



## De la biochimie à la découverte d'un nouveau traitement possible de la maladie d'Alzheimer

André Delacourte, docteur en neurobiologie, directeur de recherche, Inserm U837. Lille est un des pionniers de la caractérisation moléculaire des maladies neurodégénératives : tauopathies, amyloïdopathies, syncléopathies. Avec Patricia Melnyk, docteur en chimie, Professeur à l'Université de Lille II, il fonde en 2007, la Société AlzProtect, plateforme de développement de molécules à visée thérapeutique de la maladie d'Alzheimer (MA).

### Pourquoi au début de votre parcours vous êtes-vous intéressé aux anomalies des protéines Tau ?

Au départ, cette aventure est un concours de circonstances. Quand j'ai intégré l'INSERM, mon patron m'a imposé un sujet de thèse à la mode aux Etats-Unis. Il m'a dit : « vous, ce sera les microtubules ! ». Le cerveau m'intéressait, j'ai donc travaillé sur les microtubules des cellules nerveuses. Ces microtubules, un des trois types de filaments du cytosquelette, jouent un rôle de soutien de la cellule, et servent au transport intracellulaire. A cette époque on ne savait pas que les microtubules étaient stabilisés par les protéines Tau. J'ai toujours souhaité faire de la recherche pour la médecine. En étudiant les microtubules et filaments du cytosquelette normal, j'ai lu dans la littérature américaine que certaines démences séniles présentaient des anomalies des filaments du cytosquelette. Ça m'a passionné. J'ai décidé d'appliquer mes connaissances à ce qui deviendra la MA. Nous savons actuellement que ces protéines tau, régulatrices des microtubules contrôlent indirectement le transport de matériaux dans la cellule nerveuse et dérégulées, provoquent une mort neuronale.

### Les relations avec les médecins au sein du CHU ont-elles été un élément facilitateur ?

Elles ont été déterminantes. La maladie a un im-

■ *« Tau ou amyloïde ; c'est probablement la synergie des deux qui déclenche la maladie d'Alzheimer »*

■ pact final sur l'organisme entier, mais les signes pathognomoniques de la MA ne se trouvent que dans cet organe complètement inaccessible aux analyses moléculaires qu'est le cerveau. Pour comprendre les phénomènes biologiques et biochimiques sous-jacents à la MA, il fallait du substrat. Les neurologues du CHU de Lille, le Pr Arnott, puis le Pr Petit et ses élèves ont compris l'importance des recherches sur le cerveau. Ils ont bien expliqué aux familles l'intérêt des autopsies et monté un réseau qui a fait école. Nous avons mis en place une cérébrothèque. Le CHU de Lille est aujourd'hui un des rares à faire des vérifications post-mortem du diagnostic clinique. Cette démarche élargit le champ des recherches sur toutes les pathologies neurodégénératives. Cela paraît banal mais on est pratiquement les seuls.

### Pourquoi avez vous pensé que les protéines Tau pouvaient avoir un rôle majeur ?

La cérébrothèque nous a permis avec Didier

Leys, Patrick Vermersch et plus tard Florence Pasquier d'étudier à la fois le cerveau normal, âgé et Alzheimer. Grâce au Pr Patrick Vermersch, qui a fait sa thèse de sciences dans mon laboratoire, nous avons caractérisé toute une série de maladies neurodégénératives autres que la MA impliquant les protéines Tau. La MA est compliquée : la pathologie Tau est directement corrélée aux signes cliniques, mais une autre lésion est incontournable, les dépôts de substance amyloïde. J'ai étudié les relations entre les deux processus. Les scientifiques ont essayé de décrire la maladie d'une manière simple et binaire, Tau ou amyloïde ; en fait c'est probablement la synergie des deux qui déclenche la MA. Suite à cette vision, j'ai modélisé ces phénomènes dégénératifs, sur des cultures de cellules nerveuses que nous avons « alzheimerisées ». Grâce à une collaboration précieuse et déterminante avec le Pr. Patricia Melnyk, nous avons trouvé des molécules originales très intéressantes corrigeant le défaut amyloïde. Récemment, l'équipe AlzProtect a mis en évidence que nos molécules brevetées corrigeaient non seulement les défauts amyloïdes mais aussi l'impact des protéines Tau agrégées sur les souris transgéniques modélisant chaque facette de la MA. Cela dépasse même nos espérances.

*De la biochimie à la découverte d'un nouveau traitement possible de la maladie d'Alzheimer*

« *La progression des lésions tau reflète parfaitement la symptomatologie* »

### Quelle est votre position dans la compétition internationale dans ce domaine ?

La MA est presque toujours sporadique, rarement génétique, autosomique dominante. En 1991, la découverte de mutations pathologiques sur APP a fait croire à un traitement proche. Toutes les équipes se lancent alors sur cette piste génétique modélisée sur la souris pour tester des médicaments. Les grandes compagnies pharmaceutiques elles-mêmes se lancent sur cette stratégie qui devient dominante, presque incontournable. Je fais à l'époque partie de ceux qui passent pour ne rien avoir compris, avec mon étiquette de « tauiste ».

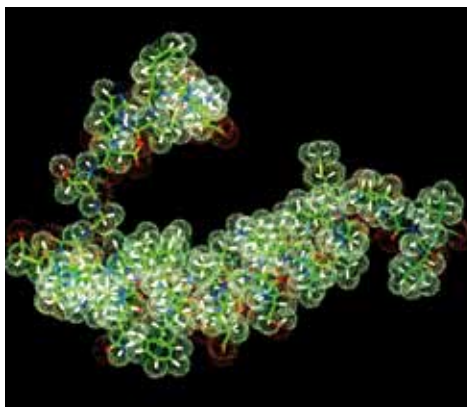
Cette piste du « tout amyloïde » a conduit à toute une série d'échecs, aussi bien la vaccination que les médicaments corrigeant les défauts de la souris mutée. Mais chaque échec est une leçon, à condition qu'il n'y ait pas que cela.

L'originalité de mon approche est de ne pas être parti de la mutation génétique rarissime, mais d'une exploration moléculaire complète du cerveau humain normal et pathologique, afin de faire une modélisation la plus pertinente possible de la MA. On a sous-estimé la complexité de cette pathologie dégénérative. Deux événements délétères, Tau et amyloïde, s'y rencontrent et se potentialisent. J'ai proposé dix stades de progression de la MA dans les formes sporadiques, ultra-majoritaires. J'ai observé que la progression des lésions tau reflète parfaitement la symptomatologie clinique.

Pour les formes génétiques autosomiques, foudroyantes vers 30 à 40 ans, l'amyloïde est expliqué par un des deux gènes défectueux (APP et PS) et une des 200 mutations différentes caractérisées. Les signes cliniques sont souvent différents, mais également expliqués par la répartition des lésions tau.

### Pour quelles raisons, vous qui êtes un chercheur de renom, avez-vous décidé de créer une société ?

Je suis convaincu que scientifiques et cliniciens



Molécule bêta-amyloïde

doivent valoriser leurs recherches. Il faut protéger les inventions par un brevet et attendre le dépôt de brevet (un an et demi) avant de publier si on veut qu'elles arrivent au lit du patient. Publier la découverte d'une molécule intéressante, au lieu de la breveter, la grille ! Aucune société n'investit 10 millions d'euros pour développer et valider un candidat-médicament sans un brevet solide l'assurant de récupérer l'investissement. C'est mon état d'esprit depuis le début, à contre-courant de la pensée commune. Quand j'ai voulu breveter, le

« *Les bons résultats sur les souris doivent maintenant être vérifiés sur l'homme : phase 1 sur des volontaires sains, puis phase 2 sur les patients* »

service national de valorisation (sous dimensionné) de l'INSERM, ne m'a guère encouragé parce que cela coûtait cher. Mais au final j'ai pu déposer plusieurs brevets diagnostics et thérapeutiques avec déjà un retour sur investissement intéressant. Sur le CHU il y avait Eurasanté, un bioincubateur de start-up. J'ai pensé que la meilleure méthode était de ne pas confier nos découvertes à l'industrie pharmaceutique qui, ayant ses propres projets, risquait de les enterrer, mais de les développer nous-mêmes.

### Que pensez-vous du système Français ?

Pourquoi après l'investissement considérable

dans la maladie d'Alzheimer, y a-t-il aussi peu de progrès thérapeutiques et de labo INSERM ou CNRS développant des médicaments ? Mauvais encadrement ou utilisation des moyens, absence de politique volontariste, naïveté économique ?

Un enseignement « valorisation et dépôt de brevet » devrait être obligatoire au niveau des facultés, soutenu par une véritable politique de valorisation. On parle beaucoup de politique de relance de l'innovation pour contrer la crise : à quand un signe fort, véritable saut quantique comme celui donné par Claude Allègre (loi innovation et recherche de 1999 qui facilite la valorisation dans le monde académique) ? L'enjeu de chaque nouvelle molécule brevetée est énorme. Dans la MA, le chiffre d'affaire des médicaments symptomatiques (en fait des placebo) est de 3 à 4 milliards d'euros, celui d'un médicament efficace, serait de 50 milliards d'euros : ce n'est pas pareil si ce médicament est français ou américain.

Cliniciens, si je puis me permettre, ne soyez pas uniquement prestataires de service, développez vous-même vos essais thérapeutiques, testez vos propres hypothèses. Sur la centaine de pistes de traitements de la MA, peu ont été testées (AINS, curcumin, Zn, Cu, ...). Multiplions les initiatives !

### Où en est la société Alzprotect ?

La création d'Alzprotect, [www.alzprotect.com](http://www.alzprotect.com) a débuté aidée par les prix que j'avais gagnés aux Concours Oséo Emergence et Création d'entreprise, en exploitant deux de mes brevets. Dix employés confortent les données sur l'hypothèse de départ et assurent la préclinique réglementaire. Les bons résultats sur les souris doivent maintenant être vérifiés sur l'homme : phase 1 sur des volontaires sains, puis phase 2 sur les patients ... Si la molécule ralentit ou prévient la MA, c'est le jackpot pour ceux qui soutiennent notre projet. Mais avant tout, il faut trouver ces fameux 10 millions d'euros pour financer l'essai thérapeutique, malgré la crise. Après 25 ans de recherche, proposer un traitement est déjà extraordinaire car on est parti de rien. AlzProtect est l'outil de la démarche. Aboutira-t-elle ? Pas forcément, même si l'on y croit. Mais si tous les chercheurs font comme moi... on finira par trouver ! ■

PROPOS RECUEILLIS PAR LE DR SOPHIE PARIENTÉ

*Le Docteur André Delacourte a déclaré un lien d'intérêt avec la Société AlzProtect*