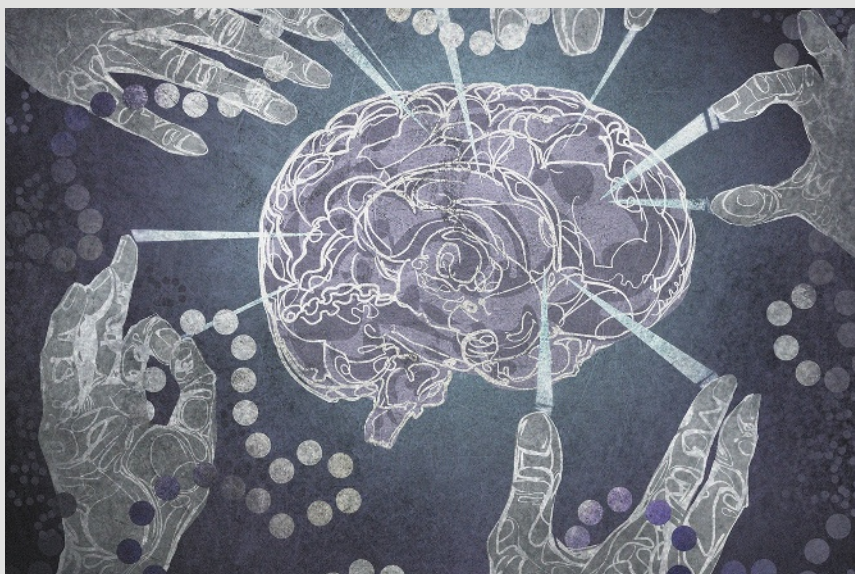




LA LUTTE LABORIEUSE CONTRE LES DÉPÔTS AMYLOÏDES

L'idée phare pour contrer la maladie d'Alzheimer se révèle de plus en plus difficile à mettre en œuvre.

En mars 2019, l'entreprise Biogen a mis fin à deux essais cliniques de grande ampleur, lancés pour évaluer l'efficacité de son médicament contre la maladie d'Alzheimer, l'aducanumab. Ce traitement s'était révélé sans effet sur la mémoire des patients. Plusieurs mois plus tard, surprenant volte-face : la société et son partenaire, le laboratoire pharmaceutique japonais Eisai, ont annoncé qu'ils allaient demander à l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux de valider le traitement. Selon Biogen, une nouvelle analyse avait montré que, dans l'un des essais, un sous-ensemble de personnes prenant les doses les plus élevées avait tiré des bénéfices du composé, lequel dissout les dépôts de peptides bêta-amyloïdes qui s'accumulent dans le cerveau durant la maladie. Ce retournement de situation, ainsi que les échecs répétés d'autres composés contre les dépôts amyloïdes, laissent les experts divisés : le traitement contre les dépôts amyloïdes – longtemps considéré comme la meilleure stratégie dans la maladie

d'Alzheimer – est-il toujours une approche prometteuse ?

Certains des scientifiques qui mettent en cause « l'hypothèse amyloïde » sont les mêmes qui ont contribué à la formuler jadis. « Elle tient sur pieds, mais boite », explique le généticien John Hardy, à la tête d'un programme de neurosciences moléculaires à l'University College de Londres et coauteur des études dont a émergé cette idée. « Le concept que nous avons esquissé en 1998 est trop simpliste. Il comportait, à l'époque, beaucoup de points d'interrogation, mais nous étions persuadés qu'ils seraient vite levés. Or, vingt ans plus tard, ces questions demeurent en suspens. » De nombreux experts continuent toutefois de penser que l'hypothèse amyloïde reste valable et que la recherche de traitements ciblant cette protéine doit être poursuivie.

Le peptide bêta-amyloïde se forme lorsque la protéine précurseuse de la protéine bêta-amyloïde (ou APP) est coupée par les enzymes bêta-sécrétase et gamma-sécrétase. Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, cette voie dysfonctionne et conduit à l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes autour des neurones. Des enchevêtrements d'une autre protéine, tau, se forment aussi à l'intérieur des neurones. Peu à peu, les cellules meurent et le cerveau dégénère. C'est pourquoi les neuroscientifiques ont supposé que le peptide bêta-amyloïde était une cause de la maladie.

D'autant que des patients atteints d'une forme génétique particulière portent des mutations sur un gène parmi trois impliqués dans la formation du peptide : l'un code l'APP, les deux autres des composants de la gamma-sécrétase. Or leurs neurones éliminent avec difficulté les peptides bêta-amyloïdes. L'importance de ces peptides a été confirmée

à la suite de recherches sur le syndrome de Down. Les personnes touchées portent une copie en trop du chromosome 21 – où se situe le gène de l'APP – et produisent ces peptides en excès. Elles présentent aussi un risque plus élevé que les autres de développer une démence avant l'âge de 50 ans. Toutes ces découvertes ont conduit à penser que la maladie d'Alzheimer était due à un mécanisme défectueux d'élimination des peptides bêta-amyloïdes.

Aujourd'hui, au vu des échecs thérapeutiques, certains chercheurs reconsidèrent l'efficacité des stratégies ciblant uniquement ces peptides. D'une part, ces derniers s'accumulent souvent pendant des années avant que les signes de démence n'apparaissent. D'autre part, toutes les personnes présentant des dépôts amyloïdes ne développent pas la maladie. De plus, en février, deux médicaments visant les peptides bêta-amyloïdes, le solanezumab (Eli Lilly) et le gantenerumab (Roche), ont échoué dans un essai clinique concernant une forme génétique précoce de la maladie d'Alzheimer supposée liée leur métabolisme.

Désormais, de nombreuses études montrent que l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes n'est qu'un élément d'une cascade complexe d'interactions. Des chercheurs comme Karen Duff, de l'université Columbia, défendent l'idée que les amas de protéines tau jouent un rôle aussi – voire plus – important que celui des dépôts amyloïdes. En effet, le degré de dysfonctionnement lié à la protéine tau est plus corrélé à la gravité des symptômes cognitifs.

D'autres pensent que l'inflammation ou des défauts dans la barrière hématoencéphalique joueraient un rôle critique. Mais les médi-

**Le concept que nous
avons esquissé en 1998
est trop simpliste**

caments ciblant tau et l'inflammation n'ont, à ce jour, pas montré leur efficacité non plus, comme le souligne Howard Feldman, neurologue à l'université de Californie à San Diego et directeur d'un consortium de laboratoires universitaires et gouvernementaux américains menant des essais cliniques de traitements contre la maladie d'Alzheimer, qui prône une combinaison d'approches : « Une seule approche pourrait ne jamais suffire, en dehors des formes génétiques [à apparition précoce] de la maladie. »