

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

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**