

La testostérone aurait des effets bénéfiques sur un modèle expérimental de la maladie d'Alzheimer.

Bien que les causes de la maladie d'Alzheimer ne soient pas encore connues, on peut cependant suspecter l'implication de facteurs favorisants tels que l'âge, des prédispositions génétiques ainsi que des causes environnementales. On sait également que la fréquence de cette pathologie est plus élevée chez les femmes, suggérant un rôle protecteur des hormones sexuelles.

L'apparition au niveau cérébral d'entrelacs de neurofibrilles, composées principalement de faisceaux de filaments de protéines tau hyperphosphorylées, constitue l'une des altérations histologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs enzymes de la famille des kinases sont capables d'induire une hyperphosphorylation de ce groupe de protéines.

Afin de clarifier le rôle des hormones sexuelles dans ce processus de phosphorylation des protéines tau, des chercheurs de l'Université de Houston ont réalisé une étude sur des rats de laboratoire chez lesquels une hyperphosphorylation était induite à l'aide d'un choc thermique.

Des rats, ovariectomisés (OVX) en début d'expérience, recevaient un traitement quotidien constitué soit d'œstradiol 17 β , soit de testostérone, soit d'une association de ces 2 substances pendant 4 à 6 semaines. Les doses administrées permettaient d'obtenir des taux plasmatiques proches des valeurs physiologiques propres à l'un ou l'autre sexe. Les animaux étaient ensuite placés dans une enceinte à une température de 42°C pendant 15 min afin de leur faire subir

un choc thermique.

Le choc thermique induit une hyperphosphorylation des protéines tau, maximale 6 heures après le stress, et qui est observée dans tous les groupes sauf chez les animaux ayant reçu la testostérone. L'augmentation de l'activité de la glycogène synthétase kinase-3 β (GSK-3 β), enzyme connue pour hyperphosphoryler les protéines tau après un choc thermique, est totalement inhibée par la testostérone seule ou associée à l'œstradiol. Ce dernier administré seul était dénué d'effet. L'activité de la cyclin dépendent kinase 5 (Cdk5) et de la c-Jun NH2-terminal kinase (JNK), toutes deux capables d'induire une hyperphosphorylation de la protéine tau, était aussi augmentée par le choc thermique, mais n'était pas affectée par le traitement par la testostérone.

Ces données montrent que la testostérone, contrairement à l'œstradiol, abolit l'hyperphosphorylation des protéines tau induite par un choc thermique. Il faut noter que ce modèle aigu de stress ne reproduit que certains des aspects de la pathologie d'Alzheimer dont la plupart ne se révèlent qu'après plusieurs décennies. Néanmoins, les auteurs concluent, compte tenu des évidences impliquant la GSK-3 β dans cette pathologie, qu'un traitement par la testostérone seule chez l'homme âgé, ou donné en association à l'œstradiol chez la femme post-ménopausée aurait probablement des effets bénéfiques préventifs ou curatifs dans la maladie d'Alzheimer.

G. Hamon
Consultant scientifique

	Activité des kinases mesurées 6h après un choc thermique		
	GSK-3 β	Cdk5	JNK
Rats témoins	+++	++	+
Rats OVX non traités	+++	++	+
Rats OVX + œstradiol	+++	+++	+
Rats OVX + testostérone	+	++	+
RatsOVX+œstradiol + testostérone	+	++	+



Papasozomenos SC and Shanavas A : **Testosterone prevents the heat shock-induced overactivation of glycogen synthase kinase-3 β but not of cyclin-dependent kinase 5 and c-Jun NH2-terminal kinase and concomitantly abolishes hyperphosphorylation of τ : implications for Alzheimer's disease.** Proc. Natl Acad Sci 2002; **99**: 1140-1145.