ALZHEIMER

Épilogue : argumentaire

Un siècle après son apparition (1906-2012) la maladie d'Alzheimer reste énigmatique, progressive et incurable.

La fédération européenne de neurologie fait le constat de cet échec (Stockholm, 16ème congrès).

Le Monde
15 septembre 2012

article suivant
En bref

Maladie d'Alzheimer : des espoirs déçus

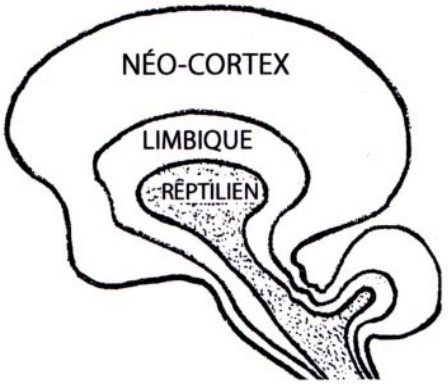
Stockholm, envoyée spéciale
médecine | Alors que la stratégie thérapeutique visant les protéines bêta-amyloïdes a mobilisé beaucoup d'équipes et de financements, les résultats négatifs d'essais cliniques fragilisent l'un des piliers de la recherche dans cette maladie

T+ T- Série noire dans la recherche de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer. En un mois, trois molécules (deux visant à ralentir l'évolution de la maladie et une à la prévenir) ont échoué lors de vastes essais cliniques. Il en est ainsi du bapineuzumab, un médicament en phase finale d'évaluation dont les résultats, très attendus, ont été présentés mardi 11 septembre au 16e congrès de la Fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) à Stockholm (Suède).

La reconnaissance de ce revers léve enfin l'hypothèque d'une erreur prolongée d'orientation consistant à attribuer à des protéines cicatricielles le décès des neurones qu'elles remplacent ; c'était confondre l'effet et la cause, le corbillard et le cadavre.

La voie est enfin ouverte pour reprendre le problème en commençant par définir la pathogénie limbique d'une maladie dont la progression est effrénée.

Selon l'un des vice-presidents de l'Association Alzheimer, Bill Thies, « nous sommes tout près d'une épidémie mondiale ». À moins d'un traitement miracle, le nombre de malades devrait quintupler dans les cinquante prochaines années et le nombre de personnes touchées dans les pays en développement devrait être multiplié par huit.



Avec l'âge, tous les organes constitutifs de notre organisme perdent des cellules ; c'est le classique *"appauvrissement sénile des parenchymes"*

Le cerveau ne fait pas exception mais **sa partie limbique a présenté en 1906 une raréfaction neuronale prématurée imprévue aboutissant à la démence**. C'est l'Alzheimer.

Quel est le facteur ayant introduit brusquement, massivement et inexorablament cette maladie dans le groupe restreint des sujets à risque.

- Ce facteur n'est pas génétique car il eut fallu que le génome d'une fraction de la population ait simultanément varié en 1906.
  Il est donc acquis.

- La maladie ne peut s'exprimer histologiquement qu'à la présenescence parce que toute perte neuronale chez l'individu jeune est compensée par la réserve neuro-blastique quiescente locale.

PRÉCIS
D'ANATOMIE
PATHOLOGIQUE
—
GUSTAVE ROUSSY

Une blessure cérébrale pratiquée chez un animal jeune n'est suivie d'aucune gliose ; toute perte de substance est définitive et n'est point comblée par la glie néoformée.

La plupart des tissus de l'organisme sont en constant renouvellement, comme la moelle osseuse et la peau. Le tissu nerveux cérébral et de la moelle épinière était considéré, depuis la fin du siècle dernier, comme l'exception à cette règle. C'est pourquoi la découverte de Samuel Weiss et Brent Reynols (University of Calgary, Canada), publiée cette semaine dans *Science* du 27 mars, est si surprenante.

Ces observations conduisent à la conclusion suivante : il persiste, dans le cerveau adulte de mammifère, un petit contingent de cellules souches puisque capables de donner naissance, à la fois à des cellules de la neuroglie et à des neurones, mais qui sont dans un état quiescent.

Impact Médecin · 30-III-92

- Cette traduction histologique tardive de la maladie en masque l'évolution muette pendant une ou plusieurs décennies avant sa manifestation clinique.

Au cours de cette période muette, on peut tout au plus définir les groupes à risque caractérisés par une hypoplasie innée ou acquise du stock-souche (démences familiales, hypothyroïdie, trisomie, traumatismes crâniens).

- L'évolution centrifuge de la lésion limbique accroit et diversifie l'expression clinique de la maladie jusqu'à ce que soit concerné le néo-cortex avec pour conséquence la démence.

Les lésions touchent de façon préférentielle le système limbique, mais aussi le néocortex (particulièrement les aires associatives pariéto-temporales, occipitales et préfrontales), ainsi que certains noyaux sous-corticaux.

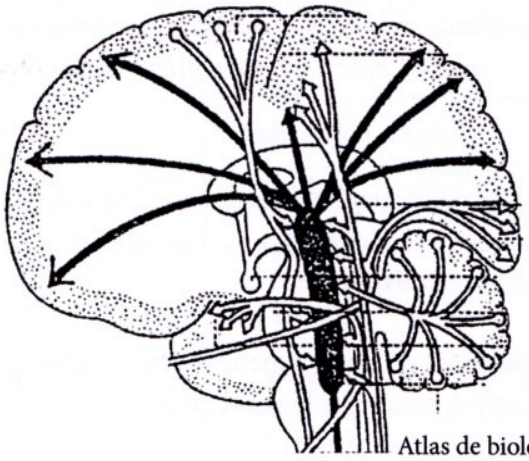
JIM N°309 - 23 MARS 1994

À mesure que la maladie se développe, les cellules présentes dans les zones du cerveau responsables de la mémoire et de la connaissance sont progressivement détruites.
Office des publications officielles des Communautés européennes
FISR 04/418 ©Communautés européennes 2006

Le problème à résoudre est donc de définir la nature du facteur déclenchant la maladie en 1906.

Le système limbique, initiateur de l'Alzheimer, est la couche cérébrale archaïque qui régit la vie émotionnelle et la religiosité.

Neurophysiologie



Atlas de biologie Stock

La vie émotionnelle et la croyance dépendent du système limbique.

De sorte que le cerveau archaïque active la zone frontale qui régit nos activités rationnelles mais nos raisonnements sont impuissants à interdire l'activité du cerveau limbique.

Le lobe préfontal, celui de l'intelligence conceptuelle, peut refouler ou dévier les signaux limbiques mais aucun raisonnement ne peut aboutir à leur désinscription.

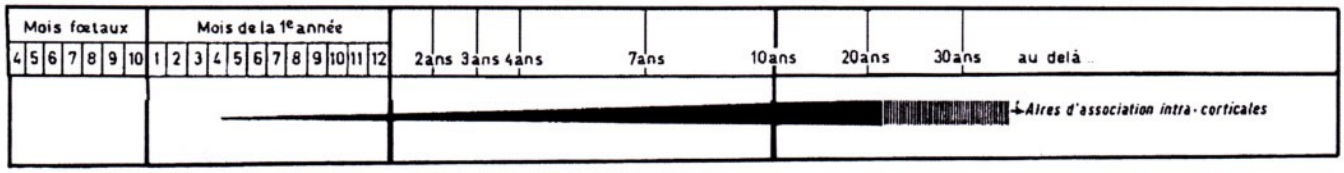
LE SYSTÈME LIMBIQUE OU S'IMPRIMENT LES CROYANCES.

Science et vie 1979 n° 736

L'organogenèse neuronale se réalise progressivement avec une maturation en fonction de l'âge.

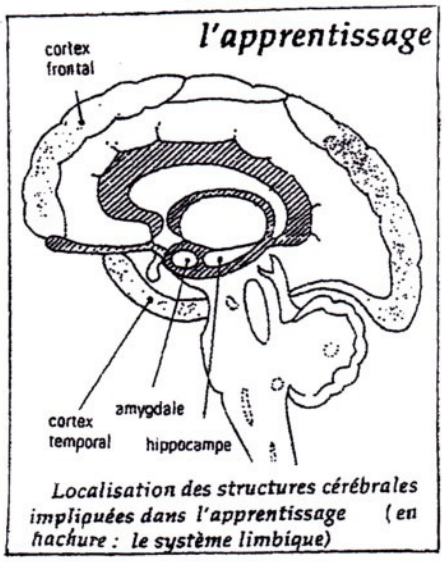
Maturation neuronale en fonction de l'âge.

Encyclopédie médico-chirurgicale
Pédiatrie tome II



Cycles de myélinisation : l'épaisseur et le longueur des trainées sombres indiquent la progression dans l'intensité de la coloration et la densité des fibres myélinisées.

Au cours de cette période dite d'apprentissage le cerveau limbique est éduqué et stimulé par le milieu extérieur.



Localisation des structures cérébrales impliquées dans l'apprentissage (en hachure : le système limbique)

Les diverses fonctions non sollicitées à temps présentent un risque d'inadaptation ou d'involution conformément à la régle de Lorenz selon laquelle " ce qui est inné en tant que prédisposition ne s'accomplit dans sa forme achevée qu'à la rencontre de l'apprentissage ou de stimulations variées du milieu extérieur "

La suppression de l'apprentissage a pour conséquence une hypoplasie des sites concernés au terme de l'organogenèse : *"après l'heure, ce n'est plus l'heure"*.

Parmi ces sites, celui de la réligiosité se caractèrise par une inscription génétique lui conférant le caractère *de facteur dominant indélébile*, dont la pérennité est confortée par le sens univoque des communications nerveuses qui se font du cerveau limbique au néo-cortex.

Les sites fonctionnels étant correlés, la défaillance de l'un au cours de l'organogenèse déséquilibre l'homéostasie du système limbique qui aboutit à la démence quand est atteint le néo-cortex.

- **Durant le développement**, des réseaux neuronaux fonctionnels s'établissent pour la vie adulte. Cette maturation suit un programme précis. L'incidence des facteurs environnementaux est déterminante.

Neurogenèse et apprentissage

Ce nouveau type de plasticité, la neurogenèse, entretient lui aussi des relations très ténues avec l'apprentissage, comme le démontrent des expériences chez le rat. L'apprentissage augmente la survie des nouveaux neurones formés dans la partie spécifique de l'hippocampe. Et inversement, lorsque la neurogenèse est expérimentalement empêchée, l'apprentissage est perturbé.

En résumé

Tout au long de notre vie, nous nous servons de la plasticité de notre cerveau à notre insu. Nos neurones disparaissent à la vitesse de 5 % par décennie. Fort heureusement, en vieillissant nous augmentons le nombre de connexions synaptiques. Même à un âge avancé, la plasticité neuronale est présente, laissant des possibilités au cerveau de se régénérer.

la stimulation cognitive précoce et intense apportée par l'éducation créerait une réserve cérébrale en augmentant le nombre de neurones et de synapses. Dans la suite de la vie, un entretien intellectuel régulier et varié permet de maintenir la réserve cognitive dans le temps.

Si le cerveau a été fortement stimulé auparavant, les ressources cognitives compensent l'installation des lésions cérébrales qui altèrent la réserve cérébrale. Lorsque la maladie fait irruption dans le décours naturel de la vie et qu'elle a en face d'elle des connexions synaptiques d'une grande stabilité et d'une forte diversité, s'instaure alors une plus grande tolérance aux lésions dégénératives.

Mireille Peyronnet

PATHOGÉNIE LIMBIQUE

Dans des conditions normales le patrimoine neuroblastique assure la normalité des fonctions cérébrales jusqu'au terme de la longévité. Son tarissement avec l'âge se traduit par une involution lacunaire progressive et cumulative sans rupture avec le réel.

Par contre, son tarissement prématuré aboutit à une atrophie cérébrale qui atteint la formation la plus anciennement organisée, le système limbique, détenant la mémoire sémantique. La désagrégation de cette mémoire fondamentale a pour conséquence la perte des repères qui amarrent la personnalité de l'individu à une réalité révolue et non reproductible.

C'est l'Alzheimer qui, comme le cancer, exprime cliniquement un processus latent depuis une ou plusieurs décennies et qui reste muet tant que la compensation cellulaire reste opérante.

L'atrophie limbique, initiatrice de l'Alzheimer, résulte d'une décision administrative.

Sous la IIIème république, un cortége de lois et de réglements boute hors de France 265 congrégations religieuses, interdisant l'enseignement religieux dans les institutions publiques et fermant 16 000 écoles catholiques.

Instruction religieuse : depuis la loi de 1882. elle ne peut être donnée dans les écoles primaires.

A partir de *mai 1877*, les républicains combattent l'Eglise et l'éducation religieuse. **1879 (9-8)** *loi* obligeant les départements à entretenir une école normale d'institutrices.

1882 (28-8) *loi*

Jules Ferry (5-4-1832/17-3-93) : instruction primaire obligatoire de 7 à 13 ans, l'école publique devenant neutre et gratuite ; l'instruction morale et civique remplace l'enseign. religieux .

Or, la loi de 1882 concerne précisément la fraction d'âge correspondant à la période infantile d'apprentissage fonctionnel de la fonction de religiosité.

Il en résulte une hypoplasie du constituant limbique dominant.

Cette carence n'a pas de traduction histologique tant que subsiste la réserve neuro-blastique.

Mais, avec l'âge, le classique *"appauvrissement sénile des parenchymes"* a pour conséquence d'anticiper le tarissement histologique et fonctionnel du cerveau limbique qui induit et caractérise l'Alzheimer.

Cette pathogénie rend compte des données étiologiques et cliniques :

- *le facteur initiateur procède de l'acquis résultant d'une décision administrative et non de l'inné*
- *il est de ce fait d'emblée actif sur une large population*
- *son expression apparait après des décennies cliniquement muettes*
- *son incidence prédomine dans l'aire géographique française sous l'emprise du positivisme (A. Comte).*
- *elle frappe les pays industrialisés en fonction de leur développement.*
- *Dans une même ethnie et à égalité d'âge, la fraction respectant l'apprentissage de la fonction religieuse bénéficie d'une minorité d'incidence.*

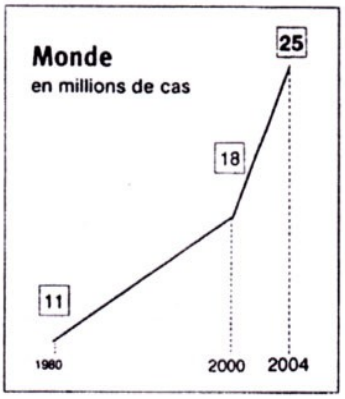
En conclusion, le Congrès de Stockholm (2012) vient de déboucher sur la nécessité de ré-orienter la recherche.

La nouvelle voie sort du domaine biologique et déborde sur le territoire sociologique.

Cette responsabilité partagée est d'abord de mettre en garde du risque alzheimerien les pays encore indemnes accédant à la modernité.

La maladie d'Alzheimer touche déjà les pays industrialisés et elle va frapper de plein fouet dans les années à venir les pays en développement. « Nous sommes tout près d'une épidémie mondiale », a souligné l'été dernier l'un des vice-présidents de l'Association Alzheimer, Bill Thies, devant les spécialistes réunis à Washington pour le congrès mondial sur cette maladie incurable.

BIOsciences 2001



Source : Alzheimer's Disease International

La progression exponentielle actuelle de l'incidence alzheimerienne interdira à court terme les tergiversations.

Il s'imposera l'évidence qu'atrophier une fonction au cours de son organogenèse est une aberration biologique et que rendre obligatoire, dans les pays industrialisés, une éducation publique génératrice d'Alzheimer pose un grave problème sociologique.