

La maladie d'Alzheimer, le stress chronique, et le calcium

Hélène Ollat

A. Introduction

1. La maladie d'Alzheimer

1.1. La neuropathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) regroupe (1)

- une accumulation progressive du peptide A β , né du clivage de l'*Amyloid Protein Precursor* (APP). Ces peptides forment alors des fibrilles amyloïdes extracellulaires, qui s'agrègent pour former des inclusions dans les espaces interneuraux (annexe 1).
- une accumulation progressive de protéines tau hyperphosphorylées. Celles-ci ne peuvent plus se fixer aux microtubules, ce qui induit un "collapsus" du réseau microtubulaire. Et elles forment alors des inclusions intracellulaires (les dégénérescences neurofibrillaires/DNFs) (annexe 1)
- une perte importante de neurones et de synapses dans de nombreuses structures cérébrales
- une inflammation, orchestrée par les cellules microgliales

1.2. Les critères neuropathologiques actuels de la MA sont ceux du NIA-RI, fondés sur l'importance des plaques séniles et des DNFs (annexe 2)

1.3. L'accumulation des fibrilles amyloïdes est généralement considérée comme la principale cause de la dégénérescence neuronale, en particulier du fait que les mutations des gènes responsables de MA familiales conduisent à une augmentation du peptide A β : gène de l'APP ; et gènes des présénilines 1 et 2^(a).

Cependant au tout début de la manifestation clinique de la MA, lorsqu'il n'y a pas de démence mais des troubles de la mémoire épisodique (le *Mild Cognitive Impairment* de type amnésique), la densité des plaques séniles n'est que très faiblement associée à la sévérité de ce trouble mnésique (2, 3). En revanche on a montré que ce trouble prédominant est lié à une altération de la transmission synaptique et sa plasticité dans l'hippocampe (dit aussi "corne d'Ammon"), qui précède la neurodégénérescence et qui est induite par des oligomères diffusibles du peptide A β (2-6) (figure 1).

1.4. Des facteurs environnementaux influencent la pathogénie et la clinique de la MA. Par exemple plus le niveau de l'éducation est élevé et plus la MA est tardive et lente. En revanche un stress chronique accélère la MA, et peut augmenter le risque du développement de cette démence.

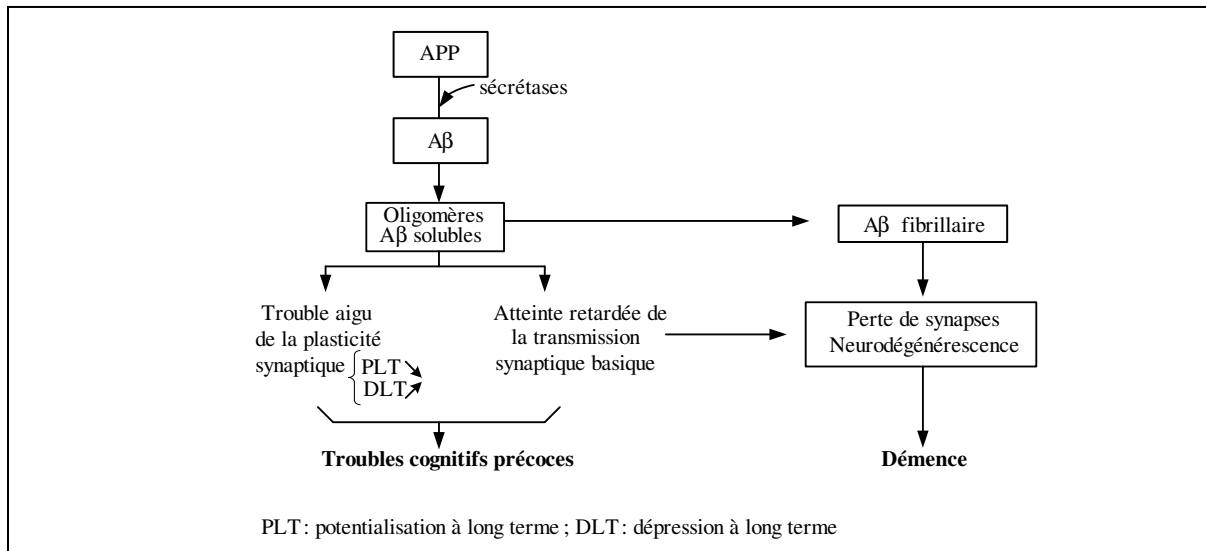


Figure 1. D'après (6).

(a) Les présénilines sont des protéines transmembranaires qui sont les supports directs de l'activité catalytique de la γ -sécrétase.

2. Le stress : sa pathologie et ses conséquences fonctionnelles

2.1. Il est bien connu qu'un stress active l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien (HHC). Mais l'induction et la régulation de cette activité est différente selon que le stress est physiologique ou psychique (7-9).

- Dans le premier cas (figure 2) le stress physiologique active directement les neurones du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus, ce qui potentialise la synthèse de la *corticotropin releasing hormone* (CRH)^(b) et sa libération dans le système vasculaire qui relie l'hypothalamus à l'hypophyse. Dans l'hypophyse la CRH active des récepteurs spécifiques, ce qui induit la synthèse de l'*adrenocorticotropin hormone* (ACTH). Cette dernière est libérée dans la circulation sanguine et gagne ainsi les glandes corticosurrénales, où elle induit la libération des glucocorticoïdes (GC) (la corticostérone chez le rongeur et le cortisol chez l'homme).

Les GC modulent l'activité de l'axe HCC. Ils la réduisent directement et indirectement, via l'activation de neurones hippocampiques GABAergiques qui se projettent sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Et ils la potentialisent via l'activation de neurones du noyau central de l'amygdale qui se projettent sur le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

- Au contraire un stress psychique (cognitif et/ou émotionnel) active indirectement l'axe HHC, via l'activation des neurones du noyau central de l'amygdale contenant la CRH et se projetant sur le NPV hypothalamique. Parallèlement les neurones amygdaliens exprimant la CRH activent aussi des neurones du cortex entorhinal, qui se projettent sur des interneurons GABAergiques du gyrus dentelé et de la corne d'Ammon (CA1 et CA2). Il en résulte une potentialisation des effets inhibiteurs de l'hippocampe sur le NPV hypothalamique (figure 3).

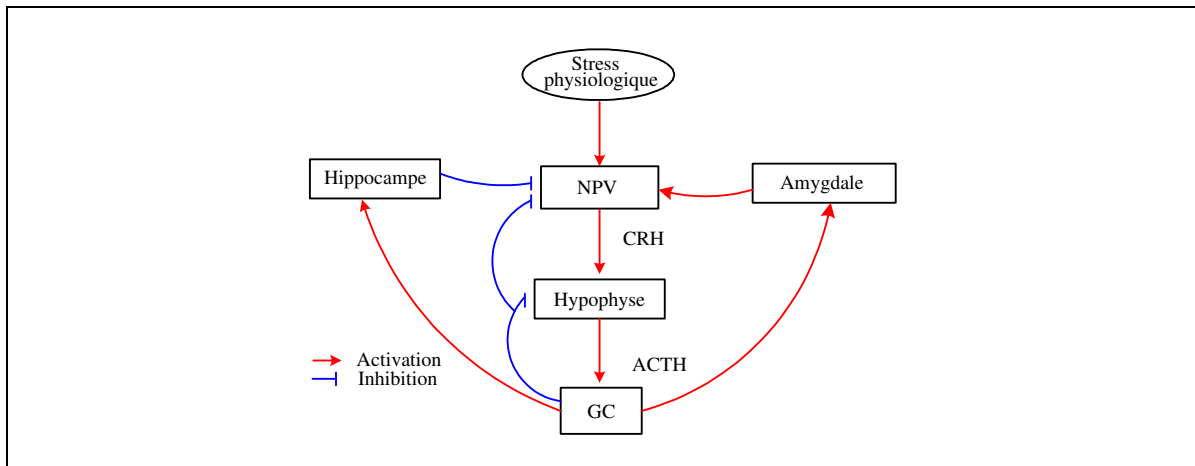


Figure 2. Signalisation de stress physiologique.

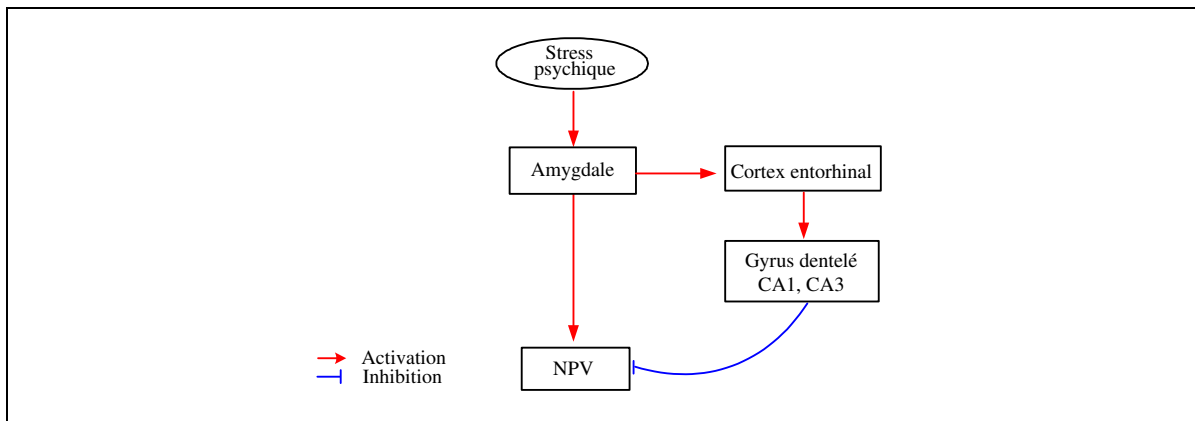


Figure 3. Signalisation du stress psychique.

(b) dite aussi *corticotropin releasing factor* (CRF).

B. Les effets d'un stress chronique sur la formation hippocampique

1. La formation hippocampique (Annexe 3) a un rôle crucial dans la mémoire épisodique, celle qui permet d'enregistrer et de rappeler des événements précis ainsi que leurs contextes : d'abord le néocortex constitue une trace mnésique, qu'il transmet immédiatement à la formation hippocampique. Celle-ci en assure son intégration et son stockage temporaire (au maximum, quelques semaines), puis elle la renvoie au néocortex où elle est, cette fois-ci, stockée de façon durable.

2. Les neurones pyramidaux de la corne d'Ammon (CA) et les grains du gyrus dentelé (GD) expriment les récepteurs des glucocorticoïdes.

L'activation prolongée de ces neurones par un stress chronique perturbe les fonctions de la formation hippocampique (pour revues 10-13)

- i) déficit de l'apprentissage et de la mémoire épisodique
- ii) perte de dendrites apicales dans les neurones pyramidaux des secteurs 1 et 3 de la corne d'Ammon (CA₁ et CA₃), et dans les grains du GD
- iii) réduction de la potentialisation à long terme (PLT)^(c) de la transmission collatérales de Schaffer/neurones pyramidaux du CA₁, et de la transmission grains du GD/neurones pyramidaux du CA₃
- iv) augmentation de la dépression à long terme^(c) des transmissions précédentes
- v) perte neuronale dans la CA et le cortex entorhinal
- vi) diminution de la neurogénèse des grains du GD.

3. L'activité de l'axe HHC est anormalement élevée chez les patients MA.

- On a d'abord pensé que ceci résulte de l'atrophie de l'hippocampe, qui alors ne peut plus inhiber l'axe HHC, d'où un cercle vicieux. De fait on a montré qu'au début de la MA les concentrations anormalement élevées du cortisol plasmatique sont proportionnelles à

- i) la sévérité de la démence (14-18)
- ii) la progression du déclin cognitif ultérieur (19-20)
- iii) et l'atrophie de l'hippocampe (15, 21)

- Cependant la dysfonction de l'axe HHC n'entre en ligne de compte qu'au tout début de la MA (22). Et des études récentes, menées chez les rongeurs ont montré qu'un stress chronique aggrave la neuropathologie de la MA (dépôts du peptide A β et DNF_s).

(c) La PLT peut être rapportée au processus de mise en mémoire hippocampique, tandis que la DLT apparaît comme un processus d'extinction de la mémoire épisodique, indispensable pour faire place à de nouvelles informations mais aussi utile lorsque les informations stockées ont perdu leur pertinence ou leur utilité.

(d) Isolation : les souris sont isolées pendant plusieurs heures. Contrainte : les souris sont confinées dans une très petite cage pendant plusieurs heures.

(e) Le RAWM est constitué par une cuve circulaire, noire et remplie d'eau, et par six bras blancs issus d'une plateforme centrale située immédiatement en dessous de la surface de l'eau. Dans l'un de ces bras il existe une plateforme à son extrémité, ce qui permet à l'animal de s'y réfugier.

C. Les effets d'un stress chronique sur l'évolution de la pathologie alzheimerienne

1. Diverses études ont évalué les effets d'un stress psychique ("isolation" ou "contrainte")^(d) chronique sur la neuropathologie de souris transgéniques surexprimant un gène *APP* muté dans des MA héréditaires. Ces souris se développent normalement jusqu'à l'âge d'environ 6 mois ; puis apparaissent des troubles mnésiques, ainsi que des dépôts du peptide A β et des DNF_s.

On a observé que ces stress potentialisent i) les troubles mnésiques (23) ii) les dépôts du peptide A β (23-26) iii) le développement des DNFs (24) iv) la phosphorylation de la protéine tau (23, 27).

- Ces effets sont sous-tendus par l'activation des récepteurs des glucocorticoïdes et celle des récepteurs CRH de type 1 (26, 27).

2. Ces observations précédentes sont bien en accord avec celles récentes de Srivareeat et coll. (28). Ces auteurs ont évalué, chez le rat, les effets d'un stress chronique sur la sévérité des troubles mnésiques et la dysfonction neuronale dans un autre modèle de la MA, à savoir l'injection prolongée de l'A β 1-40 et 1-42 dans les ventricules du cerveau.

2.1. La méthode est complexe (figure 4)

- i) le stress est psychosocial. D'abord les rats sont placés dans une même cage pendant une semaine afin d'établir une hiérarchie sociale. Puis le stress psychosocial est induit par le changement quotidien de deux rats, et ce pendant six semaines

- ii) quatre semaines après le début du stress on a injecté pendant deux semaines l'A β 1-40 et 1/42, ou l'A β 1-40 (peu toxique), dans les ventricules du cerveau

- iii) une semaine après l'injection de l'A β les auteurs ont formé deux groupes. Dans le premier on a évalué la PLT de la transmission collatérales de Schaffer/neurones pyramidaux du CA1. Dans le second on a évalué quotidiennement, pendant une semaine, l'apprentissage et la mémoire spatiaux par le *radial arm water maze* (RAWM)^(e).

Au total il y a quatre groupes de rats : contrôles, A β , stress, stress et A β .

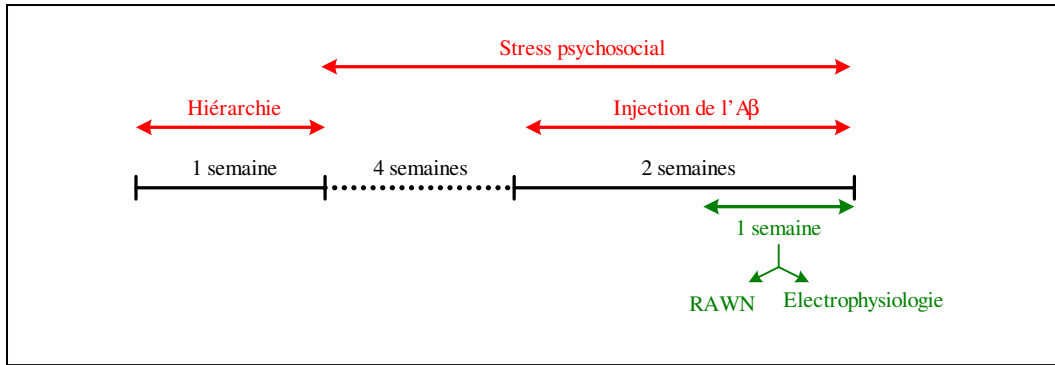


Figure 4.

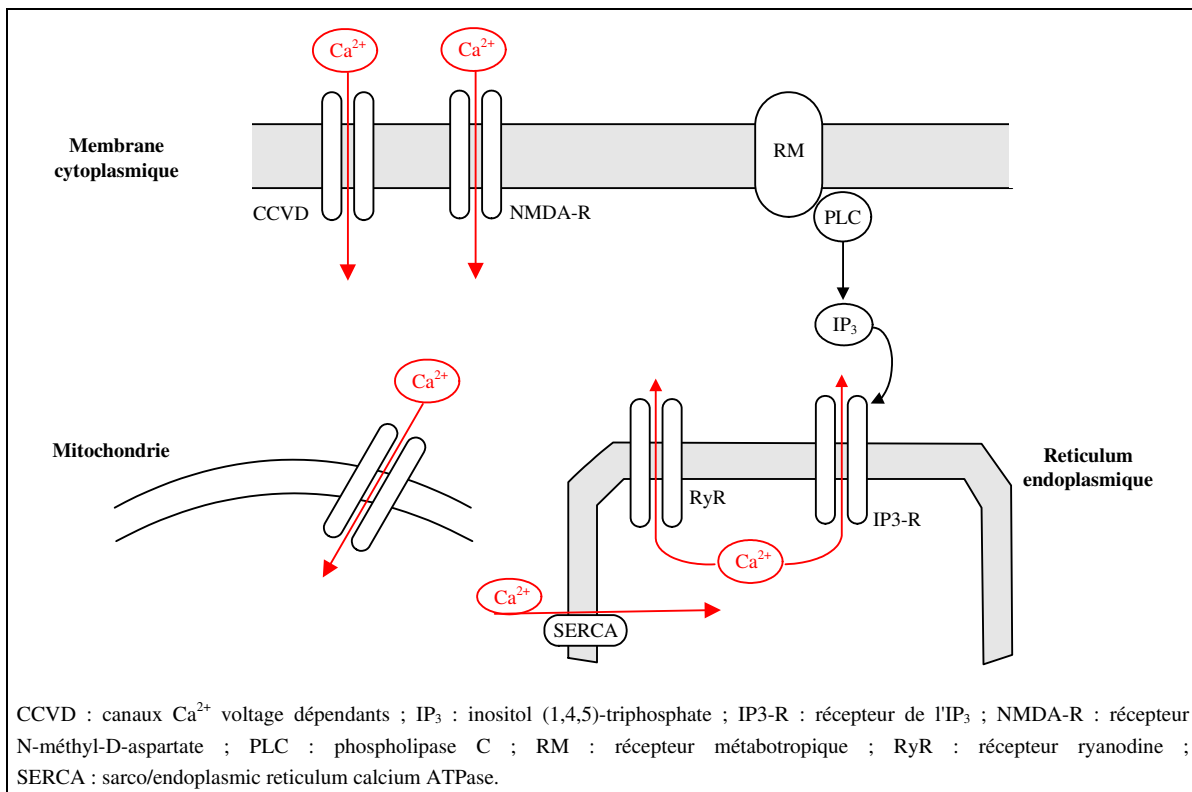


Figure 5. Le système Ca^{2+} .

2.2. Les résultats

- Pendant les deux premiers jours les rats $A\beta$ et les rats stress apprennent aussi vite où est la plateforme que les rats contrôles. En revanche les rats $A\beta$ /stress font plus d'erreurs.

Pendant les deux derniers jours les rats $A\beta$ et les rats stress font aussi des erreurs, tandis que les rats $A\beta$ /stress ne font pas plus d'erreurs.

- Parallèlement la phase précoce de la PLT collatérales de Schaffer/neurones pyramidaux du CA1 est

plus affectée chez les rats $A\beta$ /stress que chez les rats $A\beta$ ou stress.

D. La maladie d'Alzheimer et la dysrégulation du système Ca^{2+}

(pour revues 29-31)

1. Le système Ca^{2+} (figure 5)

Le peptide $A\beta$ et la protéine tau ne sont pas les seules molécules qui jouent un rôle crucial dans la pathogénie de la MA. Il s'y ajoute le Ca^{2+} .

La signalisation Ca^{2+} résulte

- i) d'influx Ca^{2+} intracellulaires, induits par des canaux Ca^{2+} -voltage dépendants et par les récepteurs glutamatergiques de type NMDA
- ii) et de la libération du Ca^{2+} séquestré dans le reticulum endoplasmique (RE), via l'activation de récepteurs canaux ryanodine et de récepteurs canaux $IP_3^{(f)}$. Les taux de Ca^{2+} dans le RE sont très élevés : 10-100 μM versus 100-300 nM dans le cytoplasme. Ce gradient est maintenu par une pompe ATP-dépendante, dite SERCA (*Smooth ER Ca^{2+} -ATPase*).

La mitochondrie est aussi impliquée dans la signalisation Ca^{2+} . La capture du Ca^{2+} dans les mitochondries y agit sur la chaîne respiratoire. Normalement le Ca^{2+} stimule cette dernière ; mais si son taux est anormalement élevé, il induit l'ouverture du Permeability Transition Pore (PTP)^(g), ce qui conduit à l'apoptose des neurones.

2. La maladie d'Alzheimer et la dysrégulation du système Ca^{2+}

2.1. Le risque majeur d'une MA est la vieillesse : dans la plupart des cas de MA sporadiques les troubles cognitifs apparaissent à partir de 70 ans, mais ces troubles se manifestent plus tôt dans les MA héréditaires (à partir de 40-50 ans).

Chez les sujets âgés normaux on a observé des atteintes spécifiques du système Ca^{2+} : augmentation du taux de Ca^{2+} intraneuronal et augmentation de l'entrée de Ca^{2+} dans les neurones, via des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants ; perte de la capacité des mitochondries à "tamponner" le Ca^{2+} ; et perturbation de la régulation de Ca^{2+} dans le RE.

Ces observations ont conduit à l'idée que le système Ca^{2+} est également affecté chez les patients MA. De fait on a observé diverses atteintes du système Ca^{2+} chez les patients MA.

2.2. Les effets du peptide $A\beta$

- Le peptide $A\beta$ forme des oligomères qui peuvent s'insérer dans la membrane plasmique et y former des pores laissant passer le Ca^{2+} dans le cytoplasme. Ceci

peut être facilité par la fixation de la phosphatidylsérine à la membrane plasmique, induite par une atteinte des mitochondries (déplétion de l'ATP) et/ou par la libération du Ca^{2+} réticulaire ou mitochondrial.

- Par ailleurs la formation du peptide $A\beta$ s'accompagne de la génération du radical hydroxyle (OH^\bullet) et du radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), potentialisée par les ions Fe^+ et Cu^+ . Cette peroxydation génère des aldéhydes toxiques, qui affectent les pompes à sodium et les pompes à calcium. Les résultats sont que la membrane plasmique se dépolarise, et que les récepteurs NMDA et les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants sont activés. Le résultat final est un flux toxique de Ca^{2+} dans le cytoplasme.
- En outre le peptide $A\beta$ agit sur les mitochondries de façon directe ou indirecte (via une augmentation de Ca^{2+} plasmique ou un stress oxydatif). Ceci conduit à la production du radical superoxyde, une surcharge de Ca^{2+} et une réduction de l'ATP^(h).
- De plus le peptide $A\beta$ potentialise la vulnérabilité des neurones envers l'excitotoxicité médiée par les récepteurs NMDA. Parce que des taux élevés et soutenus de Ca^{2+} induisent la production de radicaux libres, on peut penser que la perturbation de l'homéostasie⁽ⁱ⁾ Ca^{2+} contribue à la potentialisation du stress oxydatif, d'où un "cercle vicieux".
- Enfin les oligomères $A\beta$ potentialisent l'activité des récepteurs NMDA, via leur fixation à ces derniers.

2.3. Les effets des présénilines 1 et 2

- Les présénilines sont des protéines membranaires, localisées normalement dans le RE, où elles agissent comme des canaux Ca^{2+} . Là elles sont aussi clivées et alors elles s'assemblent avec la nicastrine, l'Aph1 et la Pen2^(j) pour former la γ -secrétase ; cet assemblage quitte le RE pour gagner l'appareil de Golgi et, éventuellement, la membrane plasmique.
- Les mutations des gènes *présénilines 1 et 2* rendent compte de la majorité des MA familiales. Ces mutations affectent la fonction "canal Ca^{2+} " des présénilines, d'où une accumulation de Ca^{2+} dans le RE et finalement une augmentation de la libération de Ca^{2+} (via les récepteurs IP_3 et ryanodine).

(f) LIP_3 [inositol (1,4,5) – triphosphate] est produit à partir des lipides de la membrane plasmique par la phospholipase C, qui est activée par des récepteurs métabotropiques.

(g) Le PTP est un complexe protéique situé à un point de contact entre les deux membranes mitochondriales, et le traversant toutes les deux.

(h) ATP : Adénosine Triphosphate.

(i) Homéostasie : maintien à leur valeur normale de constantes physiologiques.

(j) Aph1 : anterior pharynx defective 1 ; Pen2 : presenilin enhancer.

E. Le rôle de la CaMKII

1. La CaMKII (*calcium/calmodulin -dependent protein kinase II*) est abondante dans le système nerveux central, où elle est située dans les densités postsynaptiques^(k) (pour revues 33-36). Là, le complexe Ca^{2+} /calmoduline induit l'autophosphorylation de la CaMKII, ce qui l'active. Alors elle phosphoryle de nombreuses protéines impliquées dans la fonction neuronale.

En outre l'activation de la CaMKII est indispensable et suffisante pour l'induction d'une PLT des transmissions hippocampiques, via principalement la phosphorylation des récepteurs AMPA et de la synapsine. Un point important est que l'activation de ces substrats par la CaMKII perdure après que les taux du Ca^{2+} intracellulaires reviennent à la normale ; elle disparaît seulement si ces substrats sont déphosphorylés par des phosphatases, dont essentiellement la calcineurine.

2. Le peptide Aβ 1-42, le stress psychosocial chronique, la CaMKII et la "PLT hippocampique"

- La PLT des transmissions voie perforante/grains du gyrus dentelé ou collatérales de Schaeffer/neurones pyramidaux du CA1 est inhibée par l'application de l'Aβ 1-42 (voir supra).

On a montré que cet effet de l'Aβ 1-42 s'accompagne d'une augmentation de la calcineurine et d'une diminution de la P-CaMKII (28, 36, 37).

- Quant au stress psychosocial chronique (voir supra), il réduit aussi les taux de la P-CaMKII ainsi que la CaMKII totale ; et il augmente aussi les taux de la calcineurine (28,38).

- Et la combinaison Aβ1-42 / stress psychosocial chronique potentialise ces événements (28).

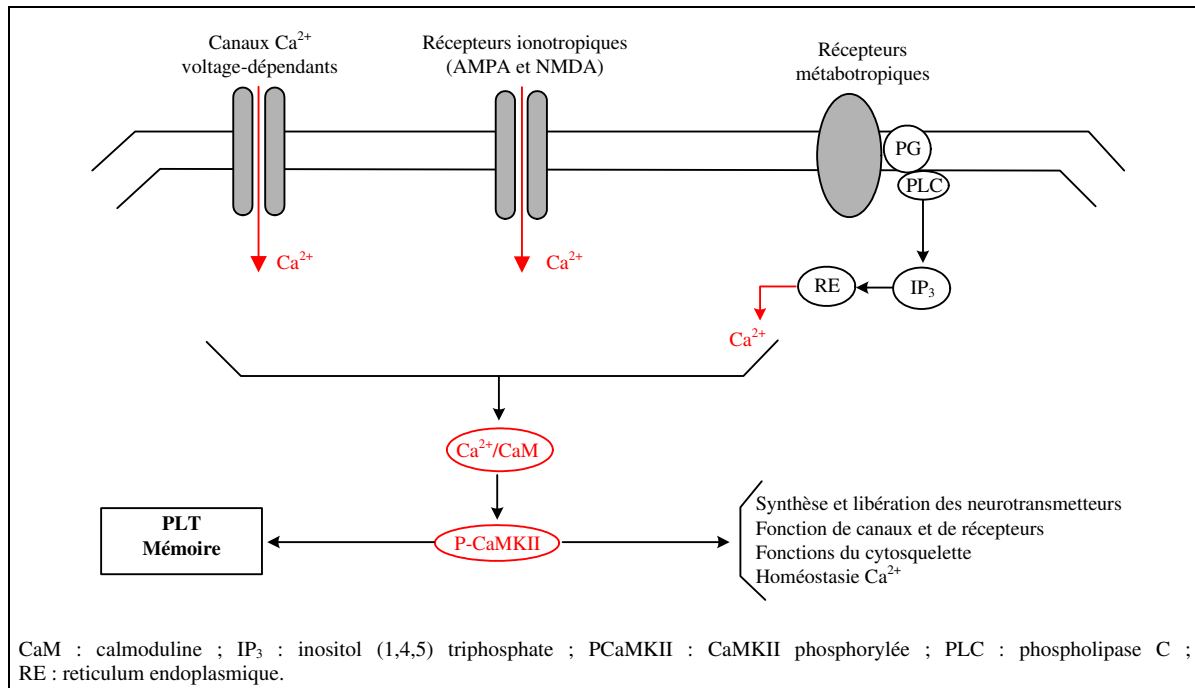


Figure 6. La CaMKII et ses fonctions.

(k) Densité postsynaptique : un épaississement de la membrane postsynaptique, qui contient des récepteurs, des protéines et des molécules impliquées dans la signalisation (par ex. des kinases et des phosphatases).

REFERENCES

1. Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2009 ; 118 : 5-36.
2. Mesulam M.M. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease : bridging the gap between plaques and tangles; *Neuron* 1999 ; 24 : 521-529.
3. Selkoe D.J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002 ; 298 : 789-791.
4. Snyder E.M., Nong Y., Almeida C.G. et coll. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid- β . *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 1051-1058.
5. Tanzi R.E. The synaptic A β hypothesis of Alzheimer disease. *Nat Neurosci* 2005 ; 8 : 977-979.
6. Roman M.J., Klyubin I., Cullen W.K., Anwyl R. Synaptic plasticity in animal models of early Alzheimer's disease. *Phil Trans R Soc Lond* 2003 ; 358 : 821-828.
7. Herman J.P., Cullinan W.E. Neurocircuitry of stress : central control of the hypothalamo-hypophyso-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997 ; 20 : 78-84.
8. Avishai S., Brunson K.L., Sandman C.A., Baram T.Z. Stressed-out or in (*utero*) ? *Trends Neurosci* 2002 ; 25 : 518-524.
9. Fenoglio K., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress : functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinology* 2006 ; 27 : 180-192.
10. Mc Ewen B.S., Sapolsky R.M. Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 1995 ; 5 : 205-216.
11. Mc Ewen B.S. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry* 2000 ; 48 : 721-731.
12. Kim J.J., Diamond D.M., The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neuroscience* 2002 ; 2 : 453-462.
13. De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F. Stress and the brain : from adaptation to disease. *Nat Rev Neuroscience* 2005 ; 5 : 463-475.
14. Davis K.L., Davis B.M., Greenwald B.S. et coll. Cortisol and Alzheimer's disease, I : basal studies. *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 300-305.
15. O'Brien J.T., Ames D., Schweitzer I. et coll. Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypo-thalamo-pituitary-adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1996 ; 168 : 679-687.
16. Miller T.P., Taylor J., Rogerson S. et coll. Cognitive and non cognitive symptoms in dementia patients : relation to cortisol and dehydroepiandrosterone. *Int Psychogeriatr* 1998 ; 10 : 85-96.
17. Miller T.P., Taylor J., Rogerson S. et coll. Cognitive and non cognitive symptoms in dementia patients : relation to cortisol and dehydroepiandrosterone. *Int Psychogeriatr* 1998 ; 10 : 85-96.
18. Rasmuson S., Näsman, B., Carlström K., Olsson T. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002 ; 13 : 74-79.
19. Weiner M.F., Vobach S., Olson K. et coll. Cortisol secretion and Alzheimer's disease progression. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 1030-1038.
20. Csernansky J.G., Dong H., Fagan A.M. et coll. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimers-type dementia. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 2164-2169.
21. De Leon M.J., McRae, Tsai J.R. et coll. Abnormal cortisol response in Alzheimer's disease linked to hippocampal atrophy. *Lancet* 1998 ; 2 : 391-392.
22. Swanwick G.R.J., Kirby M., Buggy F. et coll. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease : lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *Am J Psychiatry* 1998 ; 155 : 286-289.
23. Jeong Y.H., Park C.H., Yoo J. et coll. Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APP_{V717I}-CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model. *FASEB* 2006 ; 10.1096/fj.05-4265 fje.
24. Dong H., Goico B., Martin M. Modulation of hippocampal cell proliferation, memory and amyloid plaque deposition in APP_{sw} (Tg2576) mutant mice by isolation stress. *Neuroscience* 2004 ; 127 : 601-609.
25. Kang J.E., Cirrito J.R., Dong H., et coll. Acute stress increases interstitial fluid amyloid- β via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *PNAS* 2007 ; 104 : 10673-10678.
26. Dong H., Yuede C.M., Yoo H.S. et coll. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased β -amyloid plaques in isolated Tg 2576 mice. *Neuroscience* 2008 ; 155 : 154-163.
27. Rissman R.A., Lee K.F., Vale W., Sawchenko P.E. Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulated stress-induced tau phosphorylation. *J Neuroscience* 2007 ; 27 : 6652-6662.
28. Srivareerat M., Tran T.T., Alzoubi K.H., Alkadi K.A. Chronic psychosocial stress exacerbates impairment of cognition and long-term potentiation in β -amyloid rat model of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2009 ; 65 : 918-926.
29. LaFerla F.M. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 862-871.
30. Mattson M.P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004 ; 430 : 631-639.

31. Bezprozvanny I., Mattson M.P. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Cell* 2008 ; 123 : 454-463.
32. Soderling T.R., Derkach V.A. Postsynaptic protein phosphorylation and LTP. *Trends Neurosci* 2000 ; 23 : 75-80.
33. Lisman J., Schulman H., Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 175-189.
34. Colbran R.J., Brown A.M. Calcium/calmodulin -dependent protein kinase II and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2004 ; 14 : 318-327.
35. Wayman G.A., Lee Y.S., Tokumitsu et coll. Calmodulin-kinases : modulators of neuronal development and plasticity. *Neuron* 2008 ; 59 : 914-931.
36. Chen Q.S., Wei W.Z., Shimahara T., Xie C.W. Alzheimer amyloid β -peptide inhibits the late phase of long-term potentiation through calcineurin-dependent mechanisms in the hippocampal dentate gyrus. *Neurobiol Learn Mem* 2002 ; 77 : 354-371.
37. Zhao D., Watson J.B., Xie C.N. Amyloid β prevents activation of Calcium/calmodulin -dependent protein kinase and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal Long Term Potentiation. *J Neurophysiol* 2004 ; 92 : 2853-2858.
38. Gerges N.Z., Aleisa A.M., Schwarz L.A., Alkadhi K.A. Reduced basal CaMKII levels in hippocampal CA1 region : possible cause of stress -induced impairment of LTP in chronically stressed rats. *Hippocampus* 2004 ; 14 : 402-410.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, stress chronique, calcium, CaMKII

Annexe 1. (pour revues 1,2)

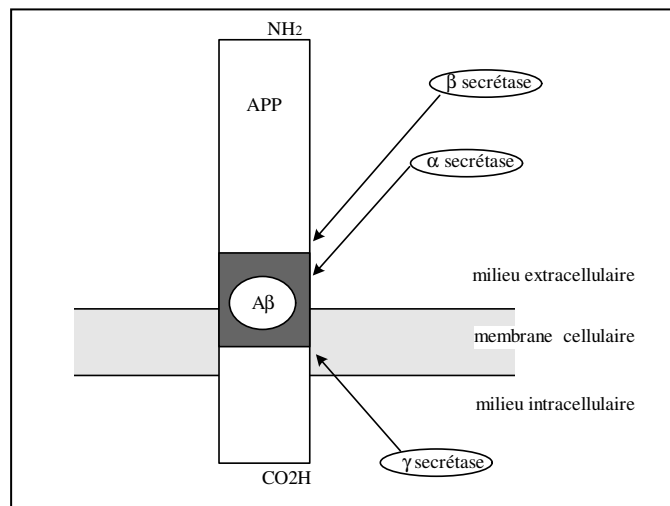
A. Les dépôts du peptide A β

1. Le peptide A β naît du clivage d'une protéine dite *Amyloid Protein Precursor* (APP). Il s'agit d'une protéine transmembranaire où la séquence du peptide A β est située pour partie dans le domaine extracellulaire (28 acides aminés) et pour partie dans la membrane neuronale (11 à 15 acides aminés) (figure).

2. L'APP est catalysée par des sécrétases, selon deux voies :

- La première n'est pas amyloïdogène. La α -sécrétase clive l'APP au milieu du peptide A β , libérant ainsi une protéine soluble de grande taille dans le milieu extracellulaire
- Au contraire la deuxième voie est amyloïdogène. L'APP est clivée de part et d'autre du peptide A β , et celui-ci est libéré sous sa forme soluble. Une β -sécrétase (dite aussi BACE-1) agit à son extrémité N-terminale, et un complexe dit γ -sécrétase agit à son extrémité C-terminale. Ce complexe regroupe la présélinine, (le site actif de la γ -sécrétase) et les protéines nicastrine, Aph-1 et Pen-2.

Selon le site du clivage γ le peptide A β est court, avec 39-40 acides aminés (A β 40) ; ou il est long, avec 42-43 acides aminés (A β 42). Les dépôts du peptide A β 42 sont les plus précoces, tandis que les dépôts du peptide A β 40 sont essentiellement présents aux stades tardifs de la MA.



3. Chez les patients MA, l'A β forme des dépôts diffus dans le parenchyme, puis des dépôts focaux (formant une sphère). Dans les deux cas ces dépôts ne sont reconnus que par des anticorps. Autrement dit ces dépôts sont "non-amyloïdes".

Puis l'A β forme des dépôts amyloïdes (plaques séniles diffuses), qui ensuite s'entourent d'inclusions de la protéine tau (plaques séniles neuritiques).

4. Thal et coll. (3) ont décrit cinq stades des dépôts amyloïdes

- stade 1 : l'atteinte des néocortex frontal, pariétal, temporal ou occipital
- stade 2 : plus l'atteinte de l'hippocampe, le cortex entorhinal, et le cortex insulaire
- stade 3 : plus l'atteinte du striatum et des noyaux d'encéphale (thalamus, hypothalamus et hypophyse)
- stade 4 : plus l'atteinte de noyaux du tronc cérébral (substance noire, noyau sous-thalamique)
- stade 5 : plus l'atteinte du cervelet et d'autres noyaux du tronc cérébral (noyaux pontins, locus coeruleus...)

B. L'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée

1. Normalement la protéine tau est un constituant normal des neurones où elle est spécifiquement présente dans les axones. Sa région C-terminale contient des sites de fixation aux microtubules, et ainsi elle joue un rôle crucial dans l'assemblage et la

stabilisation des microtubules. Ces derniers ont un rôle important dans la croissance des prolongements neuronaux (axones et dendrites), dans le transport des constituants le long des axones et des neurites, et dans la plasticité neuronale.

2. Son hyperphosphorylation fait que la protéine tau ne peut plus se fixer aux microtubules, d'où un "collapsus" du réseau microtubulaire.

En outre la protéine tau hyperphosphorylée forme des inclusions

- i) dans les corps cellulaires des neurones (les dégénérescences neurofibrillaires ; DNFs)
- ii) dans les prolongements anormalement dilatés, essentiellement axonaux, qui forment la couronne des plaques neuritiques
- iii) et dans les prolongements tortueux, dilatés et anormalement courts, qui forment un réseau dans le neuropile (*Neuropil Threads*).

3. Braak et Braak (4) ont décrits six stades des DNFs

- au stade transentorhinal, les inclusions apparaissent d'abord dans la région transentorhinale (stade I), puis elles envahissent la couche II du cortex entorhinal et le secteur CA1 de l'hippocampe (stade II)
- au stade limbique (III-IV) le nombre des DNFs augmente dans les régions déjà affectées, et elles s'étendent dans l'amygdale et le néocortex temporal adjacent (stade III), puis dans le subiculum (stade IV)
- enfin au stade néocortical (V-VI) le nombre des DNFs augmente dans les régions déjà atteintes, et elles s'étendent dans le néocortex associatif (stade V), puis dans le néocortex moteur et sensoriel (stade VI).

Bibliographie

1. Selko D.J. Cell biology of protein misfolding : the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 1054-1061.
2. Duyckaerts C., Delatour B., Poitier M.C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2009 ; 118 : 5-36.
3. Thal D.R., Rub U., Orantes M., Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002 ; 58 : 1791-1800.
4. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991 ; 82 : 239-259.

Annexe 2.

Les critères du diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer

Actuellement les critères neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) sont ceux du NIA-RI^(a) (1), qui regroupent ceux du CERAD^(b) (2) et ceux de Braak et Braak (3).

1. Les critères du CERAD

Le diagnostic se fait en trois étapes. La première est la quantification des plaques séniles neuritiques dans des secteurs de trois régions néocorticales (le gyrus frontal moyen, les gyri temporaux supérieur et moyen, et le lobule pariétal inférieur). Puis un score est établi à partir de l'âge du sujet et de la fréquence de plaques séniles neuritiques dans la région néocorticale où elles sont les plus nombreuses (tableau 1). Et finalement le "score lié à l'âge" est rapporté aux données cliniques (tableau 2).

Ces critères ont l'avantage de prendre en compte l'âge. Mais les structures temporales médianes ne sont pas étudiées, et les dégénérescences neurofibrillaires ne sont pas prises en compte.

Age	Fréquence des plaques séniles neuritiques rapportées à l'âge			
	Aucune	Rare	Modérée	Fréquente
< 50 ans	0	C	C	C
de 50 à 75 ans	0	B	C	C
> 75 ans	0	A	B	C

Tableau 1. Fréquence des plaques séniles neuritiques rapportées à l'âge.

Diagnostic	Critères
Normal	Trois cas possibles a) Score 0 pour les plaques séniles neuritiques, et absence d'autres neuropathologies susceptibles d'induire une démence b) Score A pour les plaques séniles neuritiques et absence de signes cliniques d'une démence c) Démence sans aucune neuropathologie pouvant l'expliquer
MA possible	Deux cas possibles a) Score A pour les plaques séniles neuritiques et signes démentiels, qu'il y ait ou non d'autres neuropathologies b) Scores B ou C pour les plaques séniles neuritiques, sans signes cliniques d'une démence
MA probable	Score B pour les plaques séniles neuritiques et démence, et ou non d'autres neuropathologies susceptibles d'induire une démence
MA certaine	Score C pour les plaques séniles neuritiques et démence, et ou non d'autres neuropathologies susceptibles d'induire une démence.

Tableau 2. Diagnostic

2. Les stades de Braak et Braak

Les auteurs ont décrit une évolution en six stades de la neuropathologie alzheimerienne, fondée sur la distribution des dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

i) au stade transentorhinal (I-II), les DNF apparaissent d'abord dans la région transentorhinale (stade I), puis elles envahissent la couche II du cortex entorhinal et le secteur CA1 de l'hippocampe (stade II)

^(a) NIA-RI : National Institute on Aging-Reagan Institute.

^(b) CERAD : Consortium to Establish a registry for Alzheimer's disease.

- ii) au stade limbique (III-IV) le nombre des inclusions augmentent dans le cortex entorhinal et le CA1, et elles s'étendent dans l'amygdale et le néocortex temporal adjacent (stade III) puis dans le subiculum (stade IV)
- iii) au stade néocortical (V-VI) le nombre des inclusions augmente dans les régions déjà affectées, et elles se développent dans le néocortex associatif (stade IV) puis dans le néocortex sensoriel et moteur (stade VI).

Les auteurs ont conclu que les troubles mnésiques apparaissent aux stades III-IV, et que la démence se développe aux stades V-VI. Des études ultérieures ont montré que ce n'est pas toujours le cas (par ex 4).

3. Les critères du NIA-RI

- i) la probabilité d'une MA est faible lorsque les DNFs ne sont présentes que dans la région entorhinal (stade I/II de Braak et Braak), et que les plaques séniles neuritiques sont rares dans le néocortex (stade A du CERAD)
- ii) la probabilité d'une MA est moyenne lorsque les DNFs s'étendent aux régions limbiques (stades III/IV de Braak et Braak), et que les plaques séniles neuritiques sont en quantité modérée dans le néocortex (stade B du CERAD)
- iii) la probabilité d'une MA est forte lorsque les DNFs ont gagné le néocortex (stade V/VI de Braak et Braak) et que les plaques séniles neuritiques sont abondantes dans le néocortex (stade C du CERAD).

Bibliographie

1. Hyman B.T., Trojanowski J.Q. Editorial on consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997 ; 56 : 1095-1097.
2. Mirra S.S., Heyman A., McKeel D. et coll. The Consortium to Establish for Alzheimer Disease (CERAD) – Part V – Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991 ; 41 : 479-486.
3. Braak H., Braak E. Staging of Alzheimer's disease – related neurofibrillary changes. *Neurobiol of Aging* 1995 ; 16 : 271-284.
4. Delacourte A., David J.P., Sergeant N. et coll. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1158-1165.

Annexe 3.

Anatomie de la formation hippocampique (cerveau de rongeur)

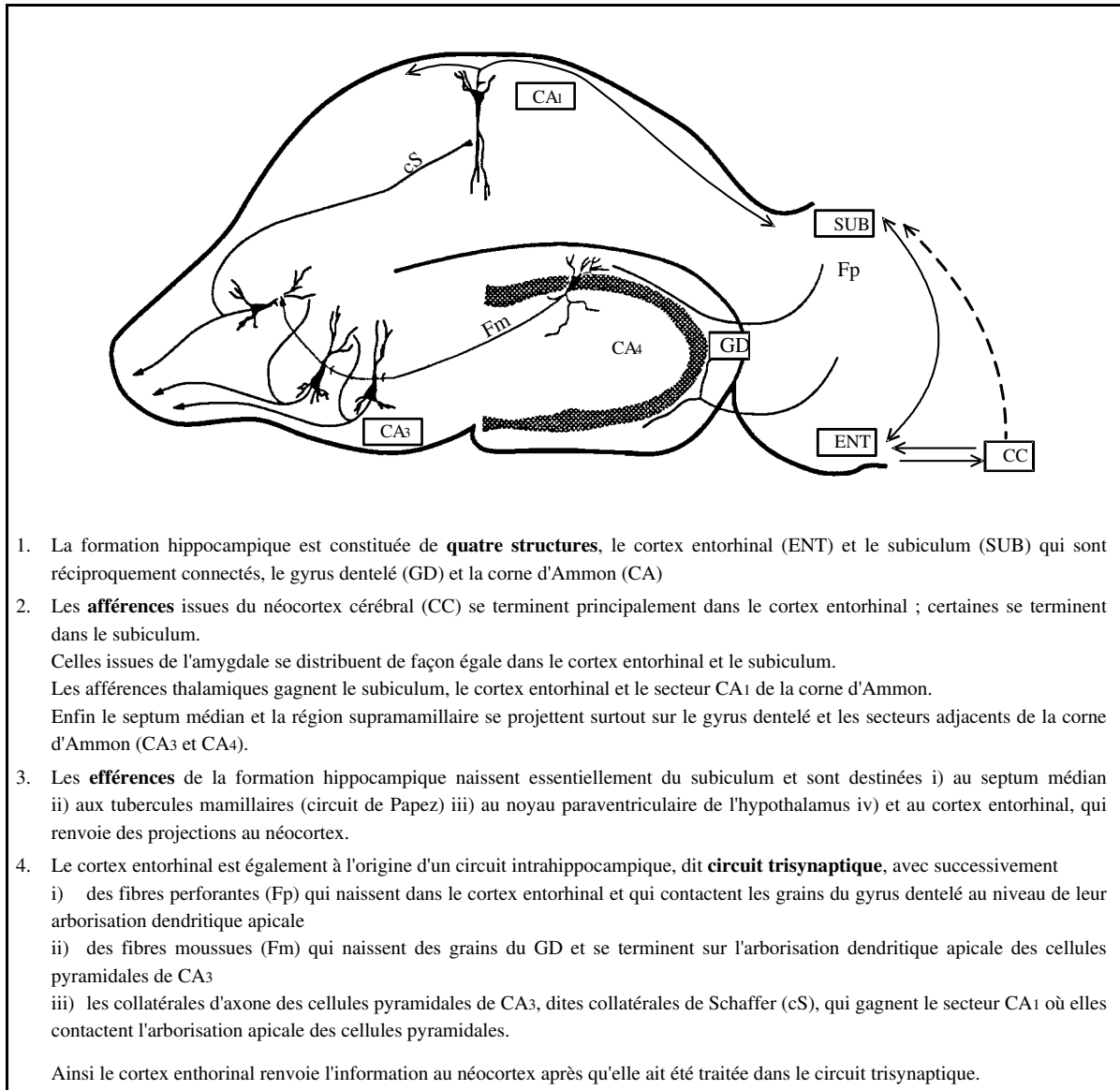


Figure 1. Anatomie de la formation hippocampique (cerveau de rongeur).