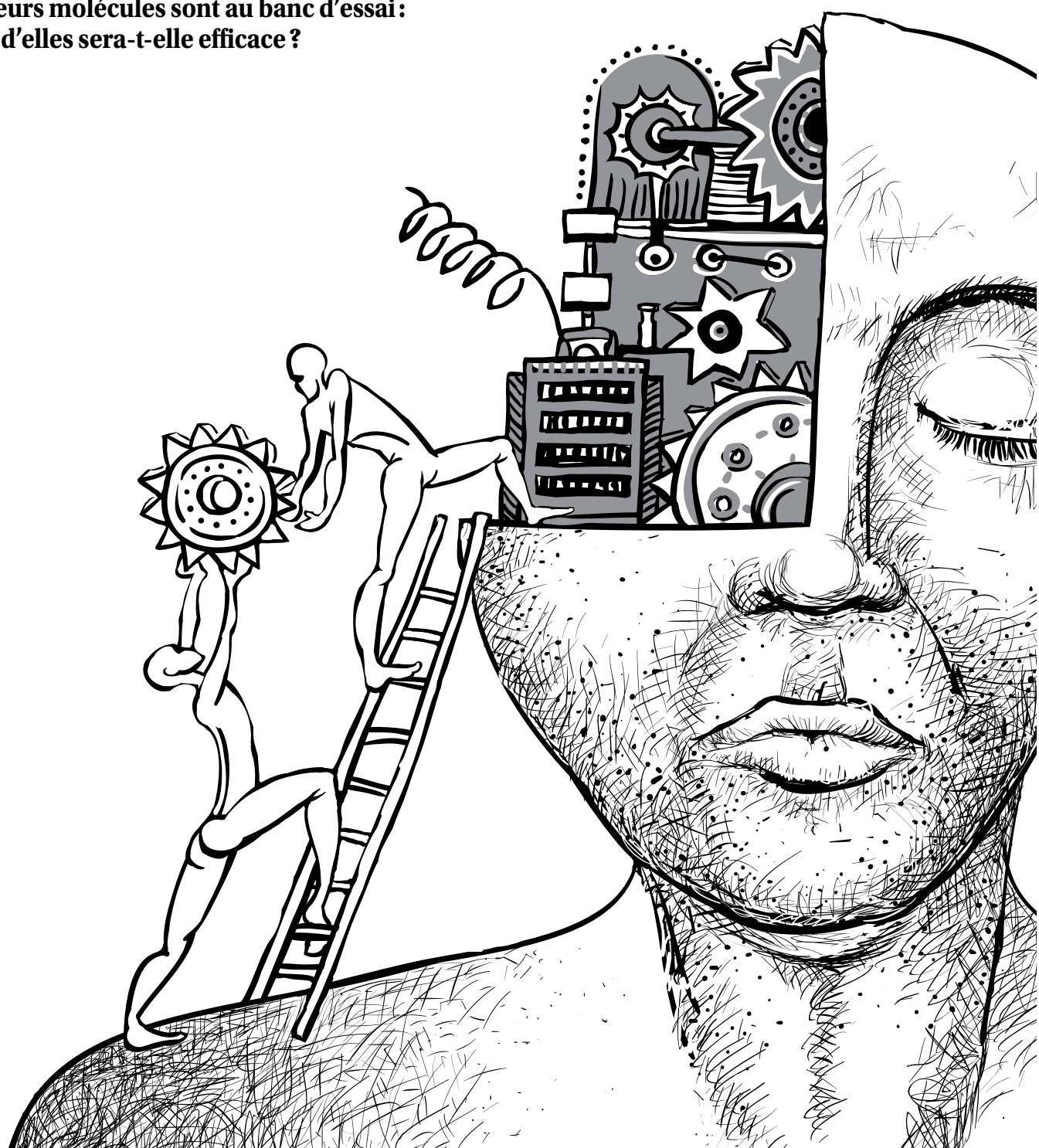


ATTENTION, DANGER!

Alzheimer traitement en vue ?

La maladie d'Alzheimer est de mieux en mieux comprise. Aujourd'hui, plusieurs molécules sont au banc d'essai : l'une d'elles sera-t-elle efficace ?



L'ESSENTIEL

- De plus en plus de pistes de traitements sont explorées contre la maladie d'Alzheimer.
- Certaines molécules luttent contre l'inflammation des neurones, d'autres ciblent les plaques amyloïdes qui causent la neurodégénérescence.

- Une partie de ces traitements sont testés dans des essais cliniques, mais il faudra attendre encore plusieurs années pour espérer des résultats.

L'AUTEURE



LAURA POUPON
est postdoctorante à l'UCL
School of pharmacy de Londres.



E

n 2017, d'après l'Organisation mondiale de la santé, 47,5 millions de personnes étaient atteintes par la maladie d'Alzheimer. C'est plus que la population de l'Espagne! Et en 2050, 135 millions de personnes seront concernées. Ces chiffres donnent d'autant plus le vertige que la maladie d'Alzheimer ne semble pas avoir trouvé de traitement probant. Est-ce une simple question de temps? Pourra-t-on un jour traiter cette pathologie?

À l'heure actuelle, la maladie reste incurable. Les traitements disponibles traitent tout au plus certains de ses symptômes, comme le déclin cognitif ou les altérations du comportement. Cependant, ces dernières années, de nombreux travaux ont considérablement amélioré les connaissances sur les mécanismes cérébraux de la maladie. Parmi eux, plusieurs ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques pour espérer un jour venir à bout de ce fléau...

Mais, d'abord, qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer? Elle fait partie des démences, dont elle représente à elle seule 9 cas sur 10. Les autres sont notamment les démences frontotemporales, à corps de Lewy ou vasculaires. Alzheimer est en outre une maladie neurodégénérative,

c'est-à-dire qu'elle se caractérise par une perte progressive des neurones. Évolutive et – à ce jour – irréversible, elle s'accompagne d'un déclin des capacités cognitives et intellectuelles, d'une détérioration de la mémoire, de troubles du langage et de perturbations des fonctions exécutives comme la capacité de planification ou d'élaboration de stratégies pour résoudre différents types de problèmes. À mesure que progresse la maladie, il devient de plus en plus difficile pour les patients de mener une vie normale. Faire des courses, cuisiner ou s'habiller deviennent impossibles sans aide. Ils ont des difficultés à suivre une conversation, car ils ne retiennent pas ce qu'on leur dit, ou bien se perdent à cause de problèmes d'orientation. Ils oublient la date et l'heure, ce qu'ils sont en train de faire et, pour les stades les plus avancés, ne reconnaissent plus leurs proches.

DEUX TYPES DE LÉSIONS

Ces nombreux symptômes résultent d'un processus pathologique qui se traduit par deux types de lésions dans le système nerveux central: d'une part la présence de plaques amyloïdes qui touchent l'extérieur des neurones, et d'autre part des dégénérescences neurofibrillaires à l'intérieur des neurones.

Les lésions du premier type sont les plaques amyloïdes, conséquence de l'accumulation d'une molécule, le peptide A β , en dehors des neurones. Ce peptide est produit à partir de son précurseur, la protéine APP, elle-même découpée en plusieurs morceaux grâce à différentes enzymes: les sécrétases. De ce fractionnement sont issus des peptides de diverses tailles, dont la version la plus longue est aussi la plus toxique. Ce mécanisme se produit aussi chez les personnes saines, mais les différents fragments sont éliminés par l'organisme, ce qui ne leur laisse pas le temps de



- former des plaques amyloïdes; chez les malades, les peptides les plus longs ne sont plus éliminés, et s'accumulent sous forme de plaques.

Ces dépôts apparaissent en général quinze ans avant la manifestation des premiers symptômes de la maladie, ce qui fait d'eux un outil de diagnostic précoce, que ce soit en les visualisant par imagerie cérébrale ou en détectant leur présence dans le fluide cérébrospinal des patients.

La probabilité que s'accumulent de telles plaques amyloïdes est également liée à la présence d'un facteur de risque, une variante particulière du gène *ApoE*, qui code l'apolipoprotéine E. Cette protéine est cruciale dans le transport du cholestérol et dans la réparation des lésions cérébrales. Problème: le gène existe sous plusieurs formes, ou variantes. Si la plupart sont inoffensives, le variant de type 4, le gène *ApoE4*, présent dans 15% de la population, entraîne un risque 3 à 10 fois plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer que pour les autres versions du gène. La maladie se déclare alors plus tôt.

Le deuxième type de lésion du cerveau observée chez les malades d'Alzheimer est la dégénérescence neurofibrillaire, encore nommée «tauopathie». Il s'agit de l'apparition, au cœur des neurones, d'anomalies d'une protéine, la protéine tau. Une de ses principales fonctions est d'organiser, de stabiliser et réguler la dynamique des microtubules, les rails moléculaires le long desquels sont transportés les neurotransmetteurs (les molécules messagères qui véhiculent l'information nerveuse d'un neurone à l'autre).

Chez les malades, les protéines tau sont anormales et détruisent ce système de transport par microtubules, entraînant la mort des neurones. Cette dégénérescence est d'autant plus grave qu'elle se propage d'un neurone à ceux qui lui sont connectés. Et, tout comme la formation des plaques amyloïdes, cette destruction s'amorce bien avant l'apparition des premiers symptômes, généralement autour de l'âge de 40 ans. À ce moment, lorsqu'on observe par neuro-imagerie l'étendue des lésions de tauopathie dans différentes régions du cerveau, on constate qu'elles sont corrélées au déclin cognitif du patient. Par exemple, lorsque l'hippocampe (une structure cérébrale indispensable au bon fonctionnement de la mémoire) est touché, le patient rencontre des difficultés pour se repérer dans son environnement et commence à perdre la mémoire.

De ce que l'on sait, les deux processus décrits vont de pair et sont systématiquement observés chez les malades. Chez certains patients, la maladie progresse de manière fulgurante, les symptômes surgissant et s'aggravant en quelques mois; chez d'autres, la dégénérescence des neurones peut rester confinée à certaines parties du cerveau pendant plus de dix ans. Les tableaux cliniques sont donc variables, mais la véritable

question est: connaissant ces mécanismes neurodégénératifs, est-on désormais en mesure d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et des méthodes de diagnostic précoce?

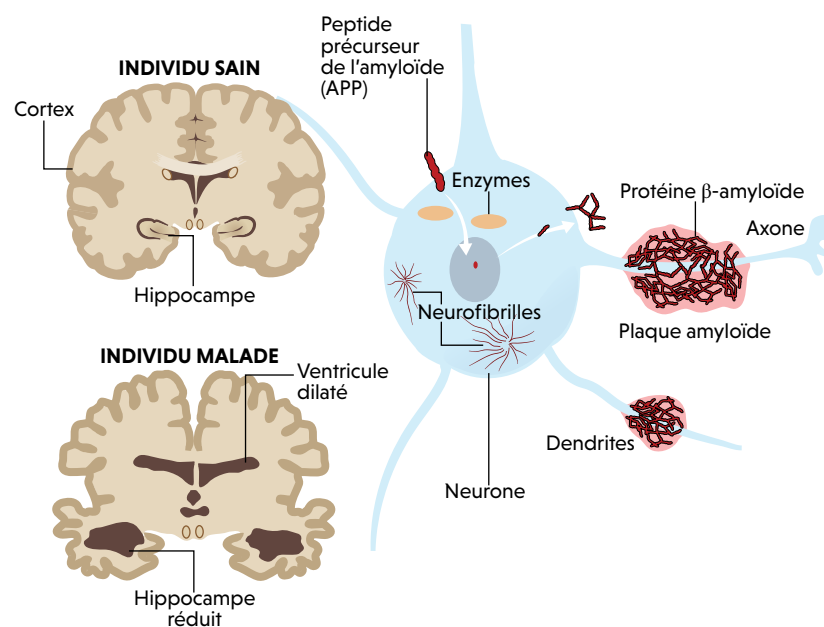
DES TRAITEMENTS ENCORE « SYMPTOMATIQUES »

Aujourd'hui, les traitements disponibles ne sont que symptomatiques. Dans le meilleur des cas, ils entraînent une amélioration durable, en augmentant les capacités d'attention et d'autonomie avec un ralentissement de l'évolution de la maladie et une diminution de certains troubles du comportement. Pour la plupart, ces composés ciblent l'action de certains neurotransmetteurs dans le cerveau des patients.

L'un d'eux, l'acétylcholine, est présent à des concentrations anormalement basses chez les malades. Il est essentiel à la transmission des messages vers les centres de la mémoire, du raisonnement et d'autres processus de la pensée. Ses taux cérébraux sont contrôlés, en temps normal, par une enzyme acétylcholinestérase dont la fonction est de détruire cette acétylcholine une fois qu'elle a délivré son message. C'est pourquoi certains médicaments bloquent l'action de cette enzyme, de sorte qu'ils empêchent la destruction de l'acétylcholine et maintiennent cette dernière à un taux artificiellement élevé. Différents essais cliniques ont mis en évidence un effet modéré mais bien réel de ces inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les fonctions cognitives et sur l'état global des patients.

Ces médicaments sont au nombre de quatre et s'administrent par voie orale ou transdermique pour les formes légères à modérées de la maladie. Le tacrine (Cognex) est le premier à avoir été approuvé en 1993 et n'est plus commercialisé depuis 2004 en raison des effets secondaires

Comparé à un cerveau sain, celui d'un malade d'Alzheimer a un cortex rétréci, surtout au niveau de l'hippocampe. La faute, en grande partie, aux plaques amyloïdes, des accumulations de protéines β -amyloïdes produites en excès à partir du peptide précurseur APP. Celles-ci perturbent le fonctionnement des axones et des dendrites. Parallèlement, des lésions internes (les neurofibrilles) détruisent les systèmes internes de transport des neurotransmetteurs dans les neurones, contribuant à la mort de ces cellules.



associés, notamment sur le foie. Les trois autres molécules sont le donépézil (Aricept), approuvé en 1996, la rivastigmine (Exelon), en 2000, et la galantamine (Reminyl) en 2001.

Outre l'acétylcholine, un autre neurotransmetteur est ciblé par les médicaments usuels : le glutamate. Ce neurotransmetteur excitateur, présent en excès chez les patients, hyperstimule les neurones et finit par provoquer dans ces cellules des réactions d'oxydation toxiques. Certains médicaments comme la mémantine (Ebixa) neutralisent l'action du glutamate en bloquant ses récepteurs localisés à la surface des neurones. Ils sont destinés aux formes modérément sévères à sévères de la maladie.

Malheureusement, ces médicaments n'empêchent pas la maladie d'évoluer. Leur principal inconvénient tient à leurs effets modestes et à la mauvaise tolérance par les patients, au point qu'ils sont remis en cause par la Haute Autorité de la santé. Celle-ci juge en effet que l'intérêt médical de quatre médicaments (Ebixa, Aricept, Exelon et Reminyl) est insuffisant pour justifier leur prise en charge. Ajoutons une variété d'effets indésirables comme des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées), des crampes musculaires, de la bradycardie (ralentissement cardiaque), ainsi que certaines contre-indications. En fin de compte, les bénéfices des traitements sont limités au regard des conséquences négatives possibles.

En parallèle de ces traitements, les patients se voient parfois prescrire des somnifères pour atténuer leurs fréquents troubles du sommeil, liés au fait qu'ils confondent le jour et la nuit. Là encore, des effets indésirables ne sont pas rares... À cela s'ajoute la prescription de neuroleptiques pour traiter les problèmes de comportement et calmer les patients, ainsi que

QUELLES STRATÉGIES DE PRISE EN CHARGE ?

Étant donné les effets souvent insatisfaisants des traitements médicamenteux, des stratégies parallèles se sont mises en place et font maintenant partie intégrante de la prise en charge des patients. La prise en charge non médicamenteuse peut avoir lieu en ambulatoire ou en institution, l'objectif étant d'améliorer la qualité de vie du patient, mais aussi de soulager son entourage, de maintenir et d'adapter ses fonctions de communication et de le stimuler sur le plan cognitif pour ralentir sa perte d'autonomie dans la vie quotidienne. À cela s'ajoute une prise en charge psychologique et psychiatrique du patient et de son entourage ainsi que la promotion de l'exercice physique. Pour être efficaces, ces stratégies sont aujourd'hui indissociables et complémentaires des traitements spécifiques. Ces stratégies sont à envisager en fonction de l'évolution de la maladie, des besoins différents de chaque malade et font appel à de nombreuses disciplines

portant sur l'amélioration de la vie quotidienne, de la cognition, du comportement et de l'activité motrice. Par exemple, des exercices d'orientation peuvent être proposés afin d'améliorer le quotidien des patients qui perdent leurs repères spatiotemporels. Des ateliers de mémoire pour améliorer la cognition, de l'activité physique ou de l'ergothérapie pour favoriser l'activité motrice ou encore diverses thérapies musicales, par les animaux familiers, ou l'aromathérapie ont fait leurs preuves pour l'amélioration du comportement. Cette liste n'est pas exhaustive et de nombreuses autres stratégies sont actuellement utilisées. L'efficacité de ces interventions semble reconnue malgré un manque de données d'évaluation, du fait notamment qu'une majorité de ces études sont financées par les laboratoires pharmaceutiques. Elles ne sont donc pas à négliger même si le mieux serait de découvrir un traitement capable d'enrayer cette maladie.

MESURER LES TAUX DE PLAQUES AMYLOÏDES PAR PONCTION LOMBAIRE AIDE À DÉPISTER LA MALADIE AVANT L'APPARITION DES PREMIERS SYMPTÔMES

d'antidépresseurs utiles pour traiter la dépression fréquente en début de maladie. La maladie d'Alzheimer étant une maladie « d'oubli de réputation », il est également nécessaire d'encadrer le patient dans sa prise médicamenteuse pour être certain qu'il observe bien son traitement.

DES SOURIS HUMANISÉES

Les traitements actuels sont assurément insuffisants. De nouvelles pistes de recherche consistent à diminuer la production des protéines toxiques ou à résorber les lésions qu'elles provoquent. La principale difficulté est la suivante : comment tester des molécules candidates sur des animaux qui, à la différence de l'être humain, ne développent pas vraiment une maladie d'Alzheimer ? Sur ce plan, des progrès importants ont été récemment réalisés, notamment par l'équipe de Bart De Strooper, à l'Institut de recherche sur la démence, au Royaume-Uni. En transplantant des cellules

>

➤ neuronales humaines dans des cerveaux de souris contenant des plaques amyloïdes, les chercheurs ont observé que, contrairement aux neurones de souris, les neurones humains qui grandissent dans cet environnement sont très sensibles à la maladie d'Alzheimer. Les souris humanisées permettent ainsi d'observer le développement complet de la maladie, ce qui était impossible auparavant. On espère ainsi comprendre les processus qui se déroulent réellement dans le cerveau des humains, et peut-être la nature du lien entre les deux types de lésions.

Du coup, de nouvelles molécules sont passées au banc d'essai. À commencer par deux composés prometteurs: l'interleukine-2 et la neuréguline-1. Ces deux molécules pourraient stabiliser la quantité de plaques amyloïdes dans les cerveaux malades, voire la faire diminuer...

DEUX COMPOSÉS PROMETTEURS

L'interleukine-2 est une molécule de signalisation du système immunitaire. Elle contrôle l'inflammation des neurones observée chez les patients, un phénomène qui contribue à la dégénérescence. Pourquoi serait-elle intéressante contre Alzheimer? Premier indice: chez des souris modifiées génétiquement qui ne produisent plus cette interleukine-2, l'hippocampe est atrophié. Deuxième indice: les souris présentent des troubles de l'apprentissage et de la mémoire similaires à ceux observés dans la maladie d'Alzheimer... Et lorsqu'on analyse des biopsies de patients, on découvre une diminution des taux d'interleukine-2 par rapport à des sujets sains!

De quoi donner l'idée à Nathalie Cartier et ses collègues de l'Inserm et de l'université Paris-Sud de tester les effets de l'interleukine-2 chez un modèle de souris Alzheimer. Et de livrer une observation cruciale: l'administration d'interleukine-2 fait chuter l'inflammation neuronale et restaure les capacités de mémoire des rongeurs. Cette molécule pourrait prochainement faire l'objet d'une étude clinique pour la maladie d'Alzheimer.

Autre médicament candidat, la neuréguline-1 est déjà connue comme agent protecteur dans le cadre de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique (une maladie qui détruit les neurones moteurs et conduit à une paralysie progressive), et sa production insuffisante pourrait être une des causes de la schizophrénie. Mais cette neuréguline-1 pourrait aussi se révéler précieuse pour combattre la maladie d'Alzheimer.

En 2016, une étude menée par l'équipe de Kuo-Fen Lee, à l'institut Salk, en Californie, a établi qu'augmenter la production de cette protéine dans l'organisme de rongeurs atténue leurs troubles cognitifs liés à la maladie et fait baisser la concentration de plaques amyloïdes. Cette fois, la neuréguline réduit la quantité de peptide APP, le matériau de base des plaques amyloïdes. Le tout en déclenchant la production

d'enzymes qui dégradent ces agrégats de peptide. La neuréguline a donc un large potentiel thérapeutique, mais son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé et il faudra encore la tester sur d'autres modèles animaux avant de l'envisager comme traitement.

LA PISTE DES ONDES GAMMA

Aujourd'hui, les travaux foisonnent. La piste des molécules thérapeutiques n'est qu'une option parmi d'autres: une approche récente consiste à stimuler le cerveau afin de l'amener à produire plus d'ondes gamma, des oscillations de l'activité neuronale à la fréquence de 40 pulsations par seconde. Pourquoi?

Tout part du constat, établi par plusieurs équipes, que le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer produit moins d'ondes gamma que celui de personnes saines. Or ces ondes contribuent à des fonctions cérébrales aussi essentielles que l'attention, la perception et la mémoire, qui sont justement altérées chez les malades. D'où l'idée, simple dans son principe, de les renforcer. Des chercheurs de l'institut technologique du Massachusetts l'ont tenté chez des souris humanisées atteintes de la maladie. Après une heure de stimulation à la fréquence gamma, ils ont observé chez les rongeurs une réduction de 57% des protéines amyloïdes Aβ dans l'hippocampe, région clé de la mémoire. Mais hélas, le taux de protéines Aβ a retrouvé son niveau initial après 24 heures. Qu'à cela ne tienne, les chercheurs ont rallongé le traitement et au bout d'une semaine de stimulation quotidienne, la quantité de protéines Aβ mais aussi de protéines tau anormales a cette fois baissé durablement.

La cause? Un effet stimulant des ondes gamma sur une classe de cellules cérébrales distinctes des neurones, la microglie. En présence d'ondes gamma, les cellules de microglie grossissent et se mettent à avaler puis à digérer les plaques amyloïdes.

EN CHIFFRES

● En 2017, 47 millions de personnes dans le monde dont 950 000 en France touchées par la maladie d'Alzheimer.

● 225 000 nouveaux cas par an en France.

● 1 malade sur 2 ignore qu'il est atteint.

● 4^e cause de mortalité.

● 15% de la population de plus de 85 ans atteinte.

● Après un an de traitement, seulement 40% des patients voient leur état s'améliorer.

● 0 traitement curatif.

DES SOURIS ATTEINTES
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER
RETROUVENT LEUR MÉMOIRE
APRÈS AVOIR REÇU DE
L'INTERLEUKINE-2, UNE MOLÉCULE
ANTI-INFLAMMATOIRE

ALZHEIMER EN QUELQUES MOTS

FORME SPORADIQUE DE LA MALADIE

C'est la forme la plus commune de la maladie, qui touche jusqu'à 98% des patients. Elle frappe de façon indifférenciée dans la population, avec des symptômes apparaissant en général après l'âge de 65 ans et qui peuvent être influencés par des facteurs de risques physiologiques (obésité, diabète, hypertension, sédentarité, manque d'activité physique), cognitifs (faible niveau d'éducation ou d'activité intellectuelle) ou environnementaux (tabagisme, isolement social).

FORME GÉNÉTIQUE DE LA MALADIE

Elle concerne 2% des cas. Il s'agit d'une forme précoce, souvent agressive, survenant avant 65 ans. On connaît à l'heure actuelle 3 gènes différents responsables de ces formes héréditaires: la préséniline 1 (*PSEN1*) et 2 (*PSEN2*) ainsi que le gène précurseur de l'amyloïde (*APP*).

STADES DE LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer évolue par stades. Différentes classifications, allant du stade 1 à 7, ou encore un classement par gravité de la démence allant de légère à très sévère, permettent de situer l'évolution de la maladie. Ces classifications

ont été bouleversées ces dernières années avec notamment la proposition de Bruno Dubois, de l'hôpital de la Salpêtrière, de considérer la maladie d'Alzheimer dans sa globalité et non en se focalisant seulement sur les stades déjà avancés des patients présentant des formes de démence.

PHASE DE LATENCE

Aujourd'hui, on peut déceler la maladie d'Alzheimer alors que le patient ne présente pas de symptômes, il est alors question de phase dite de latence clinique, la maladie se prépare mais ne s'exprime pas encore. Le diagnostic de la maladie peut être posé de façon fiable et précoce grâce à l'existence de biomarqueurs connus observables dans le liquide céphalorachidien prélevé par ponction lombaire ou encore par imagerie cérébrale. Les premières lésions cérébrales peuvent ainsi se manifester

jusqu'à vingt ans avant les premiers symptômes.

PHASE PRODROMALE

C'est le moment où les premiers symptômes avant-coureurs de la maladie apparaissent, généralement bénins ou n'altérant pas les activités de la vie quotidienne. À ce stade, il est possible de déceler la pathologie par un test de mémoire.

PHASE DÉMENTIELLE

C'est la phase principale de cette maladie, qui est aussi la plus connue car directement observable. Elle se manifeste par des pertes de mémoire plus ou moins profondes, des difficultés à s'orienter, à s'exprimer, à raisonner, mais aussi par des accès d'irritabilité ou d'agressivité. Globalement, les patients évoluent vers une perte progressive d'autonomie qui varie selon la gravité de la démence, et qui peut aller d'un stade léger à très sévère.

Alors, peut-on espérer que ces recherches débouchent sur des traitements dans un avenir proche? En tout état de cause, leur concrétisation sous forme de traitement pour l'homme prendra des années. Aussi encourageantes que soient les études précliniques, la prudence s'impose quant à leur application en médecine car on ne compte plus les traitements qui, efficaces chez la souris, ont échoué chez l'homme. Avant de recevoir une autorisation de mise sur le marché, une molécule thérapeutique doit passer par des études cliniques de différentes phases, toujours plus poussées, allant de I à III, un résultat positif en phase III, permettant ainsi l'avènement d'un nouveau traitement.

Au cours de la dernière décennie, plus de 50 médicaments candidats ont passé avec succès les essais cliniques de phase II, études pilotes menées sur environ 500 volontaires, dans le but de déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables. Mais aucun de ces médicaments potentiels n'a franchi la phase III, où il s'agit de comparer l'effet de la substance active à celle d'un

placebo, cette fois sur des milliers de personnes. En clair, aucun nouveau médicament significatif pour la maladie d'Alzheimer n'a été approuvé au cours des 14 dernières années.

Les chercheurs ne s'avouent pas vaincus, et développent notamment d'autres stratégies ciblant la protéine tau. Un vaccin actif nommé AADvac1, dirigé contre les protéines pathologiques tau est actuellement en étude. Sa tolérance et ses possibles effets secondaires sont testés sur des groupes de 20 à 80 volontaires. À ce stade, on constate des effets indésirables mineurs comme des réactions au site d'injection après administration. Le vaccin AADvac1 semble entraîner une réponse immunitaire sûre, forte et ciblée exactement sur la protéine tau. Mais il restera à établir l'innocuité du traitement et son efficacité contre la maladie. Les premiers résultats sont encourageants, mais doivent être confirmés. L'AADvac1 pourrait ralentir l'atrophie cérébrale causée par la maladie d'Alzheimer: chez les patients testés, le déclin cognitif est moins important.

En ce qui concerne des études plus avancées de stade III, deux molécules, l'idalopirdine et ➤

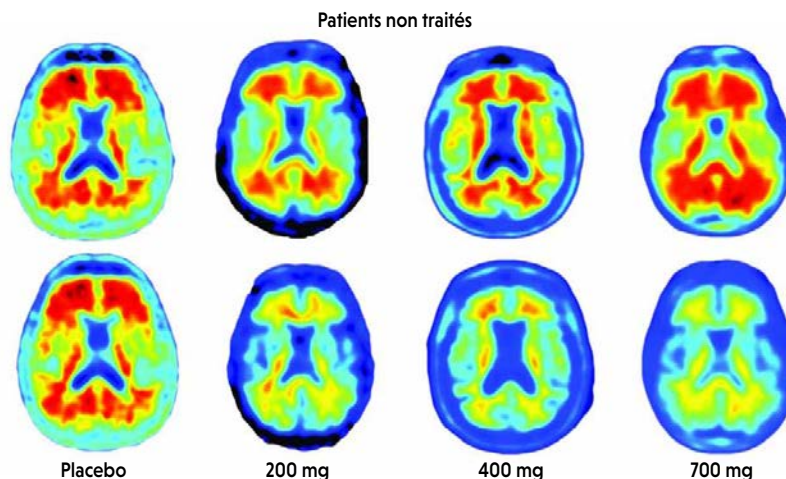
➤ l'intepirdine, ont été testées. Ce sont des antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 6 (5-HT₆) : autrement dit, elles activent des récepteurs présents dans les neurones, qui modulent l'activité de ces derniers tout particulièrement dans l'hippocampe. Hélas, au terme de trois études cliniques, l'idalopirdine n'a pas apporté d'amélioration notable de la cognition chez les patients testés. La plupart des molécules évoquées visent les symptômes, ne ferait-on pas mieux de cibler les causes de la maladie?

S'ATTAQUER AUX CAUSES

Les premières molécules qui seraient capables d'une telle prouesse sont elles aussi au stade de l'étude de phase III et se répartissent en deux catégories : d'une part, les anticorps monoclonaux humains et, d'autre part, les inhibiteurs d'enzyme BACE. Les anticorps monoclonaux, dont fait partie la molécule prometteuse aducanumab, sont capables de réduire le déclin cognitif en nettoyant le cerveau des plaques amyloïdes (voir la figure ci-contre). En phase préclinique, cette molécule a réduit de 70% les plaques amyloïdes chez la souris et ferait-il de même chez l'homme à en croire des études de phase II, avec une bonne tolérance. Les essais de phase III sont en cours pour confirmer cette action.

D'autres anticorps monoclonaux, comme le gantenerumab et le solanezumab, n'ont pas eu le même impact positif. Les anticorps ne sont donc pas tous aussi efficaces pour reconnaître les plaques amyloïdes. Cependant, ces deux dernières molécules ont probablement été testées à des stades trop avancés de la maladie, ce qui pourrait expliquer qu'elles soient inopérantes. Le solanezumab est d'ailleurs en cours d'essai chez des patients à risque de développer la maladie, c'est-à-dire possédant les biomarqueurs de la maladie, mais encore sans symptôme.

Quant aux inhibiteurs d'enzyme BACE, ils bloquent l'activité des enzymes qui fabriquent le peptide Aβ toxique dont sont faites les plaques toxiques. Ainsi, contrairement aux anticorps, leur effet est clairement d'empêcher la formation de lésions nouvelles et non de détruire celles qui sont déjà présentes. Le principal candidat de cette classe de molécules est le verubecestat pour lequel les résultats sont encourageants : une réduction de 84% de la quantité d'amyloïde dans le liquide cébrospinal est observée pour la plus forte dose utilisée dans l'étude clinique de phase I. Avec un bémol, toutefois : pour les stades avancés de la maladie, là encore, l'essai de phase III a été abandonné en raison d'effets trop ténus : la molécule n'a pas réduit le déclin cognitif ou fonctionnel chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée et était associée à des effets indésirables liés au traitement. On se cantonnera donc aux stades les plus précoces de la maladie.



Le caractère innovant de ces deux catégories de traitements vient du fait qu'ils s'attaquent à l'une des causes du mal et non plus seulement à ses symptômes : les plaques amyloïdes. Il est vrai que plusieurs études cliniques de phase III se sont soldées par des échecs, mais cela pourrait s'expliquer par les lésions trop profondes des patients ayant reçu ces traitements. En effet, une molécule, même si elle est capable de résorber des lésions ou de les prévenir, ne sera pas apte à enrayer le processus si celui-ci est trop avancé, quelle que soit la pathologie considérée. Il est donc important de développer les techniques de diagnostic précoce afin que les patients soient traités au plus tôt.

Les résultats des recherches restent donc en demi-teinte. Mais les connaissances progressent, tout comme les outils de diagnostic. Notamment la ponction lombaire, qui permet de diagnostiquer une maladie d'Alzheimer avant l'apparition des premiers symptômes, une clé du succès des traitements actuels et futurs. Les personnes à risque gagneraient souvent à passer cet examen, notamment en cas d'antécédents familiaux (formes génétiques de la maladie) ou de signes de dégénérescence neuronale observée à l'occasion d'un scanner.

En outre, une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* a laissé paraître une éclaircie dans cet horizon couvert : on y découvre que le nombre de nouveaux cas annuels de démence (dont la maladie d'Alzheimer) tend à reculer depuis une trentaine d'années. Parmi les explications possibles, une meilleure hygiène de vie au sein de la population et une diminution de certains facteurs de risque comme le contrôle de l'hypertension artérielle ou encore la baisse des risques d'accidents cérébraux. Le niveau culturel peut avoir un impact, notamment pour les personnes ayant fait des études supérieures, qui ont développé un réseau synaptique plus important leur permettant d'amortir les effets de lésions futures. Lisez, visitez des musées et entretenez des relations sociales riches et diverses, cela pourrait vous protéger plus que vous ne le pensez. ■

L'anticorps aducanumab a été testé chez des malades d'Alzheimer. Sur la ligne inférieure, les cerveaux de patients traités pendant un an avec des doses croissantes d'anticorps montrent une disparition progressive des plaques amyloïdes (en rouge), comparée à celles de patients non traités sur la ligne supérieure.

BIBLIOGRAPHIE

P. NOVAK ET AL., FUNDAMENTAL: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease, *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 10(1), 108, 2018.

M. EGAN ET AL., Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease, *N. Engl. J. Med.*, vol. 378(18), pp. 1691-1703, 2018.

S.O. BACHURIN ET AL., Drugs in clinical trials for Alzheimer's disease: the major trends, *Med. Res. Rev.*, vol. 37, pp. 1186-1225, 2017.

S. ALVES ET AL., Interleukin-2 improves amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice, *Brain*, vol. 140, pp. 826-842, 2017.

ABONNEZ-VOUS À POUR LA SCIENCE

3 FORMULES
AU CHOIX

	FORMULE DÉCOUVERTE	FORMULE PAPIER + HORS-SÉRIE	FORMULE INTÉGRALE
Le magazine papier (12 numéros par an)	✓	✓	✓
Le hors-série papier (4 numéros par an)		✓	✓
L'accès en ligne illimité à pourlascience.fr			✓
L'édition numérique du magazine (12 numéros par an)			✓
L'édition numérique du hors-série (4 numéros par an)			✓
L'accès aux archives numériques depuis 1996			✓
VOTRE TARIF D'ABONNEMENT	59€ Au lieu de 82,80€	79€ Au lieu de 114,40€	99€ Au lieu de 174,40€
	29 % de réduction *	31 % de réduction *	43 % de réduction *

BULLETIN D'ABONNEMENT

À renvoyer accompagné de votre règlement à :

Pour la Science – Service abonnements – 19 rue de l'Industrie – BP 90053 – 67402 Illkirch Cedex – email: pourlascience@abopress.fr

PAG19STD



**OUI, je m'abonne
pour 1 an à
POUR LA
SCIENCE**

1 / Je choisis ma formule (merci de cocher)



**FORMULE
DÉCOUVERTE**

• 12 n° du magazine papier

59€
Au lieu de 82,80€

DIA59E



**FORMULE PAPIER
+ HORS SÉRIE**

• 12 n° du magazine papier
• 4 Hors-série papier

79€
Au lieu de 114,40€

P1A79E



**FORMULE
INTÉGRALE**

• 12 n° du magazine papier
• 4 Hors-série papier
• Accès illimité aux contenus en ligne

99€
Au lieu de 174,40€

11A99E

2 / J'indique mes coordonnées

☐ M. ☐ Mme

Nom : Prénom :

Adresse :

Code postal [] [] [] [] [] [] Ville :

Téléphone [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Email : (indispensable pour la formule intégrale)

.....@.....

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science

☐ OUI ☐ NON

3 / Je choisis mon mode de règlement

☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science

☐ Carte bancaire

N° [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] [] []

Date d'expiration [] [] [] [] Clé (Les 3 chiffres au dos de votre CB) [] [] []

Signature obligatoire :

* Réduction par rapport au prix de vente en kiosque et l'accès aux archives numériques. Durée d'abonnement: 1 an. Délai de livraison: dans le mois suivant l'enregistrement de votre règlement. Offre valable jusqu'au 31/12/2019 en France métropolitaine uniquement. Pour un abonnement à l'étranger, merci de consulter notre site <https://boutique.pourlascience.fr>. Photos non contractuelles.

Les informations que nous collectons dans ce bulletin d'abonnement nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société Pour la Science. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. Pour la Science ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à Pour la Science. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante: <https://rebrand.ly/charte-donnees-pls>. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.