



6. Une bouteille, de la vaisselle et un vase à anses du I^{er} siècle illustrent le type d'ustensiles que de nombreux Romains ont commencé à utiliser quotidiennement après que l'invention du soufflage a fait du verre un matériau courant. Ainsi, les verriers ont multiplié les formes de bou-

teilles, les plus courantes étant rectangulaires ou cylindriques, et les plus luxueuses pouvant avoir une forme animale (poisson) ou celle d'une plante. Matériau courant, le verre restait néanmoins cher : on estime que la vaisselle de verre s'achetait au prix de celle d'argent.

l'aide de petites meules pour obtenir tantôt de simples motifs géométriques, tantôt des représentations figurées élaborées.

Un autre usage du verre apparaît au I^{er} siècle avec l'emploi massif du verre à vitre. Les architectes romains ont compris l'intérêt de la transparence du verre pour faire pénétrer la lumière dans les édifices publics et privés, et les auteurs anciens l'ont bien perçu comme un signe de modernité. Ainsi, au I^{er} siècle, Sénèque oppose-t-il la rusticité des thermes de la villa de Scipion à peine éclairés au luxe des bains modernes. Le verre est aussi utilisé pour la composition de mosaïques en tessères de verre (petits cubes irréguliers de différentes couleurs) comme celles qui décorent les nymphées de certaines villas de Pompéi.

Cette production est impressionnante, mais nous ignorons tout de ceux à qui on la devait : les verriers. Qui étaient-ils ? Seuls quelques noms apposés sur des flacons soufflés dans un moule, ou imprimés sur des anses ou des médaillons nous renseignent sur les noms de ces ouvriers souvent d'origine syro-palestinienne, tels Ennion, Jason, Aristéas, Meges, Neikais ou Artas, mais qui pouvaient être aussi... « bourgeois », tel Amaranthus.

Ainsi, durant les deux premiers siècles de l'Empire, on assiste à une diffusion de l'artisanat verrier dans des régions qui auparavant n'en avaient aucune connaissance. Le soufflage du verre va permettre d'augmenter et d'accélérer la production. Le répertoire des formes s'enrichit peu à peu comme on le constate par exemple pour le service de table et dans les cités vésuviennes. On a pu dire que la vaisselle en verre avait pris la place de la céramique fine, même si cette situation n'est sans doute pas applicable à

tout l'Empire (voir la figure 6). La créativité des verriers se développe encore tout au long des III^e et IV^e siècles, et les productions tendent à s'individualiser à travers certaines formes ou décors spécifiques. Ainsi Cologne et son atelier des « filets serpentants », Rome et les verres gravés ou à « fond d'or », la Syrie et sa spécialité de flacons compte-gouttes, ou encore l'Égypte et ses verres peints ou gravés du IV^e siècle. À partir du V^e siècle, la verrerie de luxe disparaît et le répertoire des formes s'appauvrit ainsi que la qualité du verre. Dans le Nord de l'Europe, le verre devient un matériau rare et luxueux. Sur les bords de la Méditerranée, il continue à être utilisé dans la vie de tous les jours et la transition vers les productions du haut Moyen Âge se fait progressivement.

Véronique ARVEILLER, en charge de la collection de verres antiques au Département des antiquités grecques, étrusques et romaines du musée du Louvre, est aussi conseillère scientifique de l'exposition *Le verre dans l'Empire romain*, qui se tiendra jusqu'à la fin du mois d'août 2006 à la Cité des Sciences et de l'Industrie, à Paris.

F. SLITINE, *Histoire du verre : l'Antiquité*, Paris, Massin, 2005.

V. ARVEILLER-DULONG et M.D. NENNA, *Les verres antiques du musée du Louvre : vol. II : Vaisselle et contenants du I^{er} siècle au début du VII^e siècle après J.-C.*, Paris, Musée du Louvre éditions et Somogy, Éditions d'art, 2005.

D. FOY et M.D. NENNA, *Tout feu, tout sable : mille ans de verre antique dans le Midi de la France*, Marseille, 2001 [exposition au musée d'Histoire de Marseille], Aix-en-Provence, Edisud, 2001.

M.D. NENNA, *La Route du verre : ateliers primaires et secondaires de verriers du second millénaire av. J.-C. au Moyen Âge*, Travaux de la Maison de l'Orient, n° 33, Lyon, 2000.

Pour oublier la maladie

On comprend mieux les processus moléculaires conduisant à cette maladie qui détruit la mémoire. Et les biologistes retrouvent l'espoir de vaincre un jour ce fléau redouté, synonyme de perte d'identité.

Michael Wolfe



d'Alzheimer

Le cerveau humain enregistre une grande variété d'expériences sensorielles, traite et stocke ces informations, puis les rappelle au bon moment : un ordinateur organique en somme ! Aussi, la maladie d'Alzheimer a été comparée à l'effacement d'un disque dur, commençant par les fichiers les plus récents et remontant dans le temps. Un signe précoce de la maladie est souvent l'oubli d'événements récents, telle une conversation téléphonique, la visite d'un réparateur, alors que le rappel de souvenirs plus anciens reste intact. La maladie progressant, ce sont cependant les mémoires tant à long terme qu'à court terme qui disparaissent progressivement, jusqu'à ce que la personne atteinte ne reconnaisse plus ses proches. La crainte devant la maladie d'Alzheimer n'est pas tant l'anticipation de douleurs et de souffrances physiques, mais la perte inexorable des souvenirs de toute une vie, qui constituent l'identité même d'une personne.

La comparaison avec l'ordinateur s'arrête là : on ne peut pas réinitialiser le cerveau humain et recharger les fichiers et les programmes. La maladie d'Alzheimer n'efface pas seulement les informations, elle détruit le support physique qui les stockait, le cerveau, constitué de 100 milliards de neurones reliés entre eux par 1 000 fois plus de connexions. La plupart des médicaments actuels contre la maladie d'Alzheimer sont fondés sur le fait qu'un grand nombre des neurones perdus libère de l'acétylcholine : ces médicaments bloquent une enzyme, l'acétylcholinestérase, responsable de la dégradation de ce neurotransmetteur, et en augmentent ainsi la durée de vie. Il en résulte une stimulation des neurones et une pensée plus claire, mais ces médicaments deviennent inefficaces après 6 à 12 mois, car ils ne préviennent pas la destruction des neurones. La mémorisation ralentirait le déclin cognitif de certains malades en diminuant l'activité excessive d'un autre neurotransmetteur, le glutamate, mais on ignore encore si les effets du médicament durent plus d'un an.

Au début des années 1990, les perspectives de vaincre la maladie d'Alzheimer n'incitaient guère à l'optimisme. On en savait peu sur la biologie de la maladie et l'on pensait ses causes et son traitement désespérément complexes. Toutefois, ces dernières années, des progrès notables ont été accomplis dans la compréhension des événements moléculaires sous-jacents à la maladie. La plupart de ces avancées ont conduit à diverses stratégies dont on espère qu'elles ralentiront (voire supprimeront) ces mécanismes destructeurs.

Ce sont ces pistes explorées aujourd'hui que nous détaillerons ici. Peut-être que l'un de ces traitements – ou une combinaison de plusieurs – sera suffisamment efficace pour traiter la maladie d'Alzheimer. Divers essais cliniques sont en cours et quelques résultats encourageants ont été obtenus. Ils ont redonné l'espoir de vaincre un jour la maladie d'Alzheimer.

Les deux caractéristiques principales de la maladie, identifiées pour la première fois par le neurologue allemand Aloïs Alzheimer au début du XX^e siècle, sont des plaques et des amas de protéines dans le cortex cérébral et les régions du mésencéphale, qui sont le siège des fonctions cognitives supérieures. Les plaques sont des dépôts situés à l'extérieur des neurones et constitués essentiellement d'une petite protéine nommée bêta-amyloïde. Quant aux amas, dits neurofibrillaires, ils sont présents dans les ramifications (les axones et les dendrites) des neurones : ils sont composés de filaments d'une protéine nommée tau. Ces dépôts ont longtemps été au cœur d'un débat : les plaques et les amas neurofibrillaires sont-ils la cause ou la conséquence de la dégénérescence des neurones ? Sont-ils de simples marqueurs des régions où la mort cérébrale s'est déjà produite ? Divers résultats obtenus depuis une dizaine d'années font pencher la balance en faveur de l'hypothèse de la cascade amyloïde, selon laquelle les deux protéines, bêta-amyloïde et tau, participent au déclenchement de la maladie d'Alzheimer, la protéine bêta-amyloïde étant la première à entrer en scène dans la chronologie de la maladie.

L'hypothèse de la protéine amyloïde

La protéine bêta-amyloïde est un petit peptide, isolé et caractérisé pour la première fois en 1984 par George Glenner et Cai'ne Wong, de l'Université de Californie, à San Diego. Ce peptide dérive d'une protéine plus grande, la protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde, enclavée dans la membrane (voir la figure 2). Deux protéases (des enzymes qui coupent les protéines), la bêta-sécrétase et la gamma-sécrétase, excisent la protéine bêta-amyloïde de la protéine précurseur, un processus qui se déroule normalement dans presque toutes les cellules du corps. On ignore pourquoi les cellules fabriquent la protéine bêta-amyloïde, mais des indices révèlent que le processus ferait partie d'une voie de signalisation. La maladie d'Alzheimer surviendrait quand la protéine bêta-amyloïde est produite en trop grande quantité ou bien sous la forme d'un peptide particulièrement prompt à s'agréger.

1. La maladie d'Alzheimer détruit le « disque dur » du cerveau : les mémoires à court et à long termes s'effacent irrémédiablement.

Une partie de la région bêta-amyloïde de la protéine précurseur est dans la membrane cellulaire. Les membranes étant constituées de lipides hydrophobes, les régions des protéines qui traversent les membranes contiennent souvent des acides aminés hydrophobes. Lorsque la protéine bêta-amyloïde est détachée de la protéine précurseur par les sécrétases et libérée dans le milieu aqueux extérieur, les régions hydrophobes des différentes molécules s'associent et conduisent à la formation de petits assemblages solubles, ceux-ci se réunissant ensuite en filaments insolubles.

Au début des années 1990, on a montré qu'à des concentrations suffisamment élevées, les molécules de protéine bêta-amyloïde se réunissent, *in vitro*, en structures fibreuses semblables à celles trouvées dans les plaques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Les assemblages solubles, ainsi que les fibres de protéine bêta-amyloïde sont toxiques

pour les neurones, du moins en culture, et les premiers interfèrent avec l'apprentissage et la mémoire chez les souris.

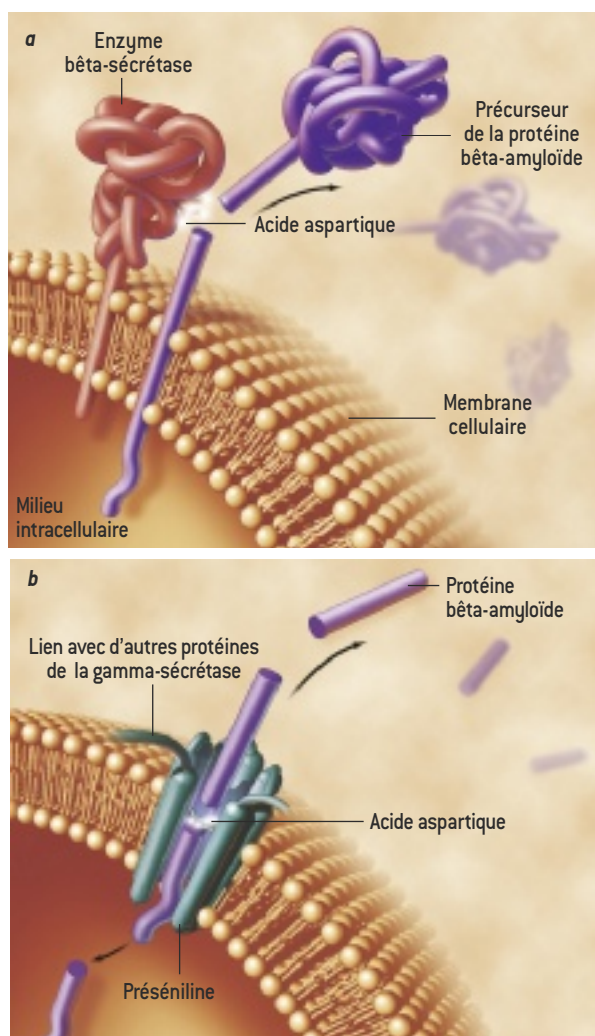
Ces résultats ont étayé l'hypothèse de la cascade amyloïde, mais l'indice le plus fort a été fourni par des études menées chez des familles où le risque de la maladie d'Alzheimer est accru. Des membres de ces familles sont porteurs de mutations génétiques rares qui les prédisent à la maladie à un âge relativement jeune, le plus souvent avant 60 ans. En 1991, on a découvert que de telles mutations sont situées sur le gène de la protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde, en particulier dans les régions qui codent la protéine bêta-amyloïde mature, et à proximité. Ces mutations augmentent la production soit de la protéine bêta-amyloïde normale, soit du variant qui forme facilement des dépôts. En outre, les trisomiques (leurs cellules sont dotées de trois exemplaires du chromosome 21 au lieu de deux) contractent inévitablement la maladie d'Alzheimer s'ils vivent jusqu'à 50 ans. Le chromosome 21 contenant le gène de la protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde, les trisomiques fabriquent plus de protéine bêta-amyloïde dès la naissance et l'on peut trouver des dépôts amyloïdes dans leur cerveau dès l'âge de 12 ans.

D'autres liens entre la maladie d'Alzheimer et les gènes qui participent à la production de la protéine bêta-amyloïde ont été mis au jour. En 1995, Peter St George-Hyslop et ses collègues de l'Université de Toronto ont identifié des mutations dans deux gènes, *Préséniline 1* et 2, responsables de formes précoces et fulgurantes de la maladie d'Alzheimer : elle apparaît le plus souvent vers la trentaine ou la quarantaine. D'autres études ont montré que ces mutations augmentent la quantité de la protéine bêta-amyloïde qui s'assemble en amas. Nous savons aujourd'hui que les protéines codées par les gènes *Préséniline* sont intégrées dans l'enzyme gamma-sécrétase.

Ainsi, parmi les trois gènes dont les mutations favorisent la maladie d'Alzheimer à un âge précoce, l'un code le précurseur de la protéine bêta-amyloïde et les deux autres des composants d'une enzyme qui contribue à la fabrication du peptide nocif. De plus, les porteurs d'un certain variant du gène codant l'apolipoprotéine E (une protéine qui favorise les assemblages de protéines bêta-amyloïde) ont un risque élevé d'être atteints de la maladie d'Alzheimer. Divers facteurs génétiques jouent probablement un rôle dans l'apparition de la maladie, chacun y contribuant pour une petite part, et des études menées chez la souris montrent que des facteurs environnementaux, tel l'exercice, peuvent aussi modifier la sensibilité des individus.

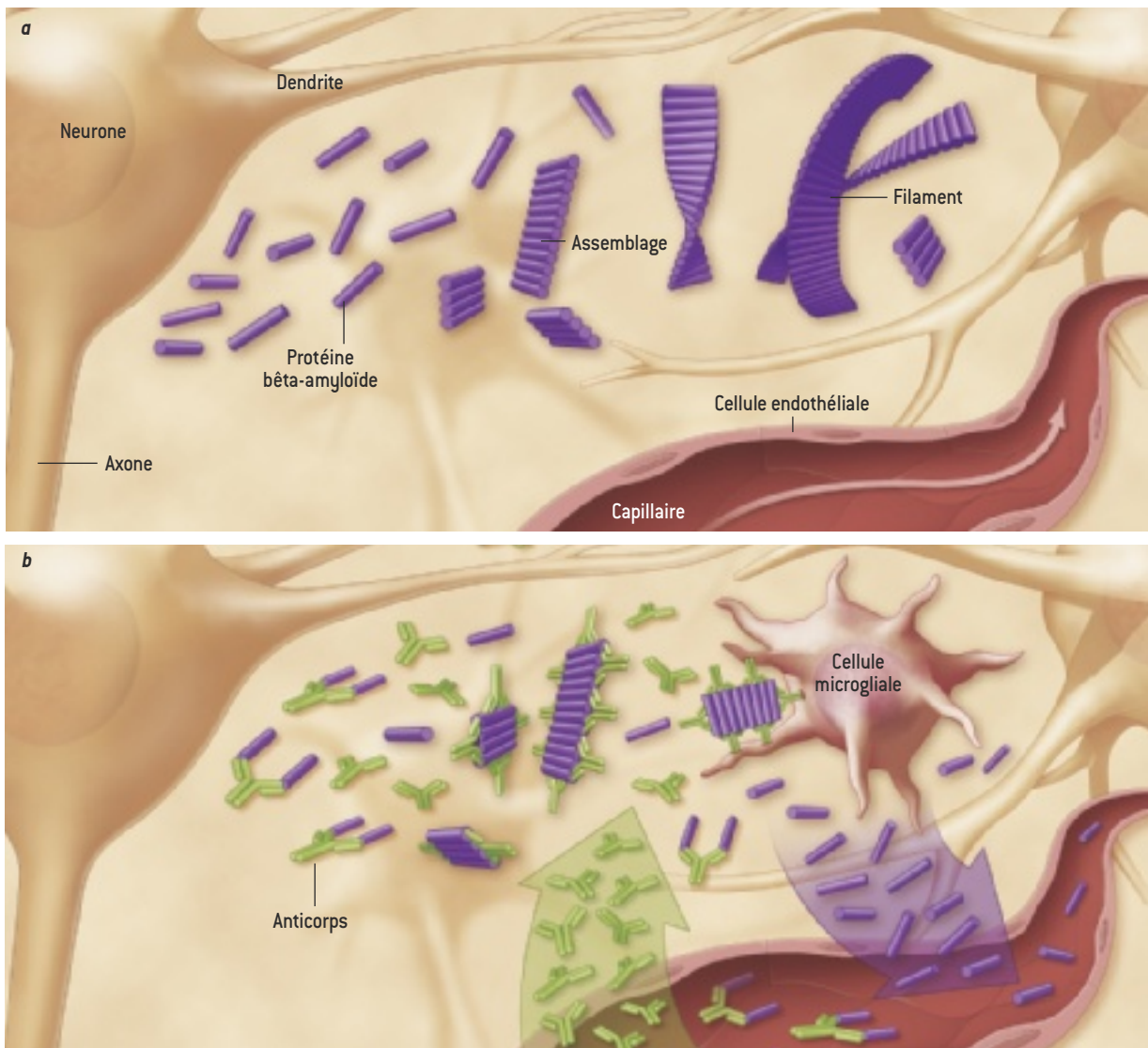
Les premiers ciseaux moléculaires

On ignore encore comment les assemblages solubles et les filaments insolubles de protéines bêta-amyloïde perturbent les neurones et les détruisent. Néanmoins, des indices montrent que les agrégats de protéines bêta-amyloïde en dehors des neurones déclencheraient une cascade d'événements conduisant notamment à l'altération des protéines tau à l'intérieur des cellules. Les agrégats de protéines bêta-amyloïde modifieraient l'activité d'enzymes, des kinases, qui ajoutent



2. La cascade amyloïde est une hypothèse selon laquelle la maladie d'Alzheimer commence par la production excessive de protéine bêta-amyloïde (ou d'un variant qui s'agrège facilement) à partir de son précurseur (*en violet*) enchâssé dans la membrane. Lors de la première étape (*a*), une enzyme, nommée bêta-sécrétase (*en marron*), coupe la protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde à l'extérieur de la membrane, à l'aide de deux molécules d'acide aspartique. Ensuite, la protéine préséniline (*en vert*), un élément de la gamma-sécrétase, coupe le « moignon restant » à l'intérieur de la membrane, libérant ainsi la protéine bêta-amyloïde (*b*). Là encore, cette opération s'effectue grâce à deux molécules d'acide aspartique.

Sauf mention contraire, toutes les illustrations sont de Tami Tolpa

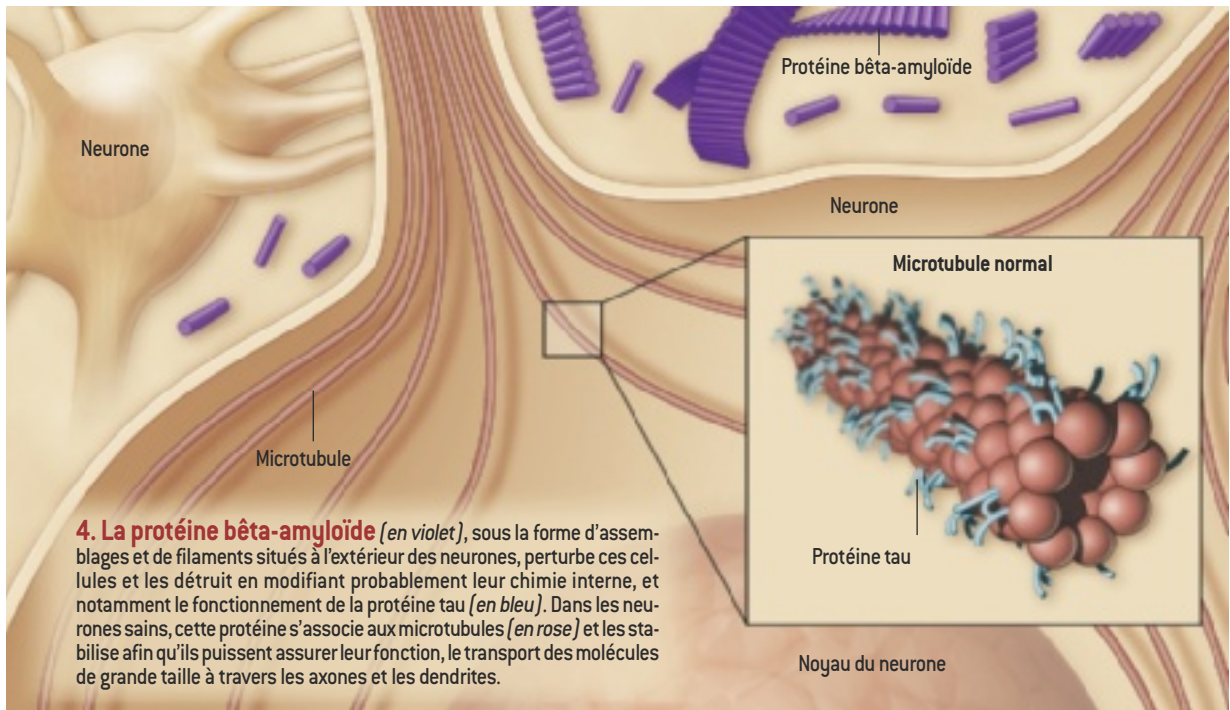


3. La protéine bêta-amyloïde (en violet) libérée dans le milieu extracellulaire constitue progressivement des assemblages solubles, puis de longs filaments insolubles [a] qui détruisent les neurones. Un traitement possible de la maladie d'Alzheimer serait une molécule qui ralentit, voire empêche, l'agrégation de la protéine bêta-amyloïde. Une approche prometteuse [b] consiste à introduire des anticorps (en vert) reconnaissant la protéine bêta-amyloïde. Ces anticorps, une fois dans

le cerveau [flèche verte], stimuleraient les cellules immunitaires du système nerveux central, les cellules de la microglie, à attaquer les agrégats de protéine bêta-amyloïde. Les anticorps n'ont peut-être pas besoin de pénétrer dans le cerveau : l'élimination de la protéine bêta-amyloïde dans le reste du corps [ici dans un vaisseau sanguin] obligerait le peptide à diffuser [flèche violette] des régions où il est abondant, le cerveau, vers celles où il est plus rare, car détruit.

des groupes phosphate aux protéines. Ici, les kinases ajouteraient trop de groupes phosphate aux protéines tau, altérant leurs propriétés chimiques : elles s'organiseraient en filaments torsadés, les amas neurofibrillaires. Les protéines tau modifiées détruisent les neurones, peut-être parce qu'elles ne remplissent plus leur rôle consistant à stabiliser les microtubules (voir la figure 4) qui transportent des protéines et d'autres molécules de grande taille à travers les axones et les dendrites. Des mutations dans le gène tau lui-même entraînent également la formation d'amas de protéines tau, source d'autres types de maladies dégénératives, différentes de la maladie d'Alzheimer (il n'y a pas de plaques amyloïdes). Ainsi, la formation d'amas neurofibrillaires de protéines tau serait un événement plus général conduisant à la mort des neurones, alors que la protéine bêta-amyloïde serait le déclencheur spécifique de la maladie d'Alzheimer.

Compte tenu du rôle essentiel de la protéine bêta-amyloïde dans le processus de la maladie, les protéases qui fabriquent ce peptide sont des cibles privilégiées pour d'éventuels médicaments. En outre, les inhibiteurs de protéases sont efficaces pour traiter d'autres maladies, telles que le SIDA et l'hypertension. La première étape de la formation de la protéine bêta-amyloïde est effectuée par la bêta-sécrétase, une protéase qui coupe la partie globuleuse de la protéine pré-curseur, juste à l'extérieur de la membrane. En 1999, cinq groupes différents ont découvert indépendamment cette enzyme, qui est particulièrement abondante dans les neurones du cerveau. Bien que la bêta-sécrétase soit insérée dans la membrane, elle ressemble beaucoup à plusieurs protéases trouvées, à l'état soluble, dans les milieux intra- et extracellulaires, dont celle nécessaire à la réplication du VIH. Ces enzymes sont des aspartylprotéases, c'est-à-dire qu'elles



utilisent de l'acide aspartique, un acide aminé, pour couper les protéines. Toutes les protéases utilisent de l'eau pour couper leurs protéines cibles et les aspartylprotéases mettent en jeu deux molécules d'acide aspartique pour activer une molécule d'eau et effectuer l'hydrolyse.

La bêta-sécrétase appartenant à cette famille, les biologistes ont exploité les nombreuses connaissances relatives à ces protéases afin d'en comprendre les mécanismes détaillés et la façon dont on peut les bloquer. Les cristallographes ont élucidé la structure tridimensionnelle de la bêta-sécrétase qui a été utilisée comme guide pour la conception informatisée d'inhibiteurs. Des études révèlent que le blocage de l'activité de l'enzyme n'aura pas d'effets secondaires nocifs : l'élimination du gène codant la bêta-sécrétase chez la souris supprime la formation de la protéine bêta-amyloïde dans le cerveau des rongeurs sans entraîner de conséquences négatives apparentes. Toutefois, les inhibiteurs de la bêta-sécrétase ne sont pas encore prêts pour les essais cliniques.

Le principal défi à relever est la conception de molécules efficaces suffisamment petites pour franchir la barrière hémato-encéphalique et pénétrer dans le cerveau. En effet, à l'inverse des vaisseaux sanguins des autres parties de l'organisme, les capillaires du cerveau sont tapissés de cellules endothéliales serrées. En l'absence d'espaces entre ces cellules, les inhibiteurs de la protéase doivent traverser les cellules pour atteindre les tissus cérébraux, ce dont la plupart des molécules de grande taille sont incapables.

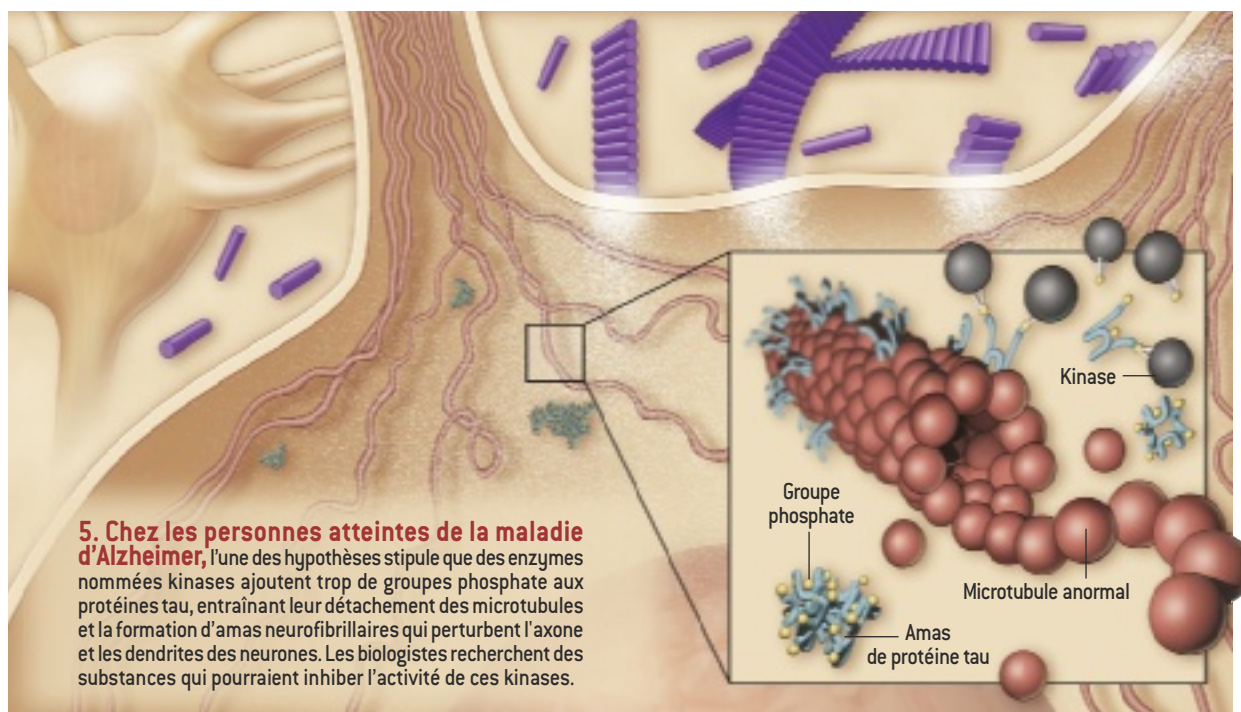
La gamma-sécrétase est l'enzyme qui accomplit la seconde étape de la formation de la protéine bêta-amyloïde : elle coupe le « moignon » de la protéine précurseur après le clivage par la bêta-sécrétase. La gamma-sécrétase effectue cette opération en utilisant de l'eau bien qu'elle soit dans un environnement normalement hydrophobe, la membrane cellulaire. Deux indices importants ont été essentiels pour

comprendre cette protéase. D'abord, l'élimination des gènes *Préséniline* chez la souris supprime le découpage de la protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde par la gamma-sécrétase, confirmant que la protéine codée par ces gènes est indispensable au fonctionnement de l'enzyme. Ensuite, nous avons montré que des composés apparentés aux inhibiteurs classiques des aspartylprotéases pouvaient bloquer le découpage de la protéine précurseur par la gamma-sécrétase dans les cellules. La gamma-sécrétase, comme la bêta-sécrétase, a donc aussi recours à une paire de molécules d'acide aspartique pour accomplir sa fonction.

Seconds ciseaux moléculaires

Nous avons proposé que la préséniline soit une aspartylprotéase inhabituelle insérée dans la membrane cellulaire. Peu après, nous avons identifié deux acides aspartiques dans la préséniline dont nous avons montré qu'ils sont tous deux indispensables au clivage par la gamma-sécrétase aboutissant à la protéine bêta-amyloïde. Ensuite, nous-mêmes et d'autres équipes avons mis en évidence que les inhibiteurs de la gamma-sécrétase s'associent à la préséniline et que trois autres protéines insérées dans la membrane sont recrutées par la préséniline pour qu'elle puisse exercer son action catalytique. Aujourd'hui, la gamma-sécrétase est reconnue comme le prototype d'une nouvelle classe de protéases, qui utiliseraient de l'eau à l'intérieur des membranes cellulaires pour remplir leur rôle. Enfin, les inhibiteurs de la gamma-sécrétase sont des molécules plutôt petites qui traversent les membranes : elles ne sont pas retenues par la barrière hémato-encéphalique.

Le blocage des enzymes qui fabriquent la protéine amyloïde est une piste que nous explorons pour mettre au point de nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer.



Cependant, que se passera-t-il si ces enzymes jouent un rôle normal essentiel ? Le problème est réel : les possibilités que la gamma-sécrétase offre en tant que cible thérapeutique sont tempérées par le fait que cette enzyme joue un rôle crucial dans la différenciation cellulaire, par exemple, celle des cellules souches de la moelle osseuse en plaquettes sanguines et en lymphocytes. La gamma-sécrétase coupe spécifiquement une protéine de surface, le récepteur Notch, dont la partie détachée de la membrane et libérée à l'intérieur de la cellule envoie un signal au noyau qui contrôle le destin de la cellule. Des doses élevées d'inhibiteurs de la gamma-sécrétase ont des effets toxiques chez la souris, dus à la perturbation du signal Notch. Néanmoins, un médicament candidat développé par la Société *Eli Lilly* a passé les tests de sécurité chez des volontaires sains. Le composé est désormais prêt pour les essais cliniques de phase II, chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En outre, des biologistes ont identifié des molécules qui contrôlent la gamma-sécrétase de façon à bloquer la production de la protéine bêta-amyloïde sans perturber le clivage de Notch. Ces molécules n'interagissent pas avec les molécules d'acide aspartique de la gamma-sécrétase, mais se lient à un autre endroit de l'enzyme et modifient sa forme.

D'autres inhibiteurs diminuent la fabrication de la version de la protéine bêta-amyloïde qui s'agrège facilement, et seul un peptide plus court et moins toxique est libéré. L'un de ces médicaments, le flurizan, s'est révélé prometteur chez des patients au premier stade de la maladie d'Alzheimer et est aujourd'hui en phase III d'essais cliniques qui incluront au total plus de 1000 personnes.

Une autre stratégie pour combattre la maladie d'Alzheimer consiste à débarrasser le cerveau des assemblages toxiques de la protéine bêta-amyloïde. L'une des méthodes est l'immunisation active, où le propre système immuni-

taire du malade est sollicité pour attaquer la protéine bêta-amyloïde. En 1999, Dale Schenk et ses collègues de la Société *Elan Pharmaceuticals* montrèrent que l'injection de protéine bêta-amyloïde dans la circulation sanguine de souris génétiquement modifiées pour développer des plaques amyloïdes déclenche une réaction immunitaire empêchant les plaques de se former dans le cerveau de jeunes souris, et élimine les plaques déjà présentes chez des souris plus âgées. Les souris produisent des anticorps qui reconnaissent la protéine bêta-amyloïde et stimulent les cellules immunitaires du cerveau, les cellules de la microglie, lesquelles attaquent les agrégats de peptide (*voir la figure 3*). Ces résultats obtenus chez la souris ont conduit à des essais chez l'être humain.

Supprimer les plaques amyloïdes

Malheureusement, bien que l'injection de protéine bêta-amyloïde ait passé les tests de sécurité, plusieurs malades à un stade plus avancé ont développé lors des essais de phase II une encéphalite (une inflammation du cerveau) entraînant un arrêt prématuré de l'étude en 2002. Des travaux complémentaires ont indiqué que le traitement pourrait avoir causé l'inflammation en incitant les lymphocytes *T* à attaquer la protéine bêta-amyloïde dans les vaisseaux sanguins du cerveau. Néanmoins, de nombreux malades produisent des anticorps contre la protéine bêta-amyloïde et, lorsque c'est le cas, leur mémoire, leur attention et leur concentration s'améliorent.

Les inquiétudes relatives à l'immunisation active ont amené certains biologistes à se tourner vers l'immunisation passive, qui vise à éliminer le peptide en injectant aux malades des anticorps produits par des cellules hybrides

créées par fusion de cellules humaines et murines. Ces anticorps, génétiquement conçus pour éviter le rejet par l'organisme humain, ne devraient pas causer d'encéphalites, parce qu'ils ne devraient pas déclencher de réaction immunitaire nocive dans les vaisseaux sanguins. Un traitement par immunisation passive est aujourd'hui au stade d'essais cliniques de phase II.

Que ce soit pour l'immunité active ou passive, on ignore encore comment les anticorps traversent la barrière hémato-encéphalique, ni même s'ils le font. En effet, des résultats récents indiquent que la pénétration dans le cerveau pourrait être superflue : l'absorption de la protéine bêta-amyloïde dans le reste du corps peut entraîner un exode du peptide hors du cerveau, car les molécules migrent spontanément des régions où elles sont en grande quantité vers celles où elles sont moins nombreuses.

Bien que l'immunisation passive semble tenir la plupart de ses promesses, l'immunisation active n'est pas hors course. Des études préliminaires montrent que l'immunisation à partir de certaines parties de la protéine bêta-amyloïde au lieu du peptide entier favoriserait la production d'anticorps par les lymphocytes *B* du système immunitaire, sans stimuler les lymphocytes *T* responsables de l'encéphalite.

D'autres biologistes étudient des stratégies non immunitaires pour empêcher l'agrégation de la protéine bêta-amyloïde. Plusieurs équipes ont identifié des composés qui interagissent directement avec la protéine bêta-amyloïde pour maintenir le peptide à l'état dissous dans le liquide extracellulaire, empêchant ainsi la formation d'agrégats nocifs. C'est le cas de l'alzhemed, une petite molécule qui imite l'héparine, un anticoagulant qui empêche les plaquettes de s'assembler en caillots. En effet, lorsque l'héparine se lie à la protéine bêta-amyloïde, elle favorise la formation de dépôts de peptide. L'alzhemed, en occupant les sites de liaison de l'héparine sur la protéine bêta-amyloïde, l'empêche d'agir et réduit l'agrégation du peptide. Le composé est quasi dépourvu de toxicité même à haute dose, et le traitement améliore les fonctions cognitives des malades atteints d'une forme modérée de la maladie d'Alzheimer. Les essais cliniques de phase III sont déjà en cours.

Haro sur la protéine tau

Les plaques amyloïdes ne sont pas les seules responsables de la maladie d'Alzheimer. Les autres, les amas neurofibrillaires de protéine tau, constituent aussi une cible prometteuse pour empêcher la dégénérescence des neurones du cerveau. Les biologistes s'intéressent notamment à des inhibiteurs qui bloqueraient les kinases plaçant un nombre excessif de groupes phosphate sur la protéine tau (voir la figure 5). Ces efforts n'ont pas encore débouché sur des médicaments candidats, mais de telles molécules, si elles voyaient le jour, renforceraient l'action des substances qui ciblent la protéine bêta-amyloïde.

Les chercheurs étudient également les médicaments hypocholestérolémiants nommés statines, couramment utilisés pour diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires. Ces molécules seraient aussi utiles pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, car des études épidémiologiques ont montré que les personnes prenant des statines ont un

risque significativement plus faible de développer la maladie d'Alzheimer. Cette corrélation est encore mal comprise : en abaissant les quantités de cholestérol sanguin, ces médicaments réduiraient la production de protéine précurseur de la protéine bêta-amyloïde, ou bien inhiberaient l'activité des sécrétases en cause dans la fabrication de protéine bêta-amyloïde. Des essais de phase III testent l'efficacité des statines contre la maladie d'Alzheimer.

Les promesses de la thérapie cellulaire

Un autre champ d'investigation récent est celui de la thérapie cellulaire. Mark Tuzynski et ses collègues de l'Université de San Diego ont prélevé des biopsies de peau sur des patients peu atteints et ont inséré dans ces cellules le gène codant le facteur de croissance du tissu nerveux, le NGF. Les cellules ainsi génétiquement modifiées ont ensuite été placées chirurgicalement dans le cerveau antérieur de ces malades afin qu'elles y sécrètent du NGF et empêchent la perte de neurones cholinergiques. La thérapie cellulaire est une stratégie ingénieuse, car elle permet d'administrer le NGF, une protéine de grande taille et insoluble, c'est-à-dire incapable de passer la barrière hémato-encéphalique. Cette étude, bien qu'effectuée sur un petit nombre de sujets, a montré un ralentissement notable du déclin cognitif chez les malades. D'autres essais cliniques sont en cours.

Même si certaines des pistes décrites ici ne tiendront pas leurs promesses, les biologistes espèrent trouver au moins un composé capable de ralentir ou d'arrêter efficacement la perte progressive de neurones dans le cerveau. Une telle molécule ouvrirait la voie à une médecine régénérative restaurant les fonctions mentales perdues. Cependant, la difficulté réside dans la détermination du moment où la maladie a dépassé le point de non-retour, quand tout traitement est voué à l'échec.

Les traitements visant la protéine bêta-amyloïde peuvent bloquer l'apparition de la maladie d'Alzheimer ou la retarder au stade précoce de son évolution, mais on ignore si cette stratégie pourra traiter ou guérir les patients à des stades plus avancés de la maladie. Les biologistes ont néanmoins de bonnes raisons d'afficher un optimisme prudent. Les récentes découvertes ont convaincu bon nombre d'entre eux que la maladie d'Alzheimer n'est pas invincible.

Michael WOLFE est professeur de neurologie à l'École de médecine de l'Université de Harvard.

A. KORNILOVA et al., *Deducing the transmembrane domain organization of presenilin-1 in gamma-secretase by cysteine disulfide cross-linking*, in *Biochemistry*, vol. 45(24), pp. 7598-7604, 2006.

V. LAZAROV et al., *Electron microscopic structure of purified, active gamma-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores*, in *PNAS*, vol. 103(18), pp. 6889-6894, 2006.

P. FRAERING et al., *gamma-Secretase substrate selectivity can be modulated directly via interaction with a nucleotide-binding site*, in *J. Biol. Chem.* vol. 280(51), pp. 41987-41996, 2005.

M. WOLFE, *Therapeutic strategies for Alzheimer's disease*, in *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 1(11), pp. 859-866, 2002.

■ POUR LA SCIENCE

Offre spéciale été !
15 numéros pour 54€ seulement
soit 3 mois de lecture offerts !*



*Offre Valable jusqu'au 25 Août 2006

ABONNEMENT

à retourner accompagné de votre règlement à :
Service Abonnements - Pour La Science
8 rue Férou 75278 Paris Cedex 06

☐ **Oui, Je m'abonne à Pour La Science pour 1 an (12 N°)**
et je reçois en cadeau trois numéros supplémentaires,
pour 54€ seulement ! au lieu de ~~95,65€~~.**

**Prix de vente au numéro

Mes Coordonnées (à remplir) :

Nom, Prénom : _____

Adresse : _____

Code Postal : _____

Ville : _____

Pays : _____

E-mail (facultatif) : _____

Je règle par :

☐ Chèque ci-joint à l'ordre de **Pour La Science**

☐ Carte bancaire
Numéro de la carte

** [] [] []

Date d'expiration [] [] [] []

Signature obligatoire

En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-contre sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès de Pour La Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'autres organismes. En cas de refus de votre part, il vous suffit de nous prévenir par simple courrier.

**Inscrire les trois derniers chiffres de la série de 7 figurant au dos de votre carte dans la bande où figure votre signature.

PLS15MOI