

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 cébrospinal 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?

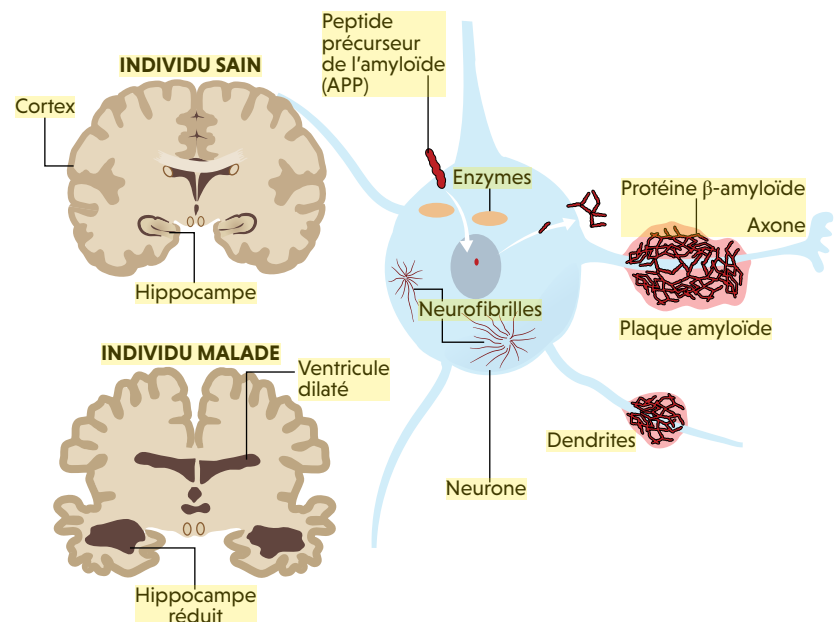
DES TRAITEMENTS ENCORE « SYMPTOMATIQUES »

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 à répétition », 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

>