

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

>

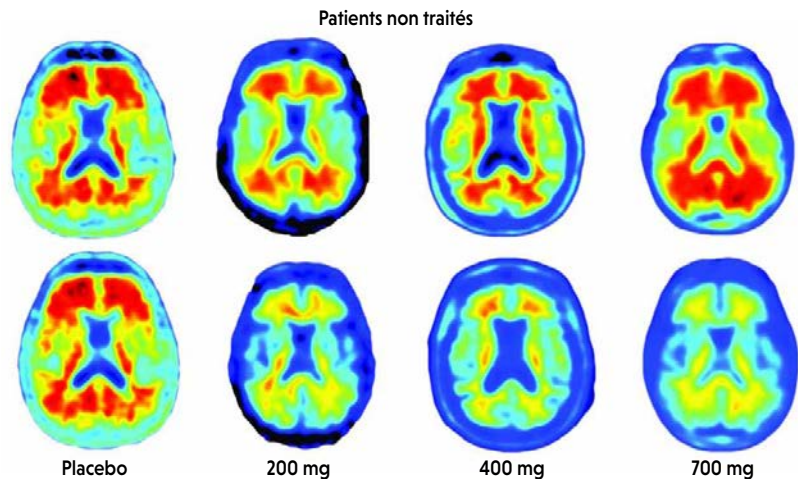
> l'intepirdine, ont été testées. Ce sont des antagonistes des récepteurs à la sérotonine de type 6 (5-HT₆) : autrement dit, elles activent des récepteurs présents dans les neurones, qui modulent l'activité de ces derniers tout particulièrement dans l'hippocampe. Hélas, au terme de trois études cliniques, 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 semblant-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 cérébrospinal 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.