

➤ 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