dans et autour des
cellules nerveuses

1970-1979

Données
épidémiologiques

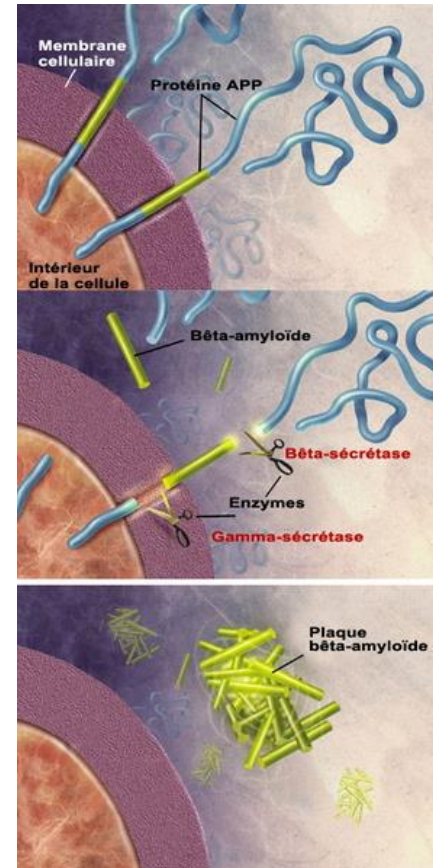
La Maladie
d'Alzheimer:
1^{ère} cause de
démence

1980-1989

Description des formes
génétiques familiales de
la maladie d'Alzheimer

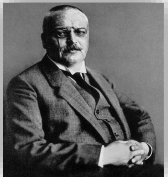
Gène APP
Gènes PS1 et PS2

Comment se forment
les plaques amyloïdes



Chronologie de nos connaissances sur la maladie d'Alzheimer

1907-1960



Dr. Alois Alzheimer

Première description de la maladie
Atrophie du cerveau
Dépôts anormaux dans et autour des cellules nerveuses

1970-1979

Données épidémiologiques

La Maladie d'Alzheimer:
1^{ère} cause de démence

1980-1989

Description des formes génétiques familiales de la maladie d'Alzheimer

Gène APP
Gènes PS1 et PS2

Comment se forment les plaques amyloïdes

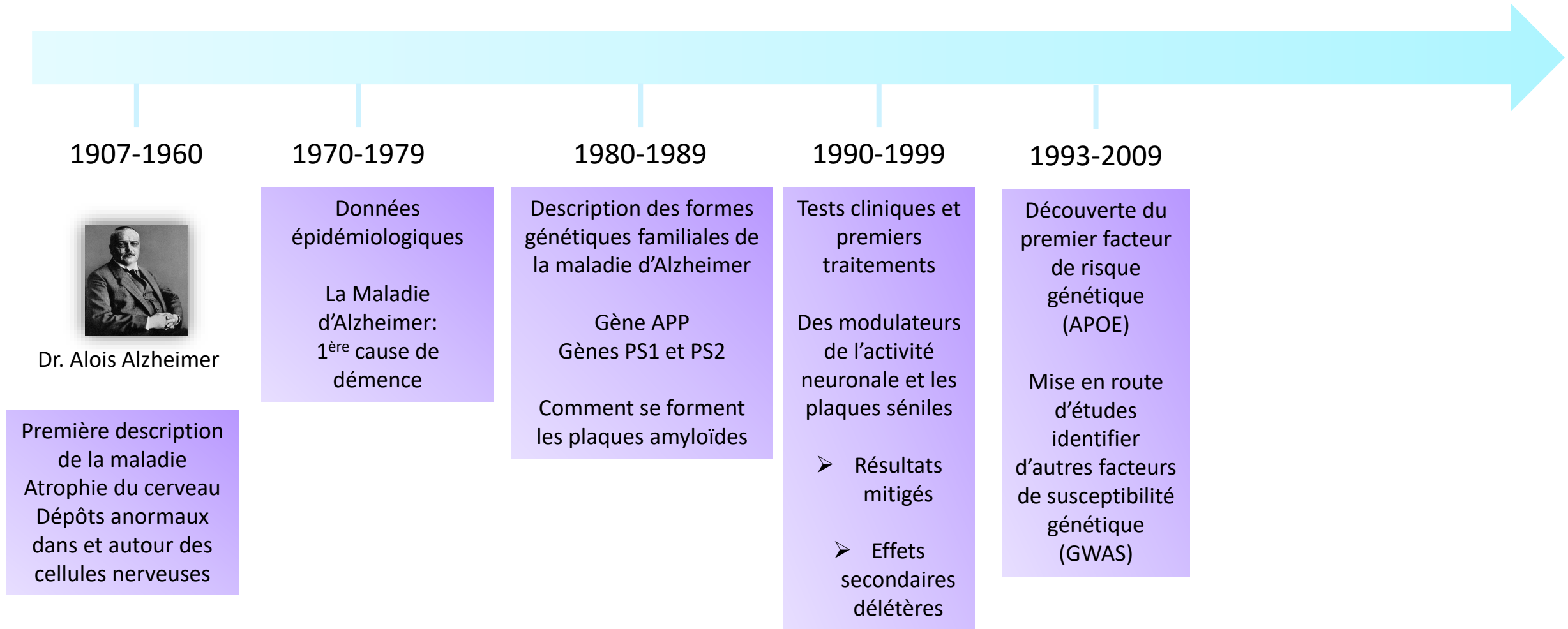
1990-1999

Tests cliniques et premiers traitements

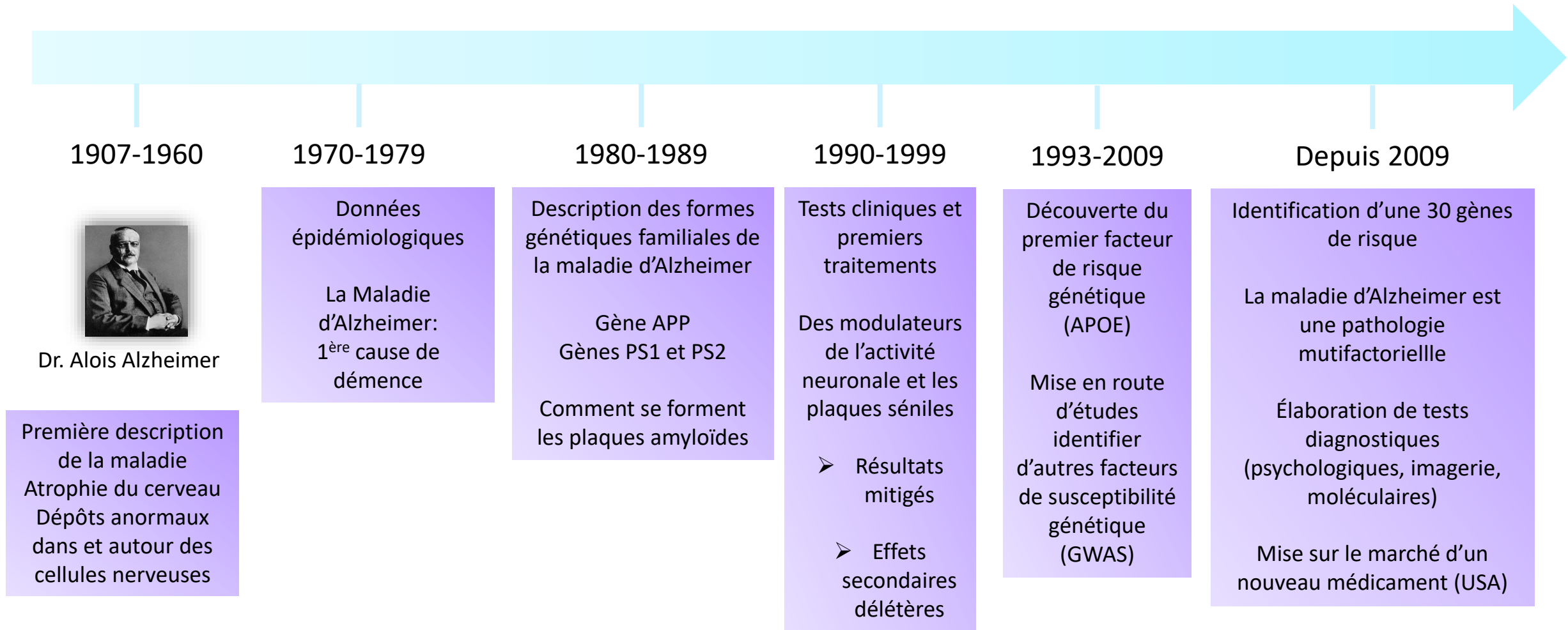
Des modulateurs de l'activité neuronale et les plaques séniles

- Résultats mitigés
- Effets secondaires délétères

Chronologie de nos connaissances sur la maladie d'Alzheimer



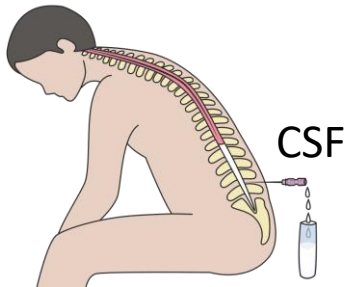
Chronologie de nos connaissances sur la maladie d'Alzheimer



Diagnostic de la Maladie d'Alzheimer



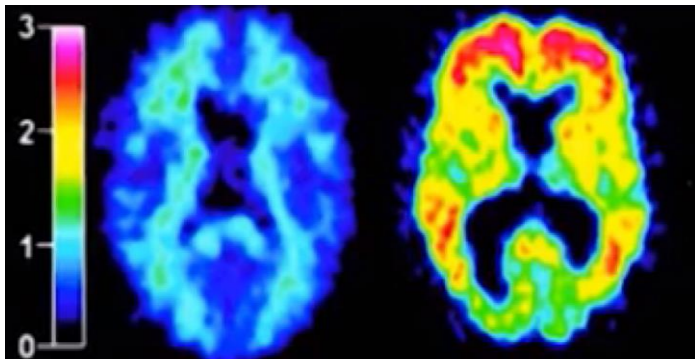
RDV Neurologue



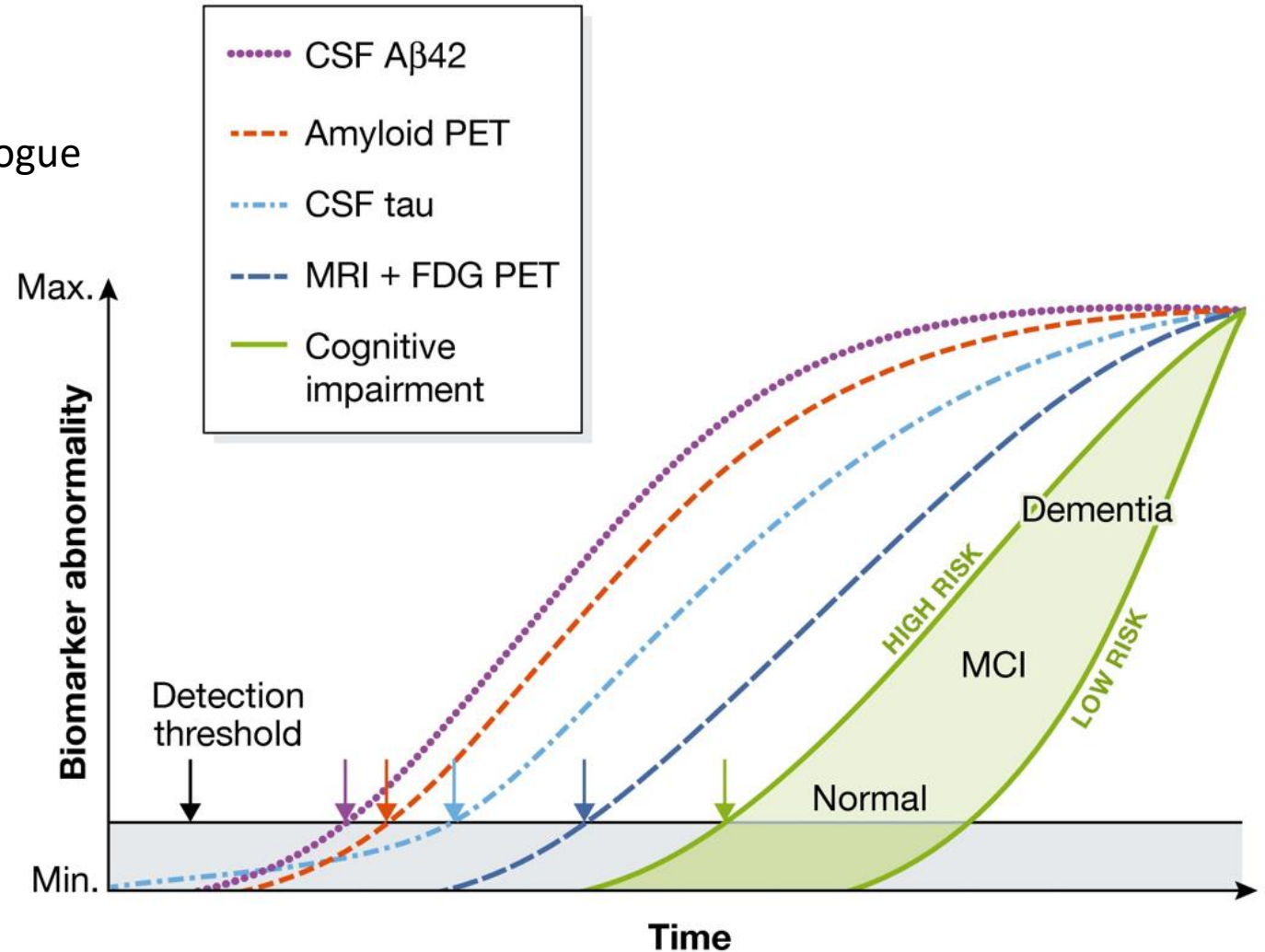
CSF



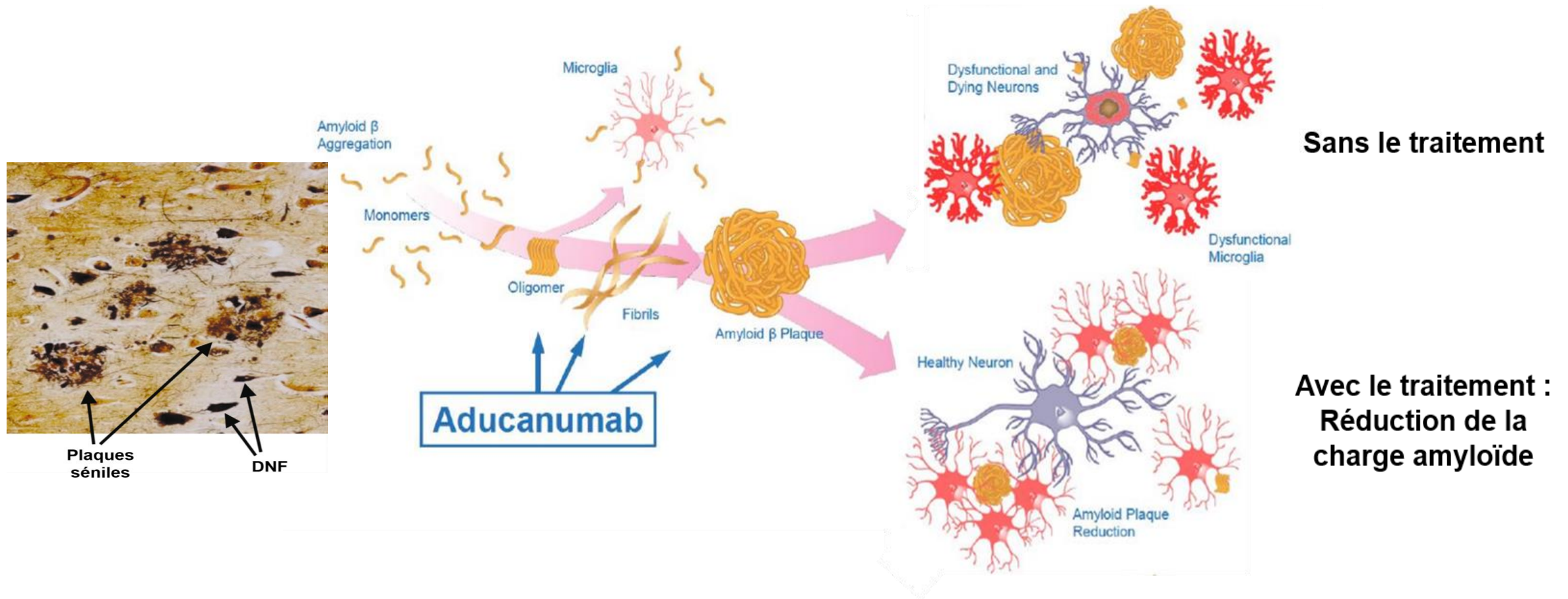
Sang



Imagerie du cerveau



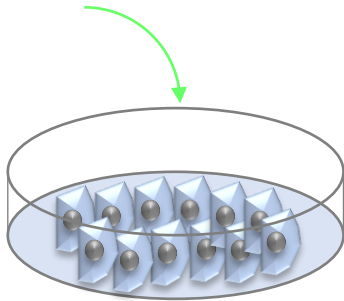
Aducanumab: un traitement contre la Maladie d'Alzheimer ?



Les recherches sur la maladie d'Alzheimer

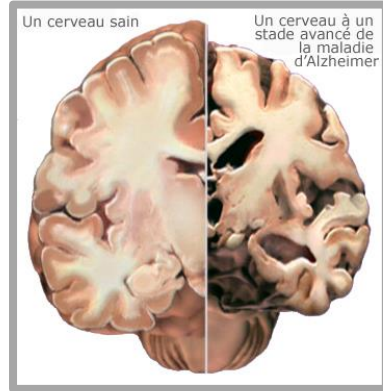
« *in vitro* »

✓ A β
✓ Gènes « Alzheimer »



Cellules
neuronales
d'origine humaine

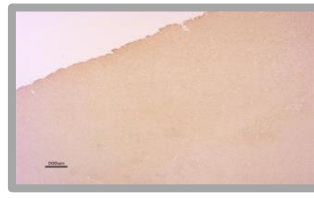
« *Ex vivo* » et « *in vivo* »



Echantillons de
cerveaux humains



Homogénats
de cerveau

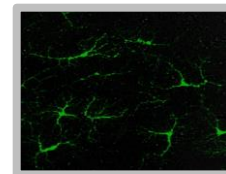


Coupes
de cerveau



Souris
« Alzheimerisées »

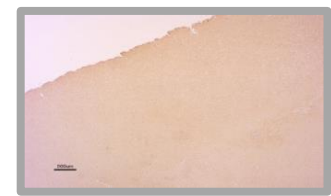
Tests de
molécules
médicaments



Culture de
neurones
Contrôle et
« Alzheimer »



Homogénats
de cerveau

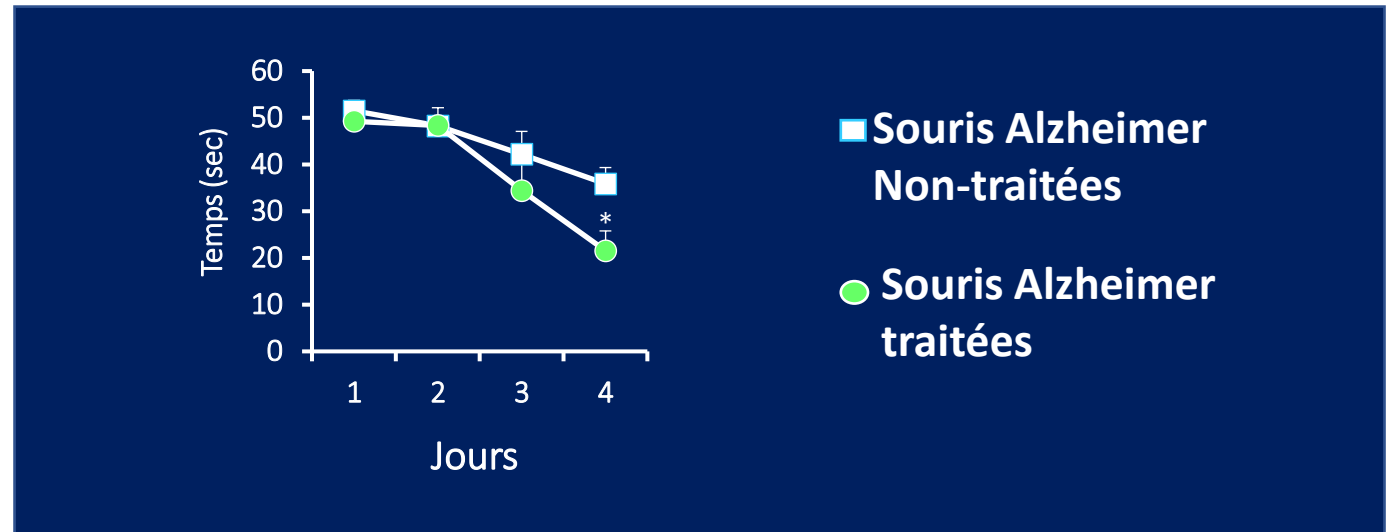
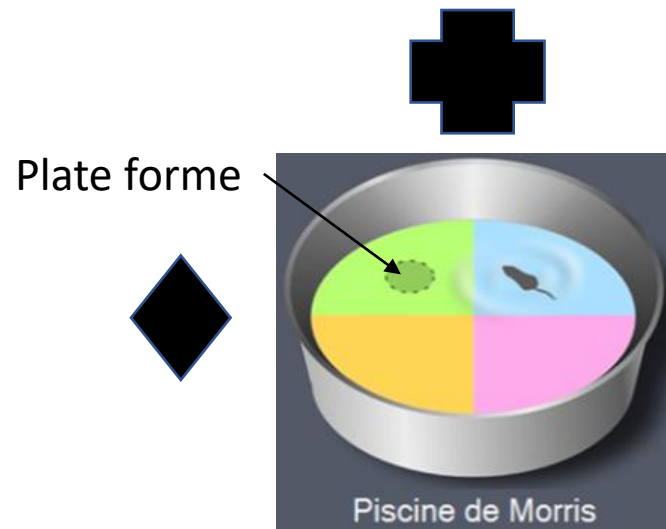


Coupes
de cerveau

Les recherches sur la maladie d'Alzheimer

1) Autorisation à l'expérimentation animale, 2) éthique du bien être animal, 3) formation

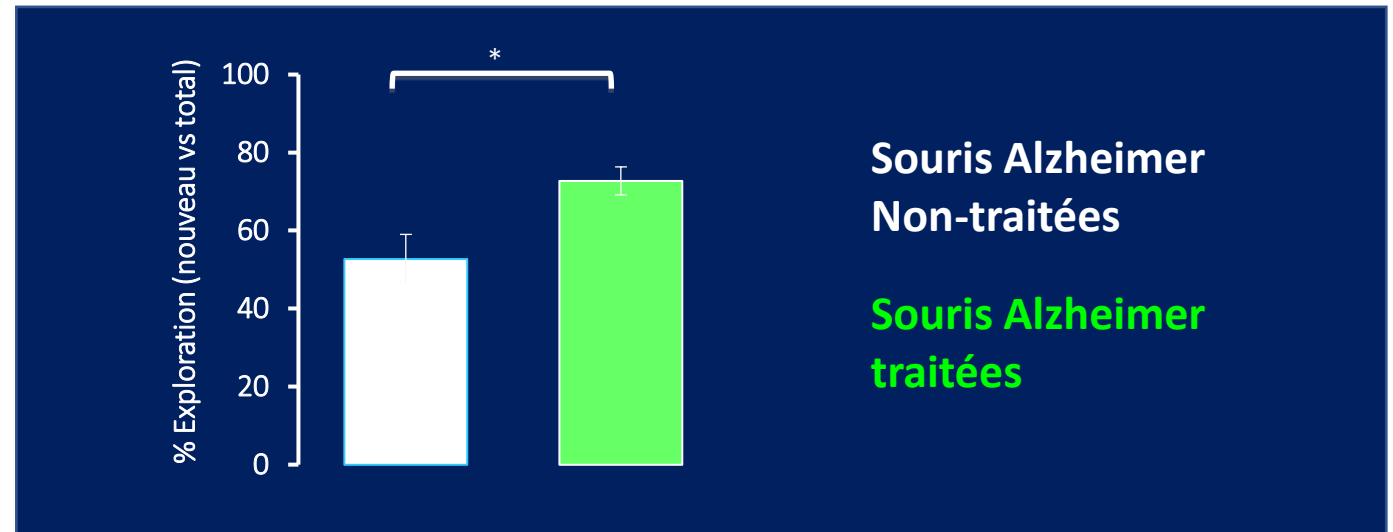
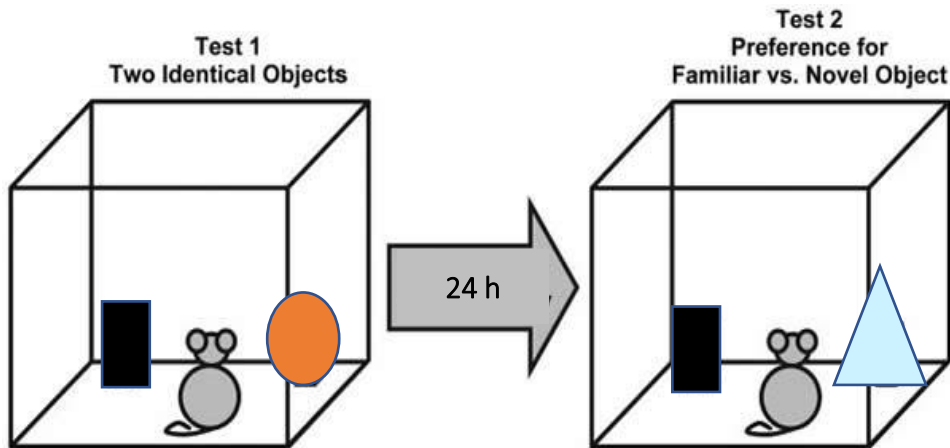
✓ Mémoire dans l'espace



Les recherches sur la maladie d'Alzheimer

1) Autorisation à l'expérimentation animale, 2) éthique du bien être animal, 3) formation

✓ Mémoire de Reconnaissance d'objets



Merci pour votre attention

