

Des marqueurs sanguins biologiques pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer.

Le vieillissement progressif de la population a modifié profondément le profil des pathologies les plus courantes, des infections vers les maladies chroniques. Parmi les maladies liées à l'âge - comme l'athérosclérose, le diabète, le cancer et la maladie d'Alzheimer - une des causes principale qui contribue à l'extension de ces pathologies est l'inflammation chronique. Ainsi, selon certaines hypothèses, celle-ci pourrait intervenir en tant que facteur causal de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est caractérisée par une détérioration progressive du tissu nerveux, particulièrement au niveau du néocortex et de l'hippocampe, ce qui conduit à des troubles de mémoire et de cognition. La détérioration est causée principalement par l'accumulation de plaques séniles faites de protéines β -amyloïdes qui forment des agrégats résistant à la dégradation.

Une des voies conduisant à cette accumulation pourrait reposer sur une modification du récepteur membranaire neuronal qui assure la liaison des produits terminaux de la glycation (RAGE). Le gène codant pour RAGE est en effet surexprimé dans les territoires qui subissent une détérioration au cours de la maladie - hippocampe et lobe frontal. Les protéines β -amyloïdes peuvent se lier à ce récepteur et non seulement favoriser l'agrégation des protéines mais aussi stimuler une réponse immunitaire inflammatoire. Ainsi la liaison RAGE- β -amyloïde active les macrophages et la microglie, ce qui exerce une action cytotoxique sur les

neurones. Durant ce processus, certaines réactions immunitaires spécifiques ont été identifiées, comme la présence d'auto-anticorps anti- β -amyloïde ou d'immunoglobulines (IgGs) anti- β -amyloïde. L'existence de ces réactions représente un potentiel thérapeutique contre la maladie par immunisation passive. Effectivement, l'administration d'IgGs anti- β -amyloïde à des patients atteints de maladie d'Alzheimer réduit le taux d'amyloïde dans le sang et le liquide céphalo-rachidien et améliore les performances cognitives pendant une période d'environ 6 mois.

Cette étude visait à analyser les relations entre les IgGs dirigées contre RAGE et la protéine β -amyloïde et les performances cognitives. Elle a porté sur 118 personnes âgées ($74 \pm 10,5$ ans) dont les performances cognitives ont été évaluées sur une échelle de démence (*Clinical Dementia Rating*, CDR) et une batterie de tests neuropsychologiques (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, RBANS). Le score atteint au RBANS était lié aux fonctions corticales comme le langage et la mémoire, permettant de différencier les démences corticales et sous-corticales. Parallèlement, leur taux sanguin d'IgGs a été mesuré. De façon schématique, les personnes qui avaient un niveau élevé d'IgGs sanguins avaient un score élevé au CDR et un score bas au RBANS. L'analyse par covariance a donné les résultats suivants :

	Anti-RAGE	Anti- β -amyloïde
Score CDR	$F(4,106) = 12,93 ; p < 0,001$	$F(4,106) = 17,08 ; p < 0,001$
Score RBANS langage	$t = - 3,74, p < 0,001$	$t = - 3,96 ; p < 0,001$
Score RBANS mémoire	$t = - 2,31, p < 0,001$	

Les IgGs dirigées contre RAGE et la protéine β -amyloïde pourraient donc constituer des marqueurs biologiques potentiels pour diagnostiquer la maladie et l'évolution de la dégradation des performances cognitives. De plus, ces résultats confirment que les deux populations d'IgGs participeraient conjointement à l'installation de la maladie d'Alzheimer. Enfin, comme ces IgGs caractérisent les formes corticales de démence, elles permettraient ainsi un diagnostic différentiel des formes sous-corticales, comme la maladie de Parkinson.

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



Wilson JS, Mruthinti S, Buccafusco JJ, Schade RF, Mitchell MB, Harell DU, Gulati NK, Miller LS. **Anti-RAGE and A β immunoglobulin levels are related to dementia level and cognitive performance.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009;64A:264-271.