

Quels traitements ?

André DELACOURTE

DOSSIER : LA MALADIE D'ALZHEIMER

Des pertes de mémoire apparemment sans gravité ; des questions répétées deux ou trois fois ; des difficultés à participer aux discussions. D'abord, la famille ne s'inquiète pas de ces troubles mineurs qu'elle attribue à l'âge ou à la fatigue. Puis, les difficultés du grand-père augmentent : il ne retrouve plus son domicile alors qu'il est au pied de son immeuble, il reconnaît de moins en moins les visages de ses proches. Finalement, il a besoin de quelqu'un pour se laver, s'habiller, manger et aller se promener. Cet homme souffre de la maladie d'Alzheimer. Peut-on le soigner ou enrayer la progression des symptômes ?

En ce début d'année 2008, plus de 20 essais cliniques sont en cours pour tenter de trouver le médicament qui aidera les centaines de milliers de patients. Il existe deux types de lésions cérébrales dans la maladie : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Tous les efforts de recherche se concentrent donc sur les mécanismes de leur formation et sur la façon de les combattre.

Les plaques séniles résultent de l'accumulation du peptide A bêta, issu du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde, l'APP (voir *Le cerveau malade à la loupe*, page 60) ; ces plaques existent dans les formes familiales, très rares, et dans les formes sporadiques – sans cause génétique évidente – de la maladie d'Alzheimer. Pour les formes familiales, des mutations pathologiques du gène codant

l'APP ou, plus fréquemment, du gène codant une enzyme (la préséniline) coupant l'APP, engendrent une maladie d'Alzheimer qui se transmet de génération en génération et qui se déclare avant 60 ans.

Les dégénérescences neurofibrillaires quant à elles résultent d'une accumulation de protéines tau. Depuis une dizaine d'années, on sait que cette lésion cérébrale se trouve dans de nombreuses maladies neurodégénératives avec démence, mais seule la maladie d'Alzheimer présente à la fois des plaques et des dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau.

Deux lésions, deux cibles

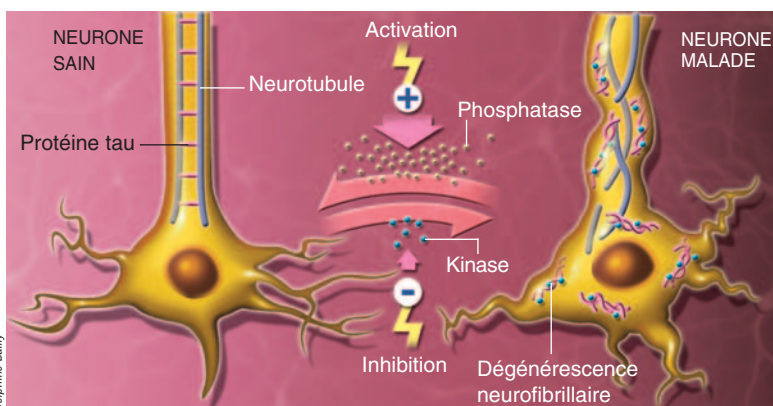
Depuis le séquençage du peptide A bêta en 1984 et la découverte de la première mutation pathologique sur le gène codant l'APP en 1991, on sait que ces protéines, APP et tau, sont impliquées dans la maladie ; ce sont donc les deux cibles thérapeutiques. Connaissant les cibles, reste à trouver des molécules spécifiques et efficaces agissant sur ces lésions. Toutefois, on ignore comment les lésions agissent, de sorte que de nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer leur action délétère. Et il existe autant de stratégies thérapeutiques que d'hypothèses. Nous aborderons les principales, et nous verrons qu'il est possible d'enrayer la propagation des symptômes de la maladie en modulant certaines connexions entre neurones.

Protéine tau et dégénérescence neurofibrillaire

Une des cibles thérapeutiques est la protéine tau des dégénérescences neurofibrillaires. Elle fait l'objet de quelques essais thérapeutiques, d'autant que la propagation de cette lésion dans le cerveau correspond à l'évolution des symptômes chez les patients. Dans un neurone sain (*ci-contre à gauche*), la protéine tau assure un arrangement régulier des neurotubules : le neurone est fonctionnel. En revanche, quand la protéine tau subit une phosphorylation anormale (elle fixe trop de groupes phosphate), elle ne se lie plus aux neurotubules et forme des fibrilles. Le fonctionnement du neurone est alors perturbé (*à droite*).

On cherche donc à mettre au point des molécules qui activent des phosphatases – des enzymes enlevant un groupe phosphate – ou qui inhibent des kinases – des enzymes ajoutant un groupe phosphate. Mais les modèles expérimentaux de la dégénérescence neurofibrillaire sont encore imparfaits, sinon inexistantes. De ce fait, les essais thérapeutiques sont

rare. Toutefois, on teste actuellement le lithium, un inhibiteur de la kinase GSK3bêta. En outre, les essais thérapeutiques s'orientent vers le développement d'un vaccin contre les dégénérescences neurofibrillaires. Pour l'instant, aucun résultat n'est probant.



L'APP : un rôle protecteur ou délétère ?

En ce qui concerne les plaques séniles, deux hypothèses sont envisagées. Ou bien l'APP perd sa fonction neuroprotectrice, ou bien elle acquiert une fonction délétère pour les neurones. Dans le premier cas, les stratégies thérapeutiques visent à restaurer la fonction perdue, c'est-à-dire à stimuler la voie protectrice (*ci-dessous à gauche*). Dans le second, elles visent à réduire l'effet toxique des composants des plaques séniles (*ci-dessous à droite*).

Restaurer les fonctions de l'APP

Envisageons d'abord l'éventualité d'une perte de fonction de l'APP. La protéine APP existe dans toutes les cellules de toutes les espèces où elle jouerait un ou plusieurs rôles physiologiques importants... mais encore inconnus.

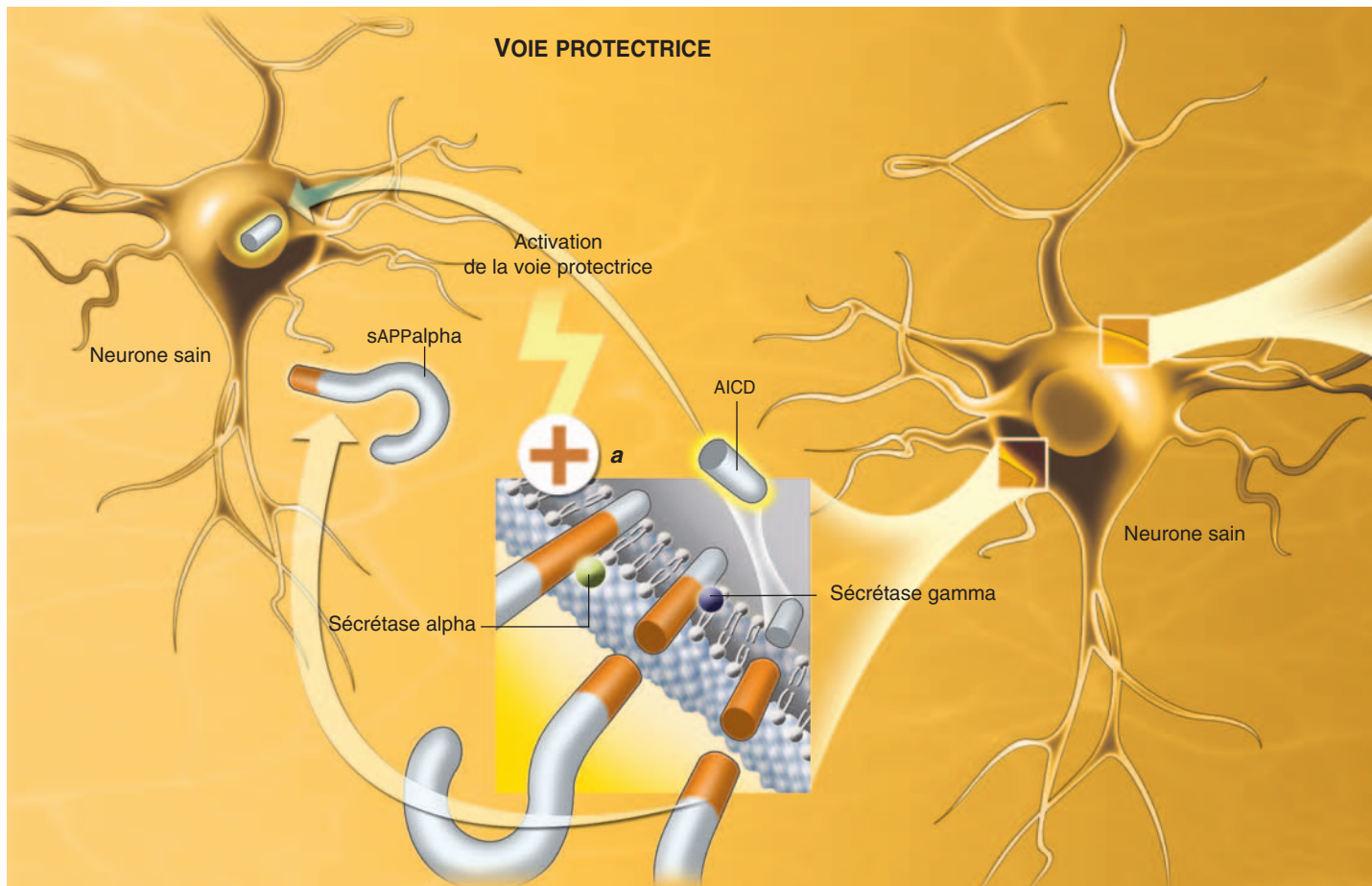
Plusieurs équipes ont analysé les fonctions de ses métabolites, obtenus après clivage (*a*). Quand l'APP est coupé par les sécrétases alpha et gamma, elle libère un fragment terminal extracellulaire, nommé sAPPalpha, qui protège les neurones, et une partie intracellulaire, nommée AICD (pour APP *intracellular domain*), qui serait un facteur de transcription ou de signalisation nucléaire modifiant l'activité de plusieurs gènes. En revanche, si l'APP est coupée par les sécrétases bêta et gamma, elle produit le peptide A bêta, ce qui engendre la formation de plaques séniles (c'est la voie toxique, nous y reviendrons). Ainsi, l'AICD stimulerait l'expression de gènes liés à la protection des neurones et à la dégradation du peptide A bêta.

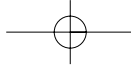
En outre, on sait que certaines mutations sur le gène de la sécrétase gamma provoqueraient une dégénérescence neuronale, sans qu'il y ait formation de plaques séniles. Cela suggère que la neurodégénérescence neuronale est davantage liée à la perte de fonction protectrice de l'APP qu'à l'action toxique du peptide A bêta agrégé.

Qui plus est, les symptômes de la maladie et donc les anomalies neuronales associées aux dégénérescences neurofibrillaires progressent comme une réaction en chaîne dans le cerveau en remontant le long des connexions neuronales. Cette évolution est indépendante de la localisation des plaques séniles. Tout se passe comme s'il manquait un facteur de survie neuronale... qui, normalement, serait produit par la protéine APP.

Peut-on contrecarrer la perte de fonction de l'APP (et notamment celle de AICD) ? Deux techniques sont envisageables. Soit on stimule la production de AICD en activant la sécrétase alpha, soit on évite la dégradation de AICD qui serait trop importante dans la maladie d'Alzheimer. L'activation de la sécrétase alpha serait une stratégie thérapeutique sans risque et bénéfique à tous les niveaux, car elle stimulerait la production des « bons » fragments de l'APP (la voie protectrice) en diminuant la sécrétion du peptide A bêta (la voie toxique). Plusieurs laboratoires pharmaceutiques travaillent actuellement sur cette approche.

À l'inverse, l'autre hypothèse – l'APP acquiert une fonction toxique – est nommée « cascade amyloïde » : dans les neurones (ou à l'extérieur), le peptide A bêta forme des plaques séni-





les, des protofibrilles – un assemblage de plusieurs peptides qui s'enroulent en petites fibres –, ou des oligomères – un assemblage linéaire de plusieurs peptides. Tous seraient toxiques pour les neurones (c'est la voie toxique).

Plusieurs essais thérapeutiques tentent donc d'éliminer ces formes toxiques de peptide A bêta. On a d'abord essayé de détruire les plaques au moyen d'un « vaccin ». On a injecté du peptide A bêta humain à des animaux pour que leur système immunitaire – le système de défense – le reconnaisse comme un corps étranger qu'il faut éliminer et qu'il fabrique des anticorps dirigés contre ce peptide. On a ensuite récupéré ces anticorps anti-A bêta et on les a mis en contact avec des plaques séniles (b) : ils engendrent la disparition des plaques, aussi bien chez la souris transgénique que chez l'homme.

Vacciner les patients

Un essai thérapeutique a donc testé cette hypothèse : on a tenté de « vacciner » l'homme, c'est-à-dire de lui injecter du peptide A bêta pour qu'il fabrique des anticorps anti-A bêta combattant les plaques séniles dans le cerveau. En 2005, cet essai a été abandonné, car il a provoqué une inflammation grave dans le cerveau de 16 des 300 patients traités. Aujourd'hui, on sait que les lésions disparaissent avec cette technique, mais on ignore si les fonctions cognitives des patients ayant produit des anticorps s'améliorent. Toutefois, début 2008, d'autres essais thérapeutiques fondés sur le même principe sont en cours.

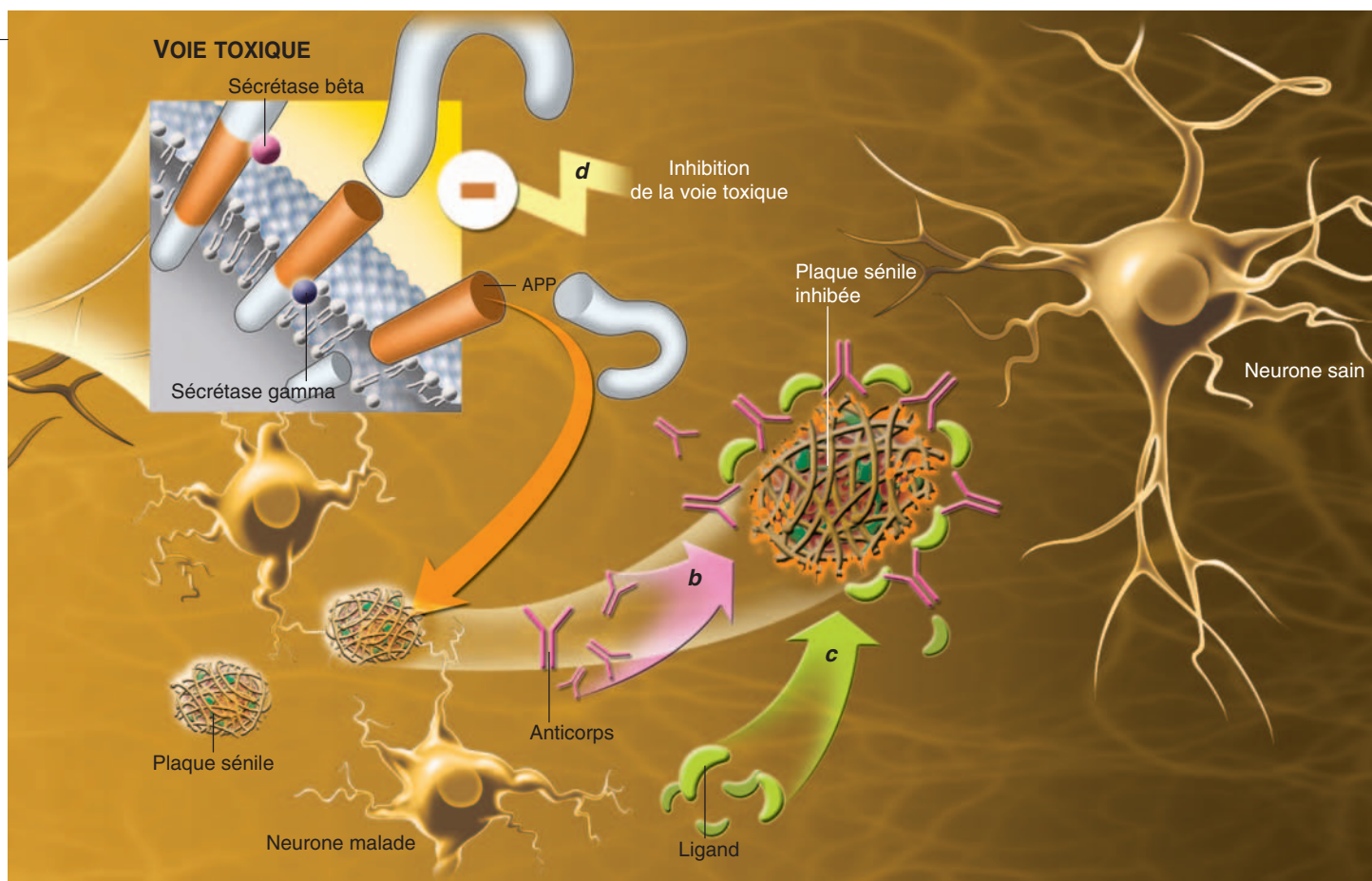
La deuxième approche pour combattre les plaques est celle nommée *Alzhemed* du Laboratoire pharmaceutique *Neuro-*

chem : les chercheurs tentent de neutraliser les dépôts amyloïdes par des ligands (c), c'est-à-dire des molécules se fixant aux plaques et empêchant ainsi qu'elles exercent leur action toxique – dont on ignore la nature ! Les derniers résultats de ce travail sont plutôt négatifs.

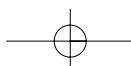
Enfin, on peut bloquer la toxicité des plaques séniles en empêchant la production du peptide A bêta à partir de l'APP. Réduire l'activité des enzymes sécrétase bêta et sécrétase gamma permettrait de limiter la production de peptide A bêta (d). Mais après plusieurs années de recherche dans cette voie, les laboratoires pharmaceutiques semblent déchanter, car ces enzymes participent à d'autres mécanismes cellulaires vitaux. En effet, APP est coupée par la sécrétase gamma dans la membrane ; on pensait cette coupure « intramembranaire » rare et spécifique à APP. Mais on a montré que plus d'une dizaine de protéines différentes sont coupées de cette façon.

La difficulté consiste donc à inhiber la coupure dans APP, mais pas dans d'autres protéines ; par exemple, la coupure de la protéine NOTCH par une sécrétase gamma engendre un mécanisme de cancérisation dans de nombreuses cellules. De même, la sécrétase bêta participe à la formation de la gaine de myéline qui entoure les neurones dans le système nerveux, ainsi qu'au « remodelage » des neurones – qui a par exemple lieu pendant l'apprentissage.

Quoi qu'il en soit, quelques essais thérapeutiques en cours sont fondés sur l'inactivation de la sécrétase gamma, dont fait partie la préséniline.



Delphine Bailly



Bibliographie

J. SHEN et R. KELLEHER, *The presenilin hypothesis of Alzheimer's disease: Evidence for a loss-of-function pathogenic mechanism*, in *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 104, pp. 403-409, 2007.

A. DELACOURTE, *Amyloid precursor protein neurotrophic properties as a target to cure Alzheimer's disease*, in *European Neurological Disease*, vol. 29, p. 30, 2006.

J. HARDY et D. SELKOE, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*, in *Science*, vol. 297, pp. 353-356, 2002.

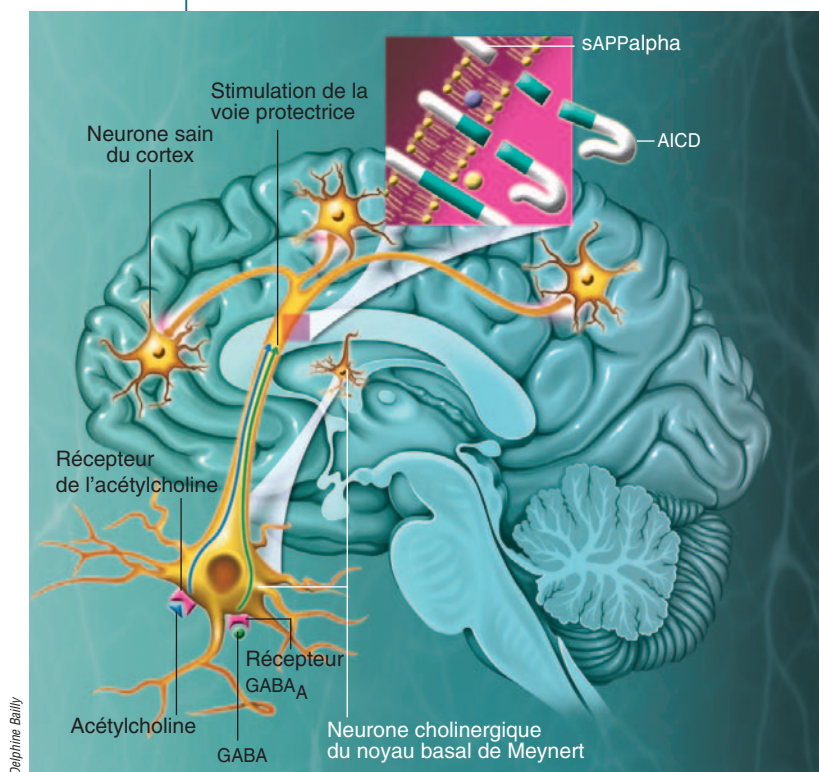
Traiter les symptômes

Aujourd'hui, pour soulager les symptômes des malades, on module la libération d'acétylcholine dans le cortex des patients. L'acétylcholine permet de transmettre de l'information entre neurones et elle est impliquée dans les mécanismes de la mémorisation et de l'attention. Dans la maladie d'Alzheimer, le noyau basal de Meynert ne fonctionne plus correctement ; or il représente, pour le cortex, la principale source d'acétylcholine. Pour augmenter la libération d'acétylcholine, on inhibe l'action d'une enzyme (l'acétylcholine estérase) qui dégrade l'acétylcholine produite par les neurones cholinergiques. Cette inhibition augmente la quantité de ce neuro-médiateur dans le cortex.

Ainsi, quatre médicaments ont été développés : la *tacrine*, le *donepezil*, l'*exelon* et la *galantamine*. Les trois derniers sont utilisés en clinique. Mais leur action est limitée et on distingue difficilement leurs effets des conséquences bénéfiques de la prise en charge globale que l'on offre aux patients sous traitement. Quelques équipes étudient cependant l'interaction des neuromédiateurs, telle l'acétylcholine, avec l'APP.

En effet, il est intéressant de noter que les molécules stimulant les récepteurs à l'acétylcholine des neurones cholinergiques augmentent l'activité de la sécrétase alpha – par un mécanisme inconnu – dans leur cerveau, ce qui favorise notamment la sécrétion de sAPPalpha, un facteur neuroprotecteur. De même, un autre neuromédiateur, le GABA, est étudié. C'est le principal neuromédiateur inhibiteur cérébral. L'activation de certains récepteurs GABA_A améliore les facultés intellectuelles des patients, et augmente aussi l'activité de la sécrétase alpha (voir le dessin).

Aujourd'hui, le Laboratoire *Exonhit Therapeutics* développe une molécule se fixant sur les récepteurs GABA_A et qui a ces effets : le EHT202 est en cours d'expérimentation. Moduler ainsi d'autres récepteurs neuronaux pourrait modifier favorablement le métabolisme de l'APP. En revanche, on a montré que la stimulation des récepteurs B2 adrénergiques augmente l'activité de la sécrétase gamma et la production de plaques séniles... Si on inversait ce mécanisme, ce serait donc bénéfique ! L'interaction des récepteurs neuronaux avec le métabolisme de l'APP serait donc une nouvelle approche thérapeutique à exploiter.



L'ensemble de ces études permettra peut-être de savoir si les agrégats de protéines tau ou de peptide A bêta causent la dégénérescence des neurones, ou s'ils sont synthétisés par les neurones quand ils luttent contre la dégénérescence qui serait alors due à... On l'ignore encore.

Depuis une vingtaine d'années, on a publié plus de 50 000 articles scientifiques sur les aspects fondamentaux et physiopathologiques de cette maladie. Ce qui a permis d'émettre plusieurs hypothèses étiologiques, et le nombre d'essais thérapeutiques ne cesse d'augmenter. Mais les chercheurs sont confrontés à deux questions essentielles : quelles sont les causes de la mort neuronale et comment peut-on améliorer les modèles animaux ? En effet, les modèles cellulaires et animaux de la pathologie humaine

ont une pertinence limitée, car ils ne reproduisent pas complètement les lésions. Or sans modèle pertinent, l'approche thérapeutique est bloquée. Actuellement, seuls les essais thérapeutiques sur l'homme permettent vraiment de tester les différentes hypothèses étiologiques. Ils sont coûteux, mais c'est le prix à payer pour vaincre la maladie d'Alzheimer.

Face à l'inquiétude que soulève aujourd'hui le fait d'apprendre qu'un proche est atteint de cette maladie, on se doit d'informer sur les recherches en cours. La recherche avance – trop lentement pour les personnes touchées par la maladie aujourd'hui – et il faut concentrer nos efforts sur la recherche d'un traitement qui permettra de vaincre la maladie. Les connaissances actuelles indiquent que c'est possible. ◆

André DELACOURTE

est directeur de recherche dans l'Unité INSERM 837, Maladies neurodégénératives et mort neuronale, à Lille.