

La réponse de la microcirculation périphérique à l'acétylcholine pourrait constituer un test prédictif pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Actuellement, la seule méthode de diagnostic de la maladie d'Alzheimer présentant un haut degré de certitude est l'autopsie. D'autres tests sont de toute évidence nécessaires pour identifier les stades précoces et ainsi mettre en place une stratégie thérapeutique. Certaines approches ont été proposées avec des succès divers :

- L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) donne un reflet de la pathologie cérébrale du fait de son contact intime avec le tissu nerveux. Chez les patients souffrant de troubles cognitifs légers, la concentration en protéine tau, un constituant des enchevêtrements neurofibrillaires, augmente significativement dans le LCR, tandis que le niveau du peptide β amyloïde (1-42) diminue. De plus, la diminution du peptide β amyloïde (1-42) est corrélée à l'évolution vers l'état de démence. L'application de cette analyse comme moyen de diagnostic est cependant invasive et douloureuse, et donne des résultats mitigés.

- L'imagerie cérébrale, principalement la résonance magnétique, montre une atrophie de l'hippocampe et du cortex entorhinal dans les stades précoces de la maladie. Mais les résultats obtenus présentent une grande variabilité individuelle et la technique est d'un coût élevé.

Cette étude propose l'examen de la fonction des cellules endothéliales périphériques comme méthode de diagnostic. La neurotoxicité de la protéine β -amyloïde serait due à ses effets sur la paroi vasculaire. Selon cette hypothèse, des troubles vasculaires pourraient constituer des facteurs étiologiques de la maladie et l'état des micro-vaisseaux périphériques refléter celle de la vascularisation cérébrale.

En effet, l'hypoperfusion cérébrale conduit à une ischémie et le stress oxydatif qui en résulte pourrait être la cause primaire des pathologies neuronales dans la maladie d'Alzheimer. L'augmentation de la résistance vasculaire cérébrale serait responsable de cette hypoperfusion. L'examen de l'action des peptides β -amyloïdes sur la microvascularisation de la peau montre qu'ils induisent une vasoconstriction par leur action sur l'endothélium impliquant la libération d'endothéline et de radicaux libres. De plus, la vasodilatation induite par l'acétylcholine est inhibée par les peptides β -amyloïdes. Ces peptides amyloïdes agiraient en formant des oligomères toxiques et ceci à des concentrations extrêmement basses, de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-9} M.

Le flux sanguin cutané a été mesuré chez des volontaires sains (n = 168) et des patients (n = 169) diagnostiqués comme présentant des signes précoces de démence. La mesure du débit sanguin a été effectuée par la pose de chambres sur l'avant bras comportant en leur centre une fibre optique reliée à une sonde laser Doppler. L'une des chambres contenait une solution saline, l'autre une solution à 50% d'acétylcholine. Un passage transcutané du solvant ou de l'acétylcholine était effectué par électrophorèse. La variation de débit sanguin cutané en regard des chambres lors de l'application de l'acétylcholine a permis de mesurer la réponse endothéliale. La comparaison de la réponse vasculaire à l'acétylcholine par rapport à la solution saline a donné les résultats suivants dans les différents groupes de sujets et de patients:

Types de pathologies	Rapport entre la réponse vasculaire à l'acétylcholine et au sérum physiologique
Témoins (n = 168)	$8,8 \pm 0,9$
Maladie d'Alzheimer (n = 80)	$1,4 \pm 0,1^S$
Autres démences (n = 84)	$3,1 \pm 0,5^{S \text{ et } SAD}$
Démence vasculaire seule (n = 9)	$5,9 \pm 1,3^{SAD}$
Démence vasculaire et maladie d'Alzheimer (n = 9)	$1,7 \pm 0,4^S$
Démence frontotemporale (n = 6)	$2,5 \pm 1,3^S$
Démence frontotemporale et maladie d'Alzheimer (n = 5)	$0,6 \pm 0,2^S$
Démence à corps de Lewy (n = 6)	$1,3 \pm 0,3^S$

Rapport entre la réponse endothéliale à l'acétylcholine et à la solution saline

(S = différence significative par rapport au groupe témoin, SAD = par rapport au groupe maladie d'Alzheimer).

Les résultats montrent que les altérations de la réponse vasculaire périphérique à l'acétylcholine sont plus marquées chez les patients Alzheimer et dans la démence à corps de Lewy. Ce test pourrait donc fournir un élément de diagnostic fiable et non-invasif pour identifier le risque de maladie d'Alzheimer.

Philippe van den Bosch de Aguilar,
Université Catholique de Louvain, Louvain la Neuve



Khalil Z, LoGiudice D, Khodr B, Maruff P, Masters C. **Impaired peripheral endothelial microvascular responsiveness in Alzheimer's disease.** J. Alzheimer's Disease. 2007;11:25-32.