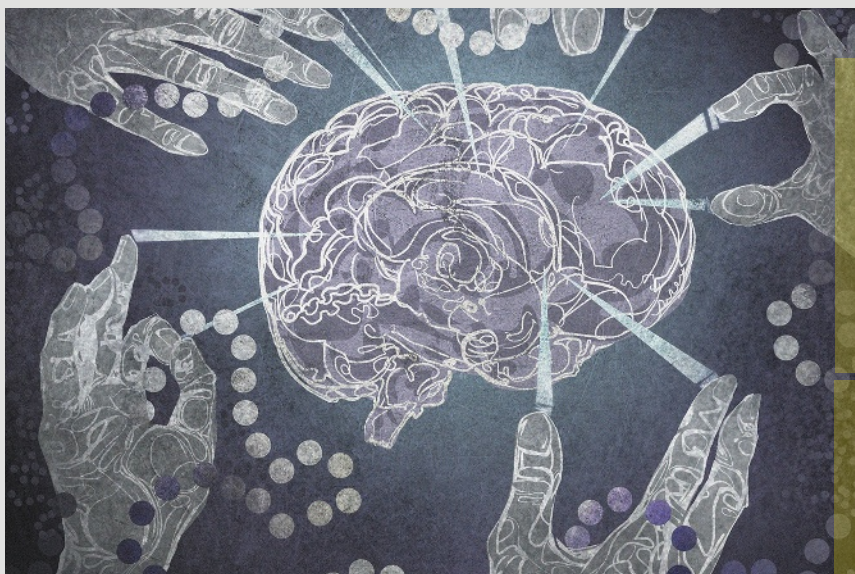




LA LUTTE LABORIEUSE CONTRE LES DÉPÔTS AMYLOÏDES

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. »

Il y a d'autres idées. Ces dernières années, John Hardy et ses collègues en sont venus à considérer que les formes tardives de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives résultent d'une mauvaise gestion des lésions. Selon eux, l'accumulation précoce de peptides bêta-amyloïdes endommagerait la membrane des neurones (ces peptides se nichent dans la membrane). Si, pour une raison ou une autre, les cellules immunitaires du cerveau nommées « cellules microgliales » ne parvenaient plus à éliminer ces protéines défectueuses et les membranes endommagées, les neurones n'arriveraient plus à réguler correctement le surplus de peptides bêta-amyloïdes, entraînant un cercle vicieux de détériorations. Cette hypothèse est corroborée par le fait que la majorité des gènes identifiés comme facteurs de risque dans la forme tardive de la maladie d'Alzheimer sont impliqués dans le métabolisme des cellules microgliales ; d'autres codent pour des protéines qui aident à construire et à réparer... les membranes cellulaires.

Cependant, d'autres scientifiques comme David Holtzman, neurologue à l'université Washington de Saint Louis, pensent toujours que les peptides bêta-amyloïdes jouent un rôle primordial tant leur agrégation est corrélée à la gravité des symptômes. Pour John Hardy, bien que plus sceptique qu'il y a vingt ans, l'hypothèse repose sur des données solides et les médicaments contre les peptides bêta-amyloïdes mènent à de mauvais résultats parce qu'ils sont prescrits bien trop tard dans l'évolution de la maladie. Quand les cliniciens seront capables de prédire le risque de développer la maladie en mesurant des biomarqueurs génétiques, sanguins ou issus du liquide céphalo-rachidien, on pourra traiter les futurs malades avant qu'ils ne développent les symptômes...

D'ailleurs, pour certains, c'est en tant que biomarqueurs de la maladie que les peptides se révéleront vraiment intéressants. « C'est un marqueur d'une importance capitale pour évaluer le risque et déterminer à quel stade la maladie peut être diagnostiquée », déclare Denise Park, spécialiste du vieillissement du cerveau à l'université du Texas à Dallas. À l'avenir, il semble donc peu probable que l'hypothèse amyloïde soit abandonnée. En revanche, les scientifiques paraissent enfin prêts à adopter une approche plus globale de la maladie.

TANYA LEWIS

rédaCTRICE EN CHEF ADJOINTE
DU MAGAZINE Scientific American,
en charge de la santé et la médecine

pensons que, dans la maladie d'Alzheimer, une partie de ces protéines tau situées en dehors des cellules présentent un repliement anormal. De fait, lorsque de telles protéines tau anormales pénètrent dans une cellule voisine, elles transmettent l'anomalie de leur conformation à d'autres protéines tau. Ce phénomène de mimétisme conformationnel permet la propagation de formes anormalement repliées de tau aux cellules environnantes, en un funeste effet boule de neige.

Pour le stopper, des scientifiques envisagent de profiter de ce que ces protéines sont en dehors des cellules pour les intercepter et les éliminer à l'aide d'anticorps donnés au patient. Mais cette approche ne fonctionnera qu'à condition de savoir exactement comment les protéines tau sont déformées afin de concevoir un anticorps spécifique. Il s'agira aussi de déterminer où elles ont migré dans l'espace, complexe, entre les cellules. En particulier, atteignent-elles les synapses, ces zones de connexion entre les neurones ? Les synapses sont des fentes étroites difficiles d'accès pour les anticorps. Une approche peut-être plus prometteuse consiste à comprendre avec précision comment les cellules exfiltrent les protéines tau et à l'aide de quels récepteurs les cellules voisines les happent de nouveau ; de récentes expériences menées au laboratoire suggèrent que nous sommes sur la voie d'un tel récepteur.

VOIE N°2

IDENTIFIER COMMENT LES PROTÉINES SONT MODIFIÉES

Une deuxième voie concerne les protéines elles-mêmes. En 2017, Anthony Fitzpatrick, alors au laboratoire de biologie moléculaire du Medical Research Council, à Cambridge, en Grande-Bretagne, et ses collègues ont réalisé une des avancées majeures de ces dernières années sur la maladie d'Alzheimer. Ils sont parvenus à obtenir une image de protéines tau anormales, enchevêtrées sous la forme d'une dégénérescence neurofibrillaire, avec un niveau de détail jamais atteint jusqu'alors. Cette image, obtenue par cryomicroscopie électronique, montre des milliers de protéines alignées par paires et verrouillées dans une configuration en forme de C. Il est envisageable d'exploiter les caractéristiques de ces inclusions solides pour concevoir de petites molécules capables de s'insérer dans les interstices des protéines anormales et de les désintégrer. Cependant, détruire ces structures est un défi pour plusieurs raisons, à commencer par la nécessité de déterminer quelle force maintient l'enchevêtrement. Une autre piste serait de déterminer les étapes par lesquelles les protéines tau passent de leur état fluide naturel à un état rigide tel celui observé par ➤