

■ MISE AU POINT

DÉMENCES ET DÉPRESSION : IMPLICATION DES ACIDES GRAS OMÉGA-3

PAR JEAN-MARIE BOURRE*

Parmi les acides gras constitutifs des lipides, les acides gras oméga-3 constituent une famille dont le premier élément est l'acide alpha-linolénique (ALA, 18:3 oméga-3, 18:3w3, notamment trouvé dans le règne végétal); les autres membres sont constitués de chaînes carbonées plus longues et plus insaturées, principalement présentes dans le monde animal, les principaux étant l'EPA (20:5 oméga-3, 20:5w3, acide eicosapentaénoïque) et le DHA (22:6 oméga-3, 22:6 w3, acide docosahéxanoïque, dit acide cervonique).

Ces acides gras oméga-3 ont été mis en exergue dans le cadre de la prévention et du traitement des maladies cardio-vasculaires; l'huile de chair de poisson (riche en EPA et en DHA) a constitué un médicament remboursé par la Sécurité Sociale, avec pour indication principale la réduction de l'hypertriglycéridémie. D'autre part, les acides gras oméga-3 ont été valorisés à travers leur caractère indispensable dans la construction, le maintien et le fonctionnement du cerveau. En effet, la quasi-totalité de ces lipides, en particulier les phospholipides, participent aux structures des membranes biologiques, ils n'y sont pas utilisés à des fins énergétiques. Ces phospholipides sont formés d'acides gras; environ 1/3 des acides gras cérébraux sont poly-insaturés, parmi ceux-ci, approximativement 1/3 (avec des variations selon les régions cérébrales) sont issus de la famille oméga-3. En fait, les acides gras oméga-3, ont apporté la première démonstration expérimentale, cohérente entre diverses disciplines scientifiques, de l'effet de substances alimentaires à destinée structurale sur la structure et la fonction du cerveau. Dans un premier temps, il a été observé que la différenciation et la fonctionnalité de cultures cellulaires de cerveau dissocié nécessitent non seulement l'acide alpha-linolénique, mais aussi les très longues chaînes carbonées oméga-3 et oméga-6.¹ Il a ensuite été démontré que la carence alimentaire en acide alpha-linolénique altérait le cours du développement cérébral, perturbait la composition des membranes des cellules du cerveau, neurones, oligodendrocytes, astrocytes et d'organites comme la myéline et les terminaisons nerveuses.² Cette carence se traduit par des modifications de fluidité membranaire, induisant des dérèglements biochimiques et physiologiques, elle génère des perturbations neuro-sensorielles et comportementales; pendant les périodes de gestation et d'allaitement, il existe un effet-dose entre les quantités d'oméga-3 dans l'alimentation et l'accumulation de ces composés dans le cerveau, jusqu'à ce que l'optimum soit atteint, au-delà duquel les excès d'oméga-3 alimentaires n'induisent plus aucun remaniement dans la composition des membranes du cerveau.³ C'est la raison pour laquelle la nature des acides gras poly-insaturés (en particulier oméga-3) trouvés dans les laits adaptés pour nourrissons (prématurés comme nés à terme) conditionne leurs capacités visuelles et cérébrales, y compris cognitives. C'est pourquoi tous les laits adaptés mis sur le marché ces dernières années sont supplémentés en acides gras oméga-3, c'est-à-dire au minimum avec de l'acide alpha-linolénique, en quantités équivalentes à celles du lait de femme, qui en contient naturellement. Les implications de ces acides parmi les autres acides dans le système nerveux de l'animal et de l'homme au cours de la vie (en parti-

* Membre de l'Académie de Médecine, directeur de recherches INSERM. Hôpital Fernand Widal, 200, rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris cedex 10. Mail : jean-marie.bourre@fwidal.inserm.fr

1. J.-M. Bourre, A. Faivre, O. Dumont, A. Nouvelot, C. Loudes, J. Puymirat, A. Tixier-Vidal: *Journal of Neurochemistry*, 1983, vol. 41, 1234-1242.
2. J.-M. Bourre, G. Pascal, G. Durand, M. Masson, O. Dumont, M. Piciotti: *Journal of Neurochemistry*, 1984, vol. 43, 342-348.
3. J.-M. Bourre, M. François, A. Youyou, O. Dumont, M. Piciotti, G. Pascal, G. Durand: *Journal of Nutrition*, 1989, vol. 119, 1880-1892.

culier du développement et du vieillissement) ont fait l'objet de nombreuses études et même de livres grand public.⁴

Compte tenu de la richesse en acides gras oméga-3 du cerveau, et de leurs rôles dans la fonction membraneire, il est logique que la psychiatrie se soit intéressée à eux. Leur implication est proposée dans le stress, l'agressivité et même la dyslexie, comme dans quelques affections psychiatriques, la schizophrénie, l'autisme, la dépression, la maladie bipolaire et la démence. Toutefois, les participations respectives de la composante vasculaire et du parenchyme cérébral, ne sont pas encore clairement définies. Les résultats les plus probants concernent la dépression et la démence. Les démonstrations épidémiologiques portent sur la relation entre la réduction du risque de développer ces pathologies et l'augmentation de consommation de poissons gras, par essence riches en oméga-3. Mais les études d'intervention sont rares, et les essais de traitement trop peu nombreux (quoique généralement positifs), pour autoriser à généraliser, au moins pour le moment.

Relations avec les démences

Quelques études épidémiologiques ont montré l'intérêt des acides gras oméga-3 dans le cadre de la prévention des démences. Ainsi, dans l'étude dite de Rotterdam, le risque de démence avec composante vasculaire est positivement corrélé avec la consommation de graisses saturées, inversement avec celle de poisson riche en acides gras oméga-3,⁵ observation d'ailleurs partiellement contestée. La consommation de poisson sauvage exerce un effet protecteur contre les démences, y compris d'Alzheimer. Cette conclusion a été formulée à la suite de l'examen des participants à la cohorte dite "PAQUID" portant sur 1 416 personnes âgées de plus de 67 ans habitant dans le sud-ouest, suivies pendant 7 ans; elle montre l'apparition de 170 démences, dont 135 de type d'Alzheimer; ceux qui mangent du poisson au moins une fois par semaine présentent un risque diminué de 34 % pour toutes les démences quelle qu'en soit la forme, et de 31 % pour la démence d'Alzheimer.⁶ L'effet persiste si l'on tient compte du niveau socio-culturel, car il est en relation avec d'une part la diminution du risque de maladie d'Alzheimer et d'autre part avec la consommation de poisson. Plus spécifiquement, une forte consommation d'acides gras insaturés et de graisses non-hydrogénées protégerait contre la maladie d'Alzheimer, le contraire étant observé avec les graisses saturées et les acides gras trans.⁷

Pour ce qui concerne les témoins biologiques, des teneurs plasmatiques basses en acides gras oméga-3 (y compris en DHA) constituent des facteurs de risque pour divers types de démences, y compris celle d'Alzheimer.⁸

Il existe des facteurs nutritionnels communs entre la démence vasculaire (dont la définition est parfois discutée) et la maladie d'Alzheimer⁹: un excès d'acides gras oméga-6 et un déficit en acides gras oméga-3, qui induisent des altérations de la micro-vascularisation, une inflammation chronique, une agrégation plaquettaire et des dysfonctionnements endothéliaux. Ceci expliquerait, au moins partiellement, que les perturbations cognitives chez l'homme très âgé sont positivement corrélées avec la consommation d'acide linoléique (18:2 oméga-6, 18:2w6), et négativement avec celle de poisson.⁵ En

4. J.-M. Bourre : *Diététique du cerveau : la nouvelle donne*. Editions Odile Jacob, Paris, 2003. J.-M. Bourre : *La diététique du cerveau de l'intelligence et du plaisir*. Editions Odile Jacob, Paris, 1990.

J.-M. Bourre : *De la inteligencia y el placer, la dietetica del cerebro*. Biblioteca Mondatori, Espagne, 1991. J.-M. Bourre : *Intelligenz und Ernährung*. Econ Verlag, Allemagne, 1992. J.-M. Bourre : *La dietetica del cervello*. Sperling Kupfer, Italie, 1992. J.-M. Bourre : *Comida inteligente, a dietetica do cerebro*. Gradiva, Portugal, 1993. J.-M. Bourre : *Brainfood*. Little Brown, USA, 1993.

5. S. Kalmijn, L.J. Launer, A. Ott, J.C. Witteman, A. Hofman, M.M. Breteler : *Annals of Neurology*, 1997, vol. 42, 776-782.

6. P. Barberger-Gateau, L. Letenneur, V. Deschamps, K. Peres, J.F. Dartigues, S. Renaud : *British Medical Journal*, 2002, vol. 325, 932-933.

7. M.C. Morris, D.A. Evans, J.L. Bienias, C.C. Tangney, D.A. Bennett, N. Aggarwal, J. Schneider, R.S. Wilson : *Archives of Neurology*, 2003, vol. 60, 194-200.

8. J.A. Conquer, M.C. Tierney, J. Zecevic, W. J. Bettger, R.H. Fisher : *Lipids*, 2000, vol. 35, 1305-1312.

9. M. Otsuka, K. Yamaguchi, A. Ueki : *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2002, vol. 977, 155-161.

fait, l'existence même du péril cardio-vasculaire induit par lui-même un danger pour la vascularisation cérébrale, et par conséquent le risque de démence.

Un mélange d'acide alpha-linolénique et d'acide linoléique dans un rapport quantitatif de 5 (administré sous forme de capsules dans l'étude en question) améliore la qualité de la vie de malades alzheimeriens, mesurée par des tests divers (orientation spatiale, coopération, humeur, appétit, mémoire à court et à long terme, hallucinations, sommeil).¹⁰

L'implication des acides gras oméga-3 dans l'alcoolisme et la démence alcoolique n'a pas été étudiée, bien qu'il ait été démontré que leur présence module les effets de l'alcool, par exemple au niveau des terminaisons nerveuses de l'animal expérimental.

Relations avec le vieillissement cognitif

Des travaux menés sur des modèles expérimentaux ont montré que les acides gras oméga-3 ont manifestement une influence sur le niveau des fonctions cognitives,¹¹ notamment lors de la sénescence.¹² Une étude française a aussi montré, qu'au cours du vieillissement humain, le déficit cognitif est en relation avec la diminution du rapport oméga-3/oméga-6 des érythrocytes.¹³ Les modifications observées lors de l'avancée en âge tant chez les modèles animaux que chez l'homme sont complexes, selon les régions cérébrales, les structures, les cellules, les organites et les lipides considérés.¹⁴ Chez les sujets très âgés, un excès nutritionnel en acide linoléique est en relation avec le déclin des performances cognitives, alors qu'on observe l'inverse avec les huiles de poisson.⁵ La phosphatidyl-choline améliore la mémoire, l'apprentissage, la concentration, la mémoire des mots et l'humeur chez les personnes âgées en déclin cognitif. Associée à la vitamine B12, elle améliore les performances d'apprentissage, au moins chez la souris vieillissante. Toutefois, la part des acides gras oméga-3 présents dans ces phospholipides n'est pas déterminée. Mais il reste probable qu'un approvisionnement adéquat en acides gras oméga-3 assure un bon renouvellement des membranes, et protège donc, dans une certaine mesure, contre le vieillissement cérébral. La supplémentation, avec uniquement de fortes quantités d'acides gras oméga-3, induit des modifications comportementales qui ne sont pas les mêmes chez l'animal jeune et chez l'âge, chez qui elle s'avère défavorable.¹⁵ Cette observation est à prendre en compte dans les indications de suppléments, qui doivent être équilibrées avec les acides gras oméga-6.

Pour ce qui touche au vieillissement, comme en ce qui concerne de multiples maladies neurologiques ou psychiatriques, dans le cadre spécifique de la physiologie membranaire, de nombreuses études recherchent (sur les modèles animaux et chez l'homme) des anomalies dans le métabolisme des lipides (notamment des phospholipides), soit dans le cerveau, soit dans d'autres tissus, y compris la peau ; elles évaluent les régulations au niveau des messagers lipidiques. N'étant pas en relation directe avec l'alimentation, il ne sont pas référencés dans cette revue, mais le sont ailleurs.¹⁴ Il est à noter que des docosanoïdes ont été récemment mis en évidence dans le système nerveux.

Relations avec la dépression

La relation entre les modifications des acides gras et le risque de dépression lors du vieillissement reste à établir, quoique des observations intéressantes aient déjà été rap-

10. S. Yehuda, S. Rabinovitz, R.L. Carasso, D.I. Mostofsky : *International Journal of Neurosciences*, 1996, vol. 87: 141-149.
11. H. Frances, C. Monier, M. Clement, A. Lecorsier, M. Debray, J.-M. Bourre : *Life Sciences*, 1996, vol. 58, 1805-1816.
12. I. Carrie, M. Smirnova, M. Clement, D. De Javel, H. Frances, J.-M. Bourre : *Nutritional Neurosciences*, 2002, vol. 5, 43-52.
13. B. Heude, P. Ducimetiere, C. Berr : *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003, vol. 77, 803-808.
14. J.-M. Bourre : *Age and Nutrition*, 2003, vol. 14, 164-176.
15. I. Carrie, P. Guesnet, J.-M. Bourre, H. Frances : *British Journal of Nutrition*, vol. 83, 439-447.
16. H. Tiemeier, H.R. van Tuijl, A. Hofman, A.J. Kiliaan, M.M. Breteler : *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003, vol. 78, 40-46.

portées.¹⁶ Etant donné la prévalence de la dépression au cours du vieillissement, il est utile de rappeler les données déjà acquises pour d'autres âges de la vie, car elles permettent de penser que des résultats analogues seront obtenus chez les personnes âgées. En Colombie Britannique, l'incidence de la dépression s'est accrue avec la perte des habitudes alimentaires traditionnelles caractérisées par un apport riche en poisson, et elle a ensuite diminué avec la ré-introduction de ces aliments. En Crète, une relation inverse entre la teneur en DHA dans le tissu adipeux et le risque de dépression a été démontrée.¹⁷ Il existe une corrélation entre la diminution de la consommation d'acides gras oméga-3 (des poissons) et le risque de dépression ;¹⁸ une analyse des travaux publiés, réalisés dans 23 pays et portant sur 14532 femmes, montre qu'une faible consommation de poisson induit une teneur basse du lait maternel en DHA (ce qui est défavorable pour le nourrisson) et accroît le risque de dépression en *post-partum* chez la mère, mais ni l'EPA, ni l'acide arachidonique ne sont impliqués.¹⁹

Sur le plan biologique, une augmentation du rapport sanguin acide arachidonique / EPA est en relation avec un accroissement du risque de dépression.²⁰ Des anomalies similaires sont retrouvées pour les esters du cholestérol et les phospholipides plasmatiques.²¹ Plus précisément, la sévérité de la dépression est à la mesure de la diminution des acides gras oméga-3 dans les membranes érythrocytaires, indépendamment des apports caloriques²², ce qui pourrait être en relation avec des dommages oxydatifs. La diminution du DHA sérique en proportion de la dépression *post-partum* fait conclure à l'intérêt de la supplémentation en EPA et DHA pendant la grossesse et la période qui suit l'accouchement.^{23, 24} Une réduction de la consommation d'acides gras oméga-3 induirait un risque de dépression et de suicide, peut-être en augmentant l'activité sérotoninergique centrale et en diminuant les comportements impulsifs et agressifs.

En pratique thérapeutique, deux études ont montré que l'EPA sous forme d'ester éthylique, à la dose de 2g/jour, serait efficace dans le traitement de dépressions incomplètement maîtrisées par les thérapies psychiatriques classiques.²⁵ Ajouté aux traitements conventionnels, mais sur un seul malade, l'EPA a non seulement amélioré les signes cliniques (tendances suicidaires et phobies sociales), mais engendré des modifications morphologiques (diminution du volume des ventricules latéraux).²⁶ Le DHA lui-même est efficace pour les dépressions mineures.²⁷ Une seule étude, portant sur une seule malade, a montré l'efficacité des oméga-3 dans le traitement de la dépression de la grossesse et du *post-partum*. Le traitement par les acides gras oméga-3 (à raison de 9,6 g quotidien pendant 8 semaines) a montré des résultats positifs dans les cas de dépression majeure, mais le DHA seul ne semble pas efficace.

Chez les maniaco-dépressifs, une corrélation existe entre la prévalence de la maladie et la moindre consommation de poisson; le seuil de vulnérabilité se situe en dessous d'une consommation quotidienne de 65 g de poisson,²⁸ le traitement avec des acides gras oméga-3 pourrait être efficace dans des conditions bien précises.²⁹

Relations avec les maladies dépressogènes

Les acides gras oméga-3 ne concernent très probablement pas (au moins de manière directe) les affections somatiques dépressogènes neurologiques (maladie de Parkinson, tumeur, épilepsie temporale, traumatismes du crâne et du cerveau) ou endocriniennes

17. G. Mamalakis, M. Tornaritis, A. Kafatos : *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 2002, vol. 67, 311-318.
18. A. Tanskanen, J.R. Hibbeln, J. Tuomilehto, A. Uutela, A. Haukkala, H. Viinamaki, J. Lehtonen J. : *Psychiatric Services*, 2001, vol. 52, 529-531.
19. J.R. Hibbeln : *Journal of Affective Disorders*, 2002, vol. 69, 15-29.
20. P.B. Adams, S. Lawson, A. Sani-gorski, A.J. Sinclair : *Lipids*, 1996, vol. 31, S157-S161.
21. M. Maes, A. Christophe, J. Delange, C. Altamura, H. Neels, H.Y. Meltzer : *Psychiatry Research*, 1999, vol. 85, 275-291.
22. R. Edwards, M. Peet, J. Shay, D. Horrobin : *Journal of Affective Disorders*, 1998, vol. 48, 149-155.
23. S.J. Otto, R.H. de Groot, G. Hornstra : *Prostaglandins Leukotriens and Essential Fatty Acids*, 2003, vol. 69, 237-243.
24. S.R. De Vriese, A.B. Christophe, M. Maes : *Life Sciences*, 2003, vol. 73, 3181-3187.
25. B. Nemets, Z. Stahl, R.H. Belmaker : *The American Journal of Psychiatry*, 2002, vol. 159, 477-479.
26. B.K. Puri, S.J. Counsell, G. Hamilton, A.J. Richardson, D.F. Horrobin : *International Journal of Clinical Practice*, 2001, vol. 55, 560-563.
27. D. Mischoulon, M. Fava : *Psychiatric Clinics of North America*, 2000, vol. 23, 785-794.
28. S. Noaghiul, J.R. Hibbeln : *The American Journal of Psychiatry*, 2003, vol. 160, 2222-2227.
29. A.L. Stoll, W.E. Severus, M.P. Freeman, S. Rueter, H.A. Zboyan, E. Diamond, K.K. Cress, L.B. Marangell : *Archives of General Psychiatry*, 1999, vol. 56, 407-412.

(hypo ou hyperthyroïdie, etc.) ; il ne faut pas négliger la déficience en vitamine B12 (et dans une moindre mesure en folates, vitamine B9), dont les symptômes psychiatriques précèdent les signes hématologiques. En revanche, il n'est pas illusoire de penser que les acides gras oméga-3 puissent être intéressants pour agir sur la dépression hivernale saisonnière, car ils modulent chez l'animal certaines activités de la glande pinéale, en particulier la sécrétion de mélatonine.

Conclusions

Schématiquement, il convient de distinguer deux modalités d'action des acides gras, notamment oméga-3 : l'une sur le long terme, l'autre sur le court terme. A long terme, ils influencent la composition des membranés, et donc leurs fonctions ; cette hypothèse est étayée par de nombreuses études, en particulier celles portant sur le développement cérébral et celles montrant la prévention de la démence, y compris celle d'Alzheimer, par les acides gras oméga-3 alimentaires. Pour le court terme, il est possible de proposer que les acides gras interviennent par l'intermédiaire du métabolisme des phospholipides et donc, entre autre, par la modulation des transductions des signaux ; cette hypothèse est étayée par l'action suggérée de l'EPA (dans la dépression, la schizophrénie ou l'autisme). Les deux modalités d'action peuvent survenir simultanément, comme dans l'inflammation lors de la maladie d'Alzheimer. Il reste cependant prématuré d'affirmer que les acides gras oméga-3 préviennent la dépression en traitant l'inflammation. En effet, certes les signes biologiques d'inflammation sont présents lors de la dépression, et il est par ailleurs exact que les acides gras oméga-3 préviennent et traitent dans une certaine mesure ces signes, mais il peut ne s'agir que de relations de concomitance, et non pas de causalité.

Il importe de connaître les aliments réellement riches en oméga-3. Il convient de sélectionner en priorité, parmi les aliments destinés à la consommation humaine, ceux qui apportent plusieurs décigrammes quotidiens d'acide alpha-linolénique, d'autant plus que l'absorption alimentaire moyenne en France est inférieure à 1 g quotidien, alors que les apports nutritionnels conseillés (ANC) journaliers sont, respectivement, de 2 et de 1,6 g pour les hommes et les femmes adultes. Schématiquement, en alimentation humaine usuelle en France, ce sont les huiles de colza (au premier chef), de noix (mais elle est plus onéreuse que celle de colza), de soja (mais elle contient de l'acide linoléique, oméga-6, en grande quantité), et d'autre part une variété d'œufs bien définie, les œufs "oméga-3" (et non, généralement, les œufs label ou bio). Les noix sont intéressantes, mais elles sont sources de calories. En ce qui concerne les très longues chaînes carbonées oméga-3, il s'agit des poissons gras sauvages et d'élevage, à la condition expresse que leur nourriture ait été satisfaisante,³⁰ ainsi que les œufs "oméga-3" ; les ANC quotidiens pour le DHA sont respectivement de 120 et de 100 mg pour les hommes et les femmes adultes. Le facteur de bio-équivalence de 10 qui permet de convertir les apports en DHA et EPA en acide alpha-linolénique est généralement retenu, mais il est en fait variable selon les sexes, les âges de la vie et les situations physiologiques. En tout état de cause, la prescription de gélules enrichies en acides gras oméga-3 (notamment en EPA, c'est-à-dire sous forme d'esters éthyliques, dont on sait qu'ils sont beaucoup moins bio-disponibles que les triglycérides naturels) ne repose pas encore sur des essais cliniques probants, ni pour la dépression, ni pour la démence.

JEAN-MARIE BOURRE

LAURA-ANN PETITTO LAUREAT DE LA CONFERENCE JUSTINE ET YVES SERGENT

A la suite de la disparition tragique de Justine et Yves Sergent, une conférence en leur honneur a été depuis lors mise en place dans le cadre de l'Université de Montréal. Elle récompense une neuropsychologue, auteur d'un travail d'une grande originalité. Pour l'année 2004, le lauréat est Laura-Ann Petite (Darmouth College, Hanover, USA) pour ses travaux sur le langage. A cette occasion, elle a prononcé une conférence sur le thème " comment le cerveau découvre le langage ", le 7 juin dernier à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal.

LE CALENDRIER ALZHEIMERIEN

- **10-14 juillet 2004** : *Forum FENS*, à Lisbonne. Renseignements : www.fens.org/fens2004.org ou Véra Heinemann.¹
- **17-23 juillet 2004**: *New Molecular Strategies to Treat Neurodegenerative Diseases*, à Esposende, Portugal. Congrès satellite du Forum FENS. Renseignements : www.nesu.mphy.lu.se/projects_events/ofir.html
- **17-22 juillet 2004** : *The 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*, à Philadelphie, Pennsylvanie (USA). Renseignements : Alzheimer's Association.²
- **14-18 août 2004**: *35th Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry. The Latest in Molecular and Cellular Neurobiology*, à New York (Waldorf Astoria Hotel). Informations: Internet.³
- **4-9 septembre 2004** : *European Federation of Neurological Societies Congress 2004*, à Paris. Renseignements : EFNS.⁴
- **13 septembre 2004**: *20^{ème} Colloque Médecine et Recherche de la Fondation Ipsen* consacré à la maladie d'Alzheimer, sur le thème: *Corrélations entre Génotype et Phénotype dans les démences*, à Paris. Comité d'organisation: Jeffrey Cummings (Los Angeles), John Hardy (Bethesda), Yves Christen (Paris). Communications de : Doug Galasko (University of California, San Diego), Jeffrey Cummings (University of California, Los Angeles), Domenico Pratico (University of Pennsylvania, Philadelphie), Alison Goate (Washington University School of Medicine, St. Louis), Neill Graff-Radford (Mayo Clinic, Jacksonville), Peter Schofield (Garvan Institute of Medical Research, Sydney), Katrina Gwinn-Hardy (NIH, NINDS, Bethesda), John Hardy (Institute of Aging, NIH, Bethesda), Richard Mayeux (Columbia University, New York), Virginia Lee (Center for Neurodegenerative Disease Research, Philadelphie), Norman Foster (University of Michigan, Ann Arbor), Alexis Brice (Inserm U 289, Hôpital de la Salpêtrière, Paris), John Collinge (The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres). Renseignements: Fondation Ipsen.⁵
- **15 septembre 2004** : *Journée Satellite sur le Vieillissement* (Réunion Franco-Canadienne) organisée par l'*Institut de la Longévité et du vieillissement* (France) et l'*Institut du Vieillissement* (Canada) à La Grande Motte (Hérault, France). Avec la participation de Réjean Hébert, Etienne-Emile Baulieu, Siegfried Hekimi, Jean Mariani,

1. FENS Office Berlin. Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Robert-Roessle-Str. 10, D-13092 Berlin, Allemagne. Tél. : (49) 30.9406.3133. Fax : (49) 30.9406.3819. E-Mail : v.heinemann@mdc-berlin.de

2. 225 North Michigan Avenue, 17th Floor, Chicago, Illinois 60601-7633, USA. Ou : www.alz.org/internationalconference

3. www.ASNeurochem.org

4. Neurological Hospital Rosenhugel, Riedelgasse 5, A-1130 Vienne, Autriche. Tél. : (43) 1.880.00.270. Fax : (43) 1.880.92.581. E-mail : efns-head@magnet.at

5. 24, rue Erlanger, 75016 Paris.

Josette Alliot, Pierrette Gaudreau, Thérèse Di Paolo, Marie-Paule Jacob, Jacques Epelbaum, Jacques Touchon, Martine Perret, Tamas Fulop, Martin Holzenberger, Abdel Khalil, Andréa Leblanc. Renseignements : <http://www.montp.iserm.fr/colloques2004/sne/index.htm>

- **15-18 septembre 2004** : 3rd Congress of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) à Vienne (Autriche). Abstracts à envoyer avant le 1^{er} mai 2004. Renseignements: secrétariat de l'EUGMS.⁶
- **16-17 septembre 2004** : 12^o Congrès de Psychogériatrie sur le thème *La Plainte en Psychogériatrie*, à la Faculté de Médecine de Limoges. Organisé par le Service Universitaire de Psychiatrie (Pr. J.-P. Clement) et le Département de Médecine Gérologique du C.H.U. (Charmes). Renseignements : polespsyhu@unilim.fr
- **1-2 octobre 2004** : *Symposium on Nutrition and Alzheimer's Disease*, à Tokyo (New Takanawa Prince Hotel). Chairs: Akira Ueki (Saitama), Bruno Vellas (Toulouse). Renseignements, inscription: <http://www.ianajapan.com/> ou office@ianajapan.com
- **5 octobre 2004** : *Pertinence des Modèles Animaux des Pathologies Neurodégénératives. Exemple de la Maladie d'Alzheimer*, à la Faculté de Pharmacie V (4 avenue de l'Observatoire, Paris). Séminaire de Formation professionnelle Continue. Avec des interventions d'A. Delacourte (Lille), K. Thiam (Lyon), P. Hardy (Lyon), M. Lecourtois (Rouen), C. Néri (Paris), F. Checler (Valbonne), L. Pradier (Vitry), C. Duyckaerts (Paris), J.M. Verdier (Montpellier). Inscription, information : formation.continue@univ-paris5.fr

6. 8 rue Tronchet 75008 Paris. E-mail : mbia@wanadoo.fr. Website: www.eugms.org

■ FONDATION IPSEN

LE PRIX CONSACRÉ AUX INTERACTIONS ENDOCRINES REMIS A ROBERT LEFKOWITZ

Robert Lefkowitz, pionnier de l'étude des récepteurs dopaminergiques et des récepteurs à protéine G présentant sept domaines transmembranaires, a reçu le Prix de la Fondation Ipsen consacré aux interactions endocrines. Ce prix (montant : 20 000€) lui a été remis à l'occasion du dernier congrès de l'ENEA à Naples/Sorrente le 24 avril 2004, par Claude Kordon, président du jury de la Fondation Ipsen. Le professeur Lefkowitz a, dans ce cadre, présenté la lecture inaugurale de ce congrès.

LE PRIX PLASTICITÉ NEURONALE ATTRIBUÉ À TROIS PRÉCURSEURS DE LA RECHERCHE SUR LES PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Le prix consacré par la Fondation Ipsen au champ de la plasticité neuronale (montant : 40 000 euros) a été attribué, comme les années précédentes, par un jury présidé par Jean-Pierre Changeux. Il a été décerné à trois chercheurs qui se sont particulièrement illustrés dans le domaine de la compréhension intime des processus de neurodégénérescence, plus particulièrement ceux associés aux pathologies dites à triple repeats (ou à extension de polyglutamine), dont la chorée de Huntington est le prototype. Les lauréats sont *James Gusella* (Boston) dont les travaux sur l'isolement du gène de cette maladie ont conduit à la mise en évidence du premier gène lié à une démence, *Jean-Louis Mandel*

(Strasbourg) auquel on doit des travaux sur plusieurs gènes importants en neurologie et psychiatrie, notamment parmi ceux liés à des extensions de polyglutamine, ainsi qu'une meilleure compréhension des mécanismes de ces maladies, et *Huda Zoghbi* (Houston) dont les travaux remarquables sur les mécanismes de la chorée de Huntington et de la maladie de Rett sont considérés comme essentiels. Les Drs Zoghbi et Mandel ont en outre proposé des mécanismes explicatifs de ces pathologies faisant largement intervenir le concept de plasticité neuronale.

JOEL BOCKAERT SUCCEDE À JEAN-PIERRE CHANGEUX A LA TÊTE DU JURY DÉVOLU A LA PLASTICITÉ NEURONALE

Jean-Pierre Changeux préside le jury du Prix Plasticité Neuronale depuis le début. Sous sa présidence, le jury a couronné des œuvres scientifiques très diverses qui traduisent, notamment, sa très vaste culture qui va de la biologie moléculaire à la cognition humaine. C'est Joël Bockaert (Montpellier) qui prendra sa succession pour les trois années à venir. Pour le reste, le jury conserve la même composition et comprend : Albert Aguayo (Montréal), Alexis Brice (Paris), Stanislas Dehaene (Orsay), S.B. Dunnett (Cardiff), Kjell Fuxe (Stockholm), Christopher Henderson (Marseille), Marc Jeannerod (Lyon), Christine Petit (Paris), Alain Privat (Montpellier).

LE PRIX JEAN-LOUIS SIGNORET À ANTONIO ET HANNA DAMASIO

Le jury du Prix Jean-Louis Signoret, de la Fondation Ipsen, s'est récemment réuni sous la présidence d'Albert Galaburda. Il a décidé de sélectionner cette année comme thème "l'intelligence sociale", sujet qui fait l'objet d'études de natures très différentes. Le jury a décidé d'attribuer le prix (montant : 20 000 €) à Antonio et Hanna Damasio (Iowa University, Iowa City) pour leurs nombreux travaux sur les lésions cérébrales impliquées dans des perturbations de la prise de décision en rapport avec des difficultés de vie sociale ou dans des comportements sociopathes. Le jury du Prix Signoret a vocation à ne choisir qu'un seul lauréat, mais, dans le cas présent, du fait de la forte interaction entre ces deux chercheurs, il a préféré partager le prix. Rappelons en outre qu'Antonio Damasio est l'auteur de trois ouvrages (dont *L'Erreur de Descartes*) qui ont connu un grand succès et concernent aussi, en partie, le domaine de l'intelligence sociale.

UN COLLOQUE MÉDECINE ET RECHERCHE SUR LA CROISSANCE

Le 4^{ème} Colloque Médecine et Recherche consacré aux interactions endocrines aura lieu le 6 décembre prochain à Paris. Il a pour thème : "*Décoder la Croissance*" et est organisé par *Jean-Claude Carel* (Paris), *Paul Kelly* (Paris) et *Yves Christen* (Paris).

Le programme est le suivant :

Paul Harvey (Oxford) : Taille du corps et évolution

Ron Rosenfeld (Stanford) : L'évolution des différences de taille entre les sexes.

David Dunger (Cambridge) : Le contrôle génétique de la taille à la naissance.

Serge Amsalem (Créteil) : Les défauts du récepteur de l'hormone de croissance.

Yves Le Bouc, Michel Holzenberger (Paris) : L'apport des modèles animaux.
Vivian Hwa et Ron Rosenfeld (Stanford) : Mécanisme en aval de l'action de l'hormone de croissance.
Paul Kelly (Paris) : Signalisation du récepteur de l'hormone de croissance et actions différentielles dans les tissus cibles.
Terri Wood (Hershey) : Mécanismes de la croissance médiée par l'IGF dans le cerveau et la glande mammaire.
Martin Savage (Londres) : Déficience en IGF-1 : les leçons des mutations humaines.
Peter Clayton (Manchester) : L'IGF-1 dans une perspective clinique.
Steven Chernausk (Cincinnati) : Résistance à l'IGF-1.
Jean-Claude Carel (Paris) : Pourquoi traitons-nous les enfants avec de l'hormone de croissance: les enseignements du registre français.
Raymond Hintz (Stanford) : Les enseignements du registre NCGS.

UN COLLOQUE SUR LA NEUROBIOLOGIE DES VALEURS HUMAINES

Le 13^{ème} Colloque Médecine et Recherche en neurosciences aura pour thème une approche particulièrement ambitieuse et originale : *La Neurobiologie des Valeurs Humaines. Le Vrai, le Beau et le Juste*. Cette réunion se tiendra le 24 janvier 2005 à Paris. Ses co-organisateurs sont : *Jean-Pierre Changeux* (Paris), *Antonio Damasio* (Iowa City), *Wolf Singer* (Francfort) et *Yves Christen* (Paris). Le programme est le suivant :

Jean-Pierre Changeux (Collège de France, Institut Pasteur) : Synthèse mentale et perception esthétique.

Camilo J. Cela-Conde (University of Balearic Islands, Palma de Mallorca) : L'évolution fixe-t-elle les valeurs morales ?

Frans de Waal (Emory University, Atlanta) : Homo homini lupus ? Moralité, instincts sociaux et nos cousins primates.

Antonio Damasio (University of Iowa, Iowa City) : Les fondements neurobiologiques du comportement éthique.

Richard Davidson (University of Wisconsin, Madison) : Le substrat neural des styles affectifs et des valeurs.

Hanna Damasio (University of Iowa, Iowa City) : Les désordres de la conduite sociale consécutifs aux lésions du cortex préfrontal.

Joshua Greene (Princeton University, Princeton) : Emotion et cognition dans le jugement moral.

Giacomo Rizzolatti (Université de Parme) : Les neurones-miroirs : une approche neurologique de l'empathie.

Wolf Singer (Max-Planck Institute for Brain Research, Francfort) : Comment le cerveau sait-il qu'il a trouvé la solution ?

Daniel Kahneman (Princeton University, Princeton) : Psychologie cognitive et intuitions morales.

Olivier Houdé (Centre Ciceron, Caen) : Bases cérébrales des erreurs humaines.

Stanislas Dehaene (Inserm U562, SHFJ, Orsay) : Comment le cerveau de primate connaît certaines vérités mathématiques ?

LONGEVITÉ ET FRAGILITÉ

Le concept de fragilité paraît de plus en plus central en gériatrie. C'est la raison pour laquelle le 5^{ème} Colloque Médecine et Recherche consacré par la Fondation Ipsen à la longévité portera sur le thème : " *Longévité et Fragilité.* " Cette manifestation se tiendra le 11 octobre 2004. Elle est organisée par *Jim Carey* (Los Angeles), *Jean-Marie Robine* (Montpellier), *Jean-Pierre Michel* (Genève) et *Yves Christen* (Paris).

Le programme est le suivant :

Douglas Crews (The Ohio State University, Columbus) : Perspectives évolutionnaires sur la longévité humaine et la fragilité.

Coleen Murphy et *Cynthia Kenyon* (University of California, San Francisco): Les gènes qui agissent en aval de DAF-16 et du facteur de transcription FOX qui influencent la durée de vie de *Caenorhabditis elegans*.

Jim Carey (University of California, Davis) : Fragilité et durée de vie active chez les mouches.

Gro Amdam (University of Norway, Norvège) : Le contrôle social du vieillissement chez les abeilles.

Donald Ingram (Gerontology Research Center, Baltimore) : Restriction calorique et fragilité chez les animaux âgés.

Jeremy Walston (The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore) : Marqueurs biologiques et biologie moléculaire de la fragilité.

Luigi Ferrucci (NIH, Harbor Hospital, Baltimore) : Inflammation et fragilité

Lois Verbrugge (The University of Michigan, Ann Arbor) : Les mouches sans ailes.

Eric Jouglu (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales des Décès, Le Vésinet) : Conséquences de la vague de chaleur de l'été 2003 sur les niveaux de mortalité en France.

Jean-Marie Robine (Inserm, Equipe Démographie et Santé, Montpellier) : Emergence de nouvelles populations et fragilité.

James Fries (Stanford University School of Medicine, Palo Alto) : Vieillesse, fragilité et compression de la morbidité.

Eileen Crimmins (University of Southern California, Los Angeles) : L'expérience dans la jeunesse affecte la mortalité aux âges avancés.

GÉNOTYPE, PROTÉOTYPE ET PHÉNOTYPE

Le 20^{ème} Colloque Médecine et Recherche consacré par la Fondation Ipsen à la maladie d'Alzheimer aura lieu le 13 septembre prochain à Paris. Il est organisé par *Jeffrey Cummings* (Los Angeles), *John Hardy* (Bethesda), *Michel Poncet* (Marseille) et *Yves Christen* (Paris) et aura pour thème : *Les Corrélations Génotype-Protéotype-Phénotype dans la Maladie d'Alzheimer et les autres Pathologies Neurodégénératives.*

Le programme est le suivant :

Doug Galasko (University of California, San Diego) : Définir la maladie d'Alzheimer : la mutation est-elle aussi bonne que la neuropathologie ?

Jeffrey Cummings (University of California, Los Angeles) : Les manifestations neuropsychiatriques des désordres moléculaires.

Domenico Pratico (University of Pennsylvania, Philadelphie): Causes et conséquences du stress oxydant dans les désordres neurodégénératifs.

Alison Goate (Washington University School of Medicine, St. Louis): Modifications de

l'âge de survenue de la maladie d'Alzheimer dans un large pedigree.

Neill Graff-Radford (Mayo Clinic, Jacksonville) : Mutations des présénilines : variations dans le phénotype comportemental.

Peter Schofield (Garvan Institute of Medical Research, Sydney) : Phénotype variable de maladie d'Alzheimer avec paraparesis spastique.

Katrina Gwinn-Hardy (NIH, NINDS, Bethesda) : Influences ethniques sur l'expression du génotype.

John Hardy (Institute of Aging, NIH, Bethesda) : Vers une classification moléculaire des maladies neurodégénératives.

Richard Mayeux (Columbia University, New York) : Utilité d'une classification moléculaire pour les cliniciens

Virginia Lee (Center for Neurodegenerative Disease Research, Philadelphie) : Relations entre phénotype, génotype et pathologie tau dans la démence frontotemporale.

Norman Foster (University of Michigan, Ann Arbor) : Démences frontotemporales avec parkinsonisme liées au chromosome 17 (FTLD 17) : variations dans le phénotype.

Alexis Brice (Inserm U 289, Hôpital de la Salpêtrière, Paris) : Variation du phénotype en fonction du génotype dans la maladie de Parkinson : α -synucléine et parkine.

John Collinge (The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Londres) : Maladies à prions : relations génotype-phénotype.

UNE NOUVELLE SÉRIE DE COLLOQUES MÉDECINE ET RECHERCHE CONSACRÉE À L'ARBRE VASCULAIRE

La Fondation Ipsen a initié une nouvelle série de Colloques Médecine et Recherche. Logiquement située dans la lignée de ses autres manifestations qui s'efforcent d'associer des savoirs d'origines diverses dans le cadre d'une vision intégrée, elle portera sur l'arbre vasculaire. Cette série est organisée par Pierre Corvol, Ketty Schwartz, Alain Tedgui et Yves Christen. La première manifestation réalisée dans ce cadre portera sur la différenciation et la régénération vasculaire. Elle se tiendra le 18 octobre 2004 à Paris.

Directeur de la Publication :

G. Dafour

CP 68 156

Réalisation-Impression :

Thématique

03.44.69.24.20.

Dépôt légal à parution

© Reproduction même partielle interdite. Tous droits réservés
Fondation Ipsen.

BULLETIN D'ABONNEMENT

Nom Prénom

Spécialité

Adresse :

Code Postal Ville

s'abonne à ALZHEIMER ACTUALITÉS pour 1 an (6 numéros) au prix de 15 euros

Règlement ci-joint au nom de ALZHEIMER ACTUALITÉS FONDATION IPSEN

Bulletin à retourner à : Fondation Ipsen, 24 rue Erlanger 75781 Paris Cedex 16

ALZHEIMER

ACTUALITES

LETTRE D'INFORMATION
SUR LES DÉSORDRES
COGNITIFS LIÉS À L'ÂGE

Bimestriel - Juillet-Août 2004 - N°175

FOXP2 AVEC OU SANS PAROLE

Qu'on ne sache plus très bien en quoi l'homme se distingue des autres mammifères, et tout particulièrement des grands singes, cela fait quelque temps que nul n'est censé l'ignorer. L'extrême parenté génétique qui nous unit à eux ne fait que confirmer la darwinité de toute cette histoire. L'achèvement du décodage du Chimp Genome, après celui du Human Genome, devrait nous en apprendre un peu plus. Encore qu'il n'y ait nulle évidence à ce propos et que les observations relatives au chromosome 22 du chimpanzé (orthologue du chromosome 21 humain) récemment publiées ont immédiatement été interprétées de façon radicalement différentes par les uns et les autres. Les auteurs du travail insistant sur les différences dans les séquences entre chimpanzés et humains (portant sur 83% des gènes ; cf. Sasaki et al. : *Nature*, 2004, vol. 429, 382-388)), d'autres mettant essentiellement l'accent sur l'extrême similarité des deux chromosomes, considérés comme quasiment identiques par Derek Widman (voir à ce sujet *The Scientist* en date du 27 mai 2004).

Une autre approche consiste à mettre le doigt sur des gènes candidats susceptibles de signer la différence. Cela tombe bien puisque l'un des tout premiers gènes impliqués dans la cognition humaine et clairement individualisé se trouve être en rapport avec le langage. Il s'agit, bien sûr, du fameux *FoxP2*, un gène de la famille dite forkhead dont le rôle dans la parole humaine a été mis en évidence dans la famille KE. Nous n'entrerons pas ici dans l'aride débat relatif au qualificatif de gène de la grammaire attribué à l'impétrant, de façon probablement un peu abusive. Quel que soit le vocabulaire adopté, l'homme étant plus parleur que ses cousins, autres primates y compris, il était logique de s'intéresser à l'affaire. Récemment les données du groupe leader de Svante Pääbo suggèrent qu'un polymorphisme nouveau de *FoxP2* aurait accompagné l'humanisation.

Mais comme ce gène existe chez de nombreuses espèces animales non censées pratiquer le langage articulé, il était intéressant de voir à quoi il peut servir et comment sa fonction a pu évoluer. Des études toutes récentes chez les oiseaux révèlent que *FoxP2* ainsi que *FoxP1* sont, lorsque ces animaux chantent, préférentiellement exprimés au niveau cortico-striatal (c'est-à-dire dans une zone assez similaire à celle dans laquelle ils s'expriment dans le cerveau fœtal humain ; cf. I. Teramitsu et al. : *The Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, 3152-3161). Il apparaît aussi que l'expression de *FoxP2* varie chez le canari en fonction de la saison pour se trouver particulièrement élevée lorsque se produit leur apprentissage vocal de nouvelles syllabes, c'est-à-dire de juillet à septembre (S. Haesler et al. : *The Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, 3164-3175). Ces découvertes renforcent l'idée selon laquelle existerait une parenté entre le langage humain et le chant des oiseaux. Il convient toutefois de comprendre que cette famille de gènes possède une origine bien plus ancienne puisqu'un animal aussi peu bavard que le crocodile présente un pattern d'expression de *FoxP2* assez similaire à celui observé chez les oiseaux (avec notamment une expression significative dans la zone équivalente au striatum ; cf. S. Haesler et al. op. cit.). Il serait décevant de devoir conclure que les mouvements mandibulaires de cet aimable reptile soient, cognitivement parlant, de même nature que nos babillages. Mais n'éliminons pas la possibilité de découvertes surprenantes. Peut-être les sauriens sont-ils disciples de Wittgenstein ? Ce qu'on ne saurait dire, il faut le taire !

Y.C.

FONDATION
IPSEN
POUR LA RECHERCHE
THÉRAPEUTIQUE

S O M M A I R E

- Biologie
du Vieillessement2
- Alzheimerologie.....2,
- Mise au point :
Démences et dépression :
implication des acides
gras oméga-3
par Jean-Marie Bourre6
- Contact11
- Fondation Ipsen.....12

Lettre bimestrielle éditée par
LA FONDATION IPSEN
24 rue Erlanger
75781 Paris Cédex 16
Tél : 01.44.96.10.10.
Fax : 01.44.96.11.99.

Directeur de la publication
G. DAFOUR

Rédacteur en chef
Y. CHRISTEN

Secrétaire de rédaction
J. MERVAILLIE

Comité de rédaction

H. Allain (Rennes), M. Aillard (Paris),
R. Bernex (Paris), F. Clostre (Le Plessis-
Robinson), A. Delacourte (Lille), F. Eus-
tache (Caen), O. Guard (Dijon), L. Israël
(Grenoble), W. Mayo (Bordeaux), M. Micas
(Toulouse), B. Michel (Marseille), A. Pou-
plard (Angers), O. Rascol (Toulouse), J. Reis
(Sarreguemines), B. Vellas (Toulouse),
M. Weksler (New York)

■ BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

RESTRICTION CALORIQUE : UNE PREUVE D'EFFICACITÉ CHEZ L'HOMME ?

On sait que la restriction calorique constitue chez le rat et la souris la méthode la plus classique d'accroissement de la longévité. Une étude est en cours pour vérifier son effet chez le primate et il restera longtemps difficile de démontrer l'éventuelle action sur la longévité chez l'homme, du fait notamment de la longueur de la durée de vie dans notre espèce. Toutefois un certain nombre de nos congénères ont recours à des formes de restriction calorique ce qui permet d'évaluer, sur eux, certains paramètres biologiques. John O. Holloszy (Washington School of Medicine, St. Louis), Luigi Fontana (Istituto Superiore di Sanita, Rome) et leurs collaborateurs ont ainsi étudié le cas de 18 sujets (âgés de 25 à 82 ans) pratiquant la restriction calorique (1700 calories/jour) depuis en moyenne 6 ans et de 18 autres, sains mais ayant recours à un régime américain typique (2100 calories/jour) et d'âge comparable. Il apparaît que les premiers ont une masse grasseuse plus faible (8,7% contre 24%), des taux de cholestérol plus réduits et sont dépourvus de toute plaque athéromateuse au niveau de la carotide. Les auteurs concluent que la restriction calorique exerce un effet protecteur contre l'athérosclérose, ce qui n'a sans doute rien de surprenant, le régime américain typique n'étant pas considéré comme propice à la protection cardio-vasculaire. Il pourrait notamment en résulter une durée de vie allongée.¹

1. L. Fontana, T.E. Meyer, S. Klein,
J.O. Holloszy : *The Proceedings of
the National Academy of Science
USA*, 2004, vol. 101, 6659-6663.

■ ALZHEIMEROLOGIE

LE MYSTÈRE DES ALZHEIMER SANS TANGLES

Sur le plan histopathologique, outre la perte synaptique et neuronale, la maladie d'Alzheimer se caractérise par l'accumulation, dans le neocortex, de plaques séniles contenant de la β -amyloïde (A β) et de dégénérescences neurofibrillaires. Il existe toutefois une minorité de cas non porteurs de dégénérescences neurofibrillaires. Beaucoup d'entre eux correspondent à des cas de démence à corps de Lewy, mais, même en ne tenant pas compte de ces derniers, il subsiste des exemples d'Alzheimer ne comportant que des plaques. Les cliniciens de Milan, Sun City et San Diego se sont intéressés à ces cas-là à partir de sujets suivis à l'University of California, San Diego (où, dans la banque de cerveaux disponibles, le pourcentage de cas de ce type s'élèverait à 8%). Les syndromes démentiels apparaissent en premier lieu essentiellement les mêmes dans cette catégorie de sujets par rapport aux cas plus classiques associant plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires. On observe toutefois qu'ils sont, en moyenne, plus âgés au moment du début de la maladie comme à celui de la mort, que leur maladie est de plus courte durée et comporte une détérioration plus lente. On note aussi que, même en l'absence des "tangles" caractéristiques des dégénérescences neurofibrillaires, ils présentent une phosphorylation anormale de leurs protéines tau. Les auteurs de ce travail remarquent qu'il invite à s'interroger sur la distinction entre maladie d'Alzheimer et vieillissement dans le très grand âge puisque les plaques neuritiques et les tangles limités à l'hippocampe peuvent être considérés comme des conséquences du vieillissement normal. C'est seulement lorsqu'ils dépassent la formation hippocampique que, selon les données de Braak, Delacourte et d'autres, survient, classiquement, la maladie d'Alzheimer. Il est tentant de penser que les cas sans dégéné-

rescences neurofibrillaires ne traduisent pas un début d'Alzheimer (si l'on en juge avec l'ajustement au niveau de démence) mais plus vraisemblablement l'existence d'une zone frontière entre vieillissement cérébral normal et maladie d'Alzheimer, hypothèse qui conduit à s'interroger sur les causes de vulnérabilité cérébrale de certains sujets en présence d'un fardeau pathologique moindre que dans les cas standards.¹

LA MITOCHONDRIE CIBLE DE LA TOXICITE DE L'A β

Des chercheurs de la Columbia University (New York) ont mis en évidence, voici déjà quelques années, la capacité d'une protéine particulière à se lier à la β -amyloïde (A β). Il s'agit de l'A β -binding alcohol dehydrogenase ou ABAD (protéine également désignée ERAB ou HSD-10). Ils montrent aujourd'hui que la liaison de ABAD à A β exerce un effet toxique au niveau des mitochondries et ce à la fois dans un modèle de souris transgénique et chez l'homme. La liaison en question se traduit au plan structural par une déformation substantielle du site actif de l'ABAD empêchant ainsi la liaison au NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) et, par là même, l'inhibition de son activité. L'équipe new yorkaise a construit un peptide ABAD-DP correspondant aux résidus de l'ABAD humain de la séquence responsable de la liaison (à savoir les acides aminés 92-120) ainsi que la séquence inverse (ABAD-RP) testée à titre de témoin négatif. Il apparaît que ABAD-DP inhibe l'interaction d'ABAD avec l'A β et protège les mitochondries (ce que ne fait pas ABAD-RP). Les auteurs de cette étude en concluent d'une part que l'interaction ABAD-A β participe à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer et de l'autre qu'une nouvelle voie d'approche thérapeutique pourrait viser l'inhibition de cette interaction.¹

LES RADEAUX DE LA DÉMENCE

Le monde de l'alzheimerologie a découvert les rafts lipidiques, sortes de radeaux lipidiques flottant sur la membrane plasmique, déjà bien connus des biologistes cellulaires. Il a déjà été montré qu'ils contiennent la plupart des intervenants moléculaires avec lesquels jonglent les spécialistes de cette discipline : la β -amyloïde (A β), l'APP (précurseur de l'A β), la préséniline 1, BACE (β -secrétase, une des enzymes scindant l'APP), le fragment C-terminal de l'APP résultant de l'action de BACE. Le groupe de Steve Younkin (Jacksonville) vient à se propos de nous livrer de nouvelles données portant sur des souris transgéniques appelées Tg2576 qui présentent des problèmes mnésiques dès l'âge de 6 mois et des agrégats insolubles d'A β dès 8 mois. Ces auteurs ont observé que l'A β forme des dimères, dans les rafts dès six mois, un phénomène qui s'accroît ensuite dans des proportions considérables puisqu'il se trouve multiplié 500 fois à 24-28 mois. Par ailleurs se produit aussi une accumulation progressive de l'apolipoprotéine E dans les rafts à 12 mois et de tau phosphorylée à 18 mois. Les autres protéines (γ compris l'APP, BACE et tau total) ne subissent pas d'accumulation comparable. Dès lors, il devient tentant de penser que c'est sur ces radeaux que se produit l'oligomérisation des molécules d'A β , laquelle va servir de graine pour la naissance des futurs amas insolubles, eux-mêmes à l'origine des plaques séniles. Comme ces rafts se localisent au niveau de la membrane cellulaire, ils sont bien placés pour se trouver relâchés dans l'espace extracellulaire et engendrer les plaques séniles. Jouant un rôle essentiel dans les systèmes de signalisation intracellulaire, ils peuvent également perturber les fonctions normales des neurones et produire notamment les pertes mnésiques.¹

FONDATION
IPSEN
POUR LA RECHERCHE
THÉRAPEUTIQUE

I. P. Tiraboschi, M.N. Sabbagh,
L.A. Hansen, D.P. Salmon,
A. Merdes, A. Gamst, E. Masliah,
M. Alford, L.J. Thal, J. Corey-
Bloom : *Neurology*, 2004, vol. 62,
1141-1147.

I. J.W. Lustbader, M. Cirilli, C. Lin,
H.W. Xu, K. Takuma, N. Wang,
C. Caspersen, X. Chen, S. Poliak,
M. Chaney, F. Trinchese, S. Liu,
F. Gunn-Moore, L.-F. Lue,
D.G. Walker, P. Kuppasamy,
Z.L. Zewier, O. Arancio, D. Stern,
S. SD Yan, H. Wu : *Science*, 2004,
vol. 304, 448-452.

I. T. Kawarabayashi, M. Shoji,
L.H. Younkin, I. Weng-Lang,
D.W. Dickson, T. Murakami, E. Mat-
subara, K. Abe, K.H. Ashe,
S.G. Younkin : *The Journal of Neu-
roscience*, 2004, vol. 24, 3801-3809.

L'HEPARINE CONTRE L'AMYLOÏDE

On sait que les héparines se lient aux résidus 13-16 de la β -amyloïde (A β). Mais ces anti-coagulants peuvent-ils quelque chose contre les agrégats que forme l'A β ? Ce n'est pas exclu si l'on en juge par les données de Luigi Bergamaschini et ses collègues milanais. Ces chercheurs ont administré de l'énoxaparine (une héparine à bas poids moléculaire, rappelons que les héparines non fractionnées sont associées à un risque élevé de saignement) à la souris transgénique APP23 qui surexprime la protéine précurseur de l'A β . Ils ont administré l'énoxaparine pendant 6 mois à raison de 6 unités internationales trois fois par semaine à des animaux âgés de 12 mois et ont observé que, dans ces conditions, les dépôts amyloïdes sont en moins grand nombre et de plus petite taille. Par ailleurs, le nombre d'astrocytes activés est moindre, ce qui traduit une réduction de l'activité inflammatoire. Il s'est avéré en outre que le médicament réduit, in vitro, la toxicité de l'A β . Il n'est pas certain qu'il s'agisse là du mécanisme protecteur in vivo puisque l'on ignore si les héparines à bas poids moléculaire franchissent la barrière hémato-encéphalique. Il se pourrait que l'héparine agisse comme un siphon périphérique (de même que les anticorps anti-A β dans certaines expériences), pompant ainsi l'A β cérébral.¹

LA VOIE DE L' α -SECRETASE : UNE APPROCHE PROMETTEUSE

Nombre de laboratoires s'efforcent de mettre au point des inhibiteurs des deux enzymes qui scindent l'APP, protéine précurseur de la β -amyloïde (A β), à savoir les β - et γ -secrétases, avec des données expérimentales intéressantes mais de sérieux risques d'effets secondaires. Moins d'intérêt est porté à l' α -secrétase qui sectionne, elle, la séquence A β au sein de l'APP empêchant ainsi la formation du peptide à l'origine des plaques séniles. Or tout porte à croire qu'il s'agit d'une approche doublement intéressante car elle réduit la genèse de la molécule néfaste et favorise celle de l'APPs aux vertus neurotrophiques. On manquait toutefois de preuve in vivo de l'intérêt de cette voie thérapeutique possible. Les données de chercheurs allemands et belges comblent cette lacune. Ces auteurs ont fabriqué une souche de souris surexprimant légèrement dans les neurones la désintégrine-métalloprotéase ADAM-10, l'un des principaux candidats au titre d' α -secrétase. Ces souris ont été croisées avec d'autres exprimant la mutation dite londonienne (APPV717I). Les doubles transgéniques se sont avérées, comme prévu, produire davantage d'APPs, mais aussi échapper au dépôt amyloïde et au déficit mnésique qui caractérisent les simples transgéniques porteuses de la seule mutation londonienne. Cette observation renforce nettement l'intérêt de la recherche sur les inducteurs d' α -secrétase, surtout que le modèle de surexpression "douce" d'ADAM-10 paraît sensiblement plus physiologique que celui des transgéniques utilisées pour l'évaluation des inhibiteurs de β - et γ -secrétases.¹

MÉMOIRE, MALADIE D'ALZHEIMER ET GÉNÉTIQUE

Les études sur les jumeaux ont déjà mis en évidence une forte composante génétique dans le déterminisme de la mémoire déclarative (explicite). On connaît aussi le rôle des facteurs génétiques dans la genèse de la maladie d'Alzheimer. Il était donc intéressant de rechercher l'héritabilité (la part de facteurs génétiques dans les différences individuelles) de la perte mnésique dans la maladie d'Alzheimer familiale. C'est ce qu'a entrepris le groupe de Richard Mayeux (Columbia University, New York). Leur étude sur 1036 individus appartenant à 266 familles révèle qu'elle est de 0,60 pour le rappel retardé et de

1. L. Bergamaschini, E. Rossi, C. Storini, S. Pizzimenti, M. Distraso, C. Perego, A. De Luigi, C. Vergani, M.G. De Simoni : *Journal of Neuroscience*, 2004, vol. 24, 4181-4186.

1. R. Postina, A. Schroeder, I. Dewachter, J. Bohl, U. Schmitt, E. Kojro, C. Prinz, K. Endres, C. Hiemke, M. Blessing, P. Flamez, A. Dequenne, E. Godaux, F. Van leuven, F. Fahrenholz : *Journal of Clinical Investigation*, 2004, vol. 113, 1456-1464.

0,41 pour la reconnaissance retardée (après ajustement pour l'âge, le sexe, l'éducation et l'intelligence générale). Cette influence génétique est donc importante et, dans une large mesure, indépendante du génotype de l'apolipoprotéine E. On peut imaginer que les gènes concernés s'expriment dans certaines aires du cerveau et notamment dans l'hippocampe, ce qui donne une piste pour les détecter et mieux comprendre cet aspect important du phénotype alzheimerien.¹

UNE MISE AU POINT SUR LES ESSAIS AVEC LE NGF

De nombreuses études expérimentales ont mis en évidence l'intérêt potentiel d'un traitement par des facteurs neurotrophiques, tels que le NGF (nerve growth factor). Les applications chez l'homme de ces substances ont généralement donné des résultats décevants, marqués par l'apparition d'effets secondaires néfastes lesquels pourraient résulter de leur action sur diverses cibles biologiques. C'est la raison pour laquelle certains s'efforcent de trouver des stratégies pour administrer les facteurs neurotrophiques directement au niveau de la cible souhaitée. En particulier, Mark Tuszynski (University of California, San Diego) supervise une étude clinique pilote depuis 2000. A l'occasion du dernier meeting annuel de l'American Academy of Neurology (San Francisco, 27 avril 2004)¹, il a fait état des dernières données disponibles qu'il présente aussi dans une interview donnée au site *Alzheimer Research Forum*.² Elles portent sur six patients en cours de traitement par une transplantation dans le cerveau de cellules produisant du NGF. 18 mois après la chirurgie (période après laquelle Tuszynski et ses collègues estiment la production de NGF stabilisée), ils ont présenté un déclin cognitif 50% moindre qu'attendu (contre 5% chez les patients traités par anticholinestérasiques, et ce pendant une durée de seulement 6 mois, selon Tuszynski). L'essai n'incluait toutefois pas de groupe placebo.

NO ET PARKINE : DES RELATIONS DANGEREUSES

Des mutations du gène de la parkine causent certaines des formes familiales de maladie de Parkinson. La parkine est une E3 ubiquitine ligase et elle est donc, à ce titre, impliquée dans le taguage des molécules destinées à la machinerie destructrice que constitue le protéasome. Rappelons que ce complexe enzymatique sert à dégrader les protéines mal conformées ou devenues inutiles. Comme la maladie de Parkinson (de même que les autres pathologies neurodégénératives) est liée à l'accumulation de protéines anormalement agrégées (en l'occurrence l' α -synucléine qui s'accumule dans les corps de Lewy), on comprend que cette machinerie constitue une protection essentielle. On pense que les mutations délétères se traduisent par la formation de molécules de parkine incapables de remplir leur fonction enzymatique normale. Une étude récente du groupe de Ted Dawson (Baltimore) montre que l'oxyde nitrique (le fameux NO) peut agir sur la capacité de la parkine à réguler l'ubiquinisation. Plus précisément, ces auteurs ont mis en évidence une S-nitrosylation *in vitro* et *in vivo*, dans le modèle animal de maladie de Parkinson (modèle dit MPTP) ainsi que dans le cerveau des sujets atteints de maladie de Parkinson ou de maladie à corps de Lewy. Cette réaction inhibe la fonction de la parkine et pourrait se trouver impliquée dans l'ensemble des cas de maladie de Parkinson (et pas seulement ceux liés à des mutations de la parkine). Cette observation conduit logiquement à penser que l'inhibition de l'action du NO constituerait une voie thérapeutique rationnelle.¹

FONDATION
IPSEN
POUR LA RECHERCHE
THÉRAPEUTIQUE

1. J.H. Lee, A. Flaquer, Y. Stern,
B. Tycko, R. Mayeux: *Neurology*,
2004, vol. 62, 414-421.

1. M. Tuszynski, L. Thal, M.M. Pay,
R. Bakay, J. Alksne, D. Salmon,
G. Ho, G. Tong, A. Blesch, L. Vahlsing,
J. Conner, S. Potkin, C. Gall:
Neurology, 2004, vol. 62, 1174-
A175 (abstract).

2. www.alzforum.org/new. Dépêche en
date du 10 mai 2004.

1. K.K.K. Chung, B. Thomas, X. Li,
O. Pletnikova, J.C. Troncoso, L. Marsh,
V.L. Dawson, F.M. Dawson: *Science*,
2004, vol. 304, 1328-1331.