

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés sont les principales causes de démence (60 à 70 pour cent des cas). Selon le dernier rapport de l'Organisation mondiale de la santé, on estime à 35,6 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde en 2010, avec 7,7 millions de nouveaux cas chaque année. En Europe, on compterait près de 10 millions de cas de démence. En France, selon la Fondation Plan Alzheimer, 860 000 personnes âgées de plus de 65 ans et 32 000 personnes de moins de 65 ans seraient atteintes.

La maladie d'Alzheimer touche une personne sur 20 après 65 ans et une sur 5 au-delà de 85 ans. Elle s'accompagne d'une perte progressive de l'autonomie des patients. Avec le vieillissement de la population, sa prévalence devrait doubler dès 2040 en Europe de l'Ouest et tripler en Europe de l'Est. Or, malgré une recherche intensive menée par de nombreuses équipes, toutes les thérapies actuelles sont seulement palliatives et orientées vers le traitement des symptômes. Cette absence de thérapie curative est surtout due à une connaissance encore trop partielle des mécanismes de la maladie.

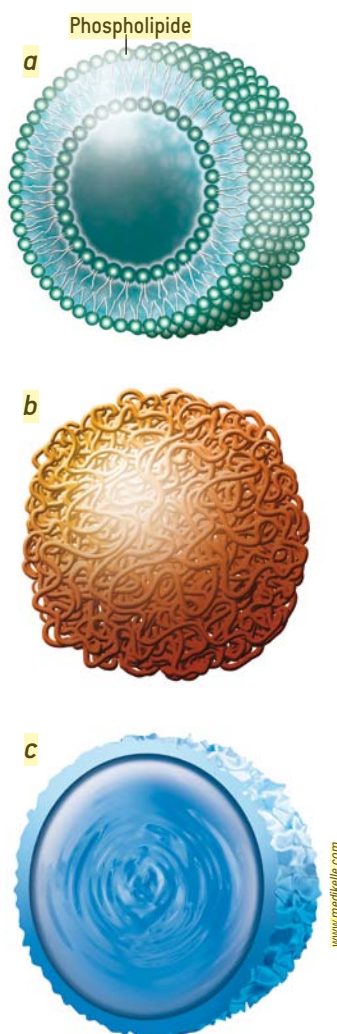
Maladie d'Alzheimer : les traitements actuels sont symptomatiques

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une détérioration continue des fonctions cérébrales due à une dégénérescence neuronale progressive et irréversible (voir l'encadré page ci-contre). On constate notamment, dans le cerveau des personnes atteintes, une perte importante de neurones dits cholinergiques. Lors d'un influx nerveux, ces neurones transmettent l'information en libérant une molécule (un neurotransmetteur) nommée acétylcholine. Chez les individus atteints de la maladie, les neurones cholinergiques disparaissent peu à peu et l'on observe un déficit en acétylcholine. L'installation lente des troubles cliniques témoigne de la progression des lésions cérébrales. Les troubles de la mémoire des événements récents sont les premiers signes. Suivent les atteintes d'autres fonctions cognitives telles que l'apraxie (incapacité d'effectuer un mouvement ou une série de mouvements), l'agnosie (incapacité de reconnaître ce qui

■ LES AUTEURS

Karine ANDRIEUX est chercheuse à l'Institut Galien Paris-Sud (UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud) de la Faculté de pharmacie, à Châtenay-Malabry.

Patrick COUVREUR dirige la recherche sur les nanovecteurs à visée cérébrale au sein de l'Institut Galien Paris-Sud.



2. TROIS PRINCIPAUX TYPES de nanovecteurs sont utilisés. Les liposomes (a) sont des vésicules formées d'une ou de plusieurs bicouches de phospholipides ; les nanosphères (b) sont des particules formées d'une matrice de polymères ; et les nanocapsules (c) sont constituées d'un cœur aqueux ou huileux entouré d'une mince membrane de polymère.

est perçu) ou l'aphasie (trouble de la production et de la compréhension de langage). Ce processus aboutit à une perte totale de l'autonomie des patients. La maladie est probablement le résultat d'un procédé multifactoriel impliquant des composantes génétiques et environnementales.

Les traitements actuels incluent deux classes de molécules thérapeutiques. Les premières reposent sur la correction du déficit en acétylcholine. Ces médicaments, par exemple la rivastigmine, sont des inhibiteurs de la cholinestérase, une enzyme qui dégrade l'acétylcholine. En empêchant la dégradation de l'acétylcholine, ils permettent d'augmenter la concentration en neurotransmetteurs et devraient ainsi pallier le déficit associé à la maladie. Toutefois, soulignons que ces traitements sont essentiellement symptomatiques. Leur utilisation est aussi limitée par leur faible biodisponibilité par voie orale (il faut des administrations fréquentes pour atteindre des doses de principe actif suffisantes dans l'organisme), et par d'importants effets secondaires (incluant nausée, diarrhée, incontinence urinaire et hépatotoxicité).

La seconde classe de médicaments utilise une molécule de synthèse, la mémantine, qui agit sur la régulation de la libération d'un autre neurotransmetteur, le glutamate. Le glutamate est trouvé dans les voies neuronales associées à l'apprentissage et la mémoire. Une altération de sa concentration peut entraîner un dysfonctionnement des neurones et une dégénérescence cérébrale semblable à celle observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Approuvée en 2003 par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, la mémantine est un antagoniste modéré d'un récepteur du glutamate, le récepteur NMDA. La mémantine serait capable de bloquer sélectivement les effets associés à la transmission anormale du neurotransmetteur. Toutefois, la mémantine ne permet pas de stopper efficacement l'évolution de la maladie.

Des études suggèrent que l'association des deux classes de médicaments produirait de meilleurs résultats cliniques, avec correction partielle des troubles cognitifs. Aussi celle-ci est-elle de plus en plus pratiquée. Toutefois, aucun traitement n'est capable à l'heure actuelle d'empêcher la mort des neurones (c'est-à-dire d'arrêter la progression de la maladie), ni de remplacer les neurones perdus (c'est-à-dire