

# Le diabète accélère-t-il l'apparition de la maladie d'Alzheimer ?

Plusieurs études épidémiologiques montrent une relation entre le diabète et la maladie d'Alzheimer. Selon certaines d'entre elles, le risque le plus élevé est lié au diabète traité par l'insuline. Comment le diabète peut-il induire la maladie d'Alzheimer et quel est le rôle de l'insuline dans ce processus ? Plusieurs explications sont possibles. Le diabète affecte la vascularisation, ce qui favorise les accidents cérébro-vasculaires et donc la pathogenèse de la démence. Il induit la glycosylation des protéines, ce qui conduit à augmenter les effets du stress oxydatif et donc la nécrose cellulaire. Enfin, le diabète pourrait intervenir dans le dépôt d'amyloïde. La protéine  $\beta$ -amyloïde est normalement soluble mais elle peut être convertie en des formes insolubles neurotoxiques. L'équilibre entre la production de  $\beta$ -amyloïde et sa dégradation détermine son degré d'agrégation et son dépôt. Une production plus importante d'amyloïde est observée dans la maladie d'Alzheimer mais l'efficacité du processus de sa dégradation est mal connu. La protéine  $\beta$ -amyloïde est dégradée par deux enzymes, la néprilysine et l'enzyme de dégradation de l'insuline, ce qui permet de suspecter un lien entre le diabète et la maladie d'Alzheimer. De plus, des souris transgéniques, chez lesquelles le gène de cette enzyme de dégradation de l'insuline a été inactivé, développent une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose et un taux cérébral en  $\beta$ -amyloïde plus élevé.

Pour évaluer ce lien entre l'insuline et la protéine  $\beta$ -

amyloïde, de l'insuline est administrée à des sujets volontaires sans pathologie apparente et son action est comparée à l'administration d'un placebo. Le taux de protéine  $\beta$ -amyloïde dans le liquide céphalorachidien (LCR) est mesuré et analysé en fonction de l'âge des sujets.

Taux de $\beta$ -amyloïde (LCR)	Sujets jeunes ( $60 \pm 3$ ans)	Sujets âgés ( $75 \pm 4$ ans)
Après placebo	$1.253 \pm 140$ pg/ml	$972 \pm 224$ pg/ml
Après insuline	$1.191 \pm 128$ pg/ml	$1.127 \pm 224$ pg/ml

Les résultats indiquent que l'insuline n'a pas d'action sur l'évolution des taux de protéine  $\beta$ -amyloïde chez les sujets jeunes, par contre, elle induit une augmentation significative chez les sujets âgés. Cette étude préliminaire ouvre des pistes intéressantes pour des explorations plus poussées. Elle confirme chez l'homme des données acquises chez l'animal et valide un outil diagnostique potentiel : l'analyse du LCR pour tester des actions pharmacologiques sur la protéine  $\beta$ -amyloïde. Cependant elle ne lève pas l'ambiguïté de l'action de l'insuline : elle pourrait être responsable d'une production accrue de protéine  $\beta$ -amyloïde ou d'une diminution de sa dégradation du fait d'une compétition avec le processus d'action de l'enzyme de dégradation sur l'insuline.

*Ph. van den Bosch de Aguilar*  
Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve



Watson GS, Peskind ER, Asthana S, Purganan K, Wait C, Chapman D, Schwartz MW, Plymate S, Craft S. **Insulin increases CSF A $\beta$ 42 levels in normal older adults.** *Neurology* 2003, **60**: 1899-1903.