

Maladie d'Alzheimer et cibles thérapeutiques : état de l'art

D'après la conférence de Laurent Pradier

Laurent Pradier est chercheur dans l'unité maladies neurodégénératives et douleur au sein du groupe Sanofi. Il a contribué au développement de modèles animaux de la maladie d'Alzheimer et à la progression de plusieurs programmes thérapeutiques pour les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

1 Qu'est-ce que la maladie d'Alzheimer ?

1.1. Tableau clinique

Le cerveau est d'une telle complexité qu'on en est encore aux balbutiements de la connaissance des mécanismes du fonctionnement et des dysfonctionnements, causes de maladies. Les laboratoires du groupe Sanofi s'appliquent aujourd'hui à répondre à la question : comment peut-on intervenir sur des maladies comme Alzheimer et Parkinson alors que tant de questions restent

posées sur la nature de ces maladies ? D'autres chapitres du présent ouvrage *Chimie et cerveau* (EDP Sciences, 2015) présentent respectivement les aspects cliniques (**Chapitre de Y. Agid**) et la propagation de ces maladies (**Chapitre de R. Melki**). Ils installent des éléments que nous allons pouvoir utiliser.

La maladie d'Alzheimer est progressive, inexorable et sans période de sursis : c'est un déclin long, continu et fatal. Parmi les altérations provoquées par la maladie, les aspects de perte de mémoire sont les plus connus, mais l'un des effets les plus pénibles

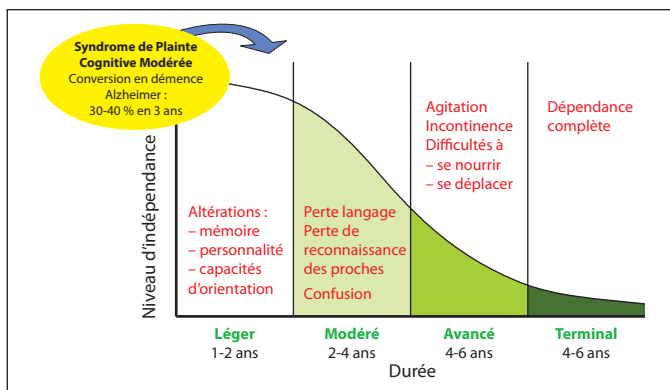
pour l'environnement est la perte de la capacité de reconnaître ses proches – c'est comme une disparition de la personne.

Le tableau clinique (*Figure 1*) fait apparaître plusieurs phases du développement de la démence de type Alzheimer, mais il faut dire qu'il y a parfois un peu d'abus dans le diagnostic : toutes les démences ne sont pas des maladies d'Alzheimer ; il y a beaucoup de chevauchements avec le déclin « normal » lié au vieillissement ou avec d'autres maladies neurodégénératives (voir le *Chapitre de Y. Agid* dans *Chimie et cerveau*, EDP Sciences, 2015).

Il faut s'efforcer de séparer les différents types de pathologies/maladies sous-jacentes, pour pouvoir les adresser de façon la plus ciblée au niveau moléculaire. Avant d'arriver à l'étape où le diagnostic de démence est posé, on a commencé à identifier l'existence d'une phase de déclin préalable. Il s'agit en fait d'une lente progression : beaucoup d'anomalies sont déjà apparues avant que l'on atteigne le stade de démence.

Figure 1

Tableau clinique de la maladie d'Alzheimer : évolution temporelle du niveau d'indépendance des patients atteints d'Alzheimer et symptômes. La progression de cette maladie neurodégénérative est fatale. L'âge du début de la maladie est aux alentours de 65-70 ans, et sa durée est d'une dizaine d'années.



1.2. Un besoin médical énorme et croissant

Les maladies de démence sont un grand enjeu de santé publique : avec le vieillissement de la population, leur nombre de patients atteints va augmenter, surtout dans les pays en développement ou dans les BRICS¹ – pas seulement dans les pays occidentaux. La *Figure 2* illustre cette prévision. Toutes les maladies de démence ne sont pas des maladies d'Alzheimer, qui représentent seulement entre 50 et 80 %. Elles sont en fait généralement un mélange très hétérogène de maladies pouvant aussi avoir des composantes cérébrovasculaires très importantes.

Aujourd'hui, les quelques traitements existants de la maladie d'Alzheimer (les inhibiteurs d'acétylcholine estérase² et la mémantine³) ont des efficacités limitées. Les taux de réponses sont faibles et la recherche doit pouvoir les améliorer ; aucun traitement ne ralentit la progression de la maladie de façon décisive.

1. BRICS : Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud.

2. Acétylcholine : neurotransmetteur jouant un rôle important aussi bien dans le système nerveux central, où elle est impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, que dans le système nerveux autonome, notamment dans l'activité musculaire et les fonctions végétatives. L'acétylcholine estérase est une enzyme naturellement présente chez l'homme qui entraîne la destruction de l'acétylcholine, évitant ainsi une action excessive de celle-ci (régulation).

3. Mémantine : médicament qui permet de ralentir la perte de mémoire dans la maladie d'Alzheimer.

1.3. La pathologie cérébrale associée

Le cerveau d'un malade d'Alzheimer présente des lésions de deux grands types (**Figure 3**) : les lésions plaques amyloïdes, constituées de **peptides A β** , qui chez le malade sont sous forme agrégée, et de dégénérescences neurofibrillaires, qui sont formées par des **protéines τ** , également agrégées. Accompagnant ces deux lésions histopathologiques⁴ que l'on peut caractériser sans ambiguïté, on observe une perte massive de la masse cérébrale chez le malade par rapport à un sujet sain (contrôle) de même âge (**Figure 4**). Cette perte de neurones et de synapses est cause de la perte de fonction et se traduit par les symptômes cognitifs et comportementaux. Ces lésions peuvent être observées par des examens des tissus en post-mortem, mais ceux-ci n'apportent aucune information sur leur cinétique d'apparition.

1.3.1. La pathologie amyloïde est très précoce

L'utilisation de l'imagerie TEP⁵ pour identifier les plaques amyloïdes dans le cerveau, ou la ponction lombaire pour

4. Histopathologie : étude des dommages aux tissus affectés.

5. La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie médicale pratiquée par les spécialistes en médecine nucléaire qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injecté au préalable.

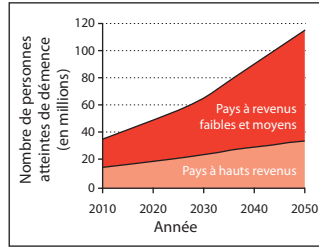


Figure 2

Évolution du nombre de malades atteints de démence entre 2010 et 2050 en fonction du niveau de développement.

Source : World Alzheimer report 2010.

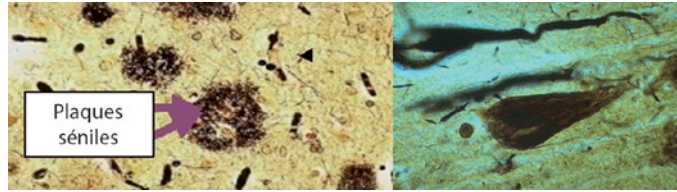


Figure 3

Vue microscopique du cerveau : A) plaques séniles ou amyloïdes (peptide A β) ; B) dégénérescences neurofibrillaires (protéine τ).

Source : B) library.med.utah.edu

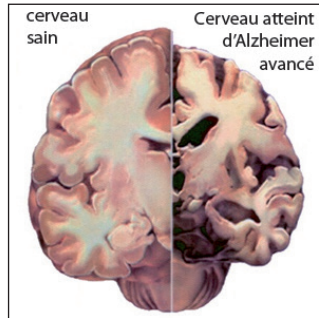


Figure 4

Comparaison entre un cerveau sain et un cerveau atteint d'Alzheimer avancé. On observe chez ce dernier une perte très significative de la masse cérébrale, une perte des neurones et synapses, qui correspondent aux pertes de fonctions du cerveau, avec des altérations cognitives et comportementales.

Source : 2015, Alzheimer's Association. www.alz.org. All rights reserved. Illustrations by Stacy Jannis.

quantifier le peptide A β dans le liquide céphalorachidien (LCR), se sont développées depuis une dizaine d'années pour mettre en évidence la présence de plaques amyloïdes dans le cerveau.

La **Figure 5** montre que chez les patients atteints d'Alzheimer, les plaques amyloïdes apparaissent fortement, alors qu'il n'y en a pas chez les contrôles de même âge. Chez des patients qui ne sont pas déments mais légèrement altérés – des MCI (« Mild

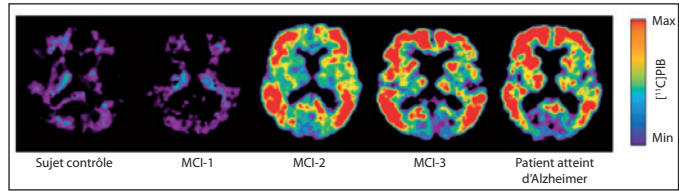


Figure 5

Données d'imagerie TEP de plaques amyloïdes de patients sains et de patients à différents stades de la maladie. On détecte la présence de plaques amyloïdes (coloration digitale rouge) dans le cerveau des patients Alzheimer (mais pas chez les contrôles), ainsi que chez certains patients atteints de troubles cognitifs légers.

Source : Miller G. (2009). *Science*, **326** : 386.

Crédits : W. E. Klunk and C. A. Mathis, University of Pittsburgh.

cognitive impairment », déficience cognitive légère) –, les indications d'agrégation sont présentes pour certains des patients mais pas tous.

Les études internationales comparatives concluent maintenant qu'un patient MCI présentant des plaques amyloïdes décelables a une probabilité de 60 % de développer des signes de démence dans les trois ans qui suivent. Si un patient commence à avoir des symptômes tels qu'une plainte cognitive, la réponse positive d'un marqueur amyloïde TEP, ou la diminution d'Aβ42 dans le LCR, montre que le risque qu'il a de développer une démence dans les trois ans plus tard est de 60 %. À contrario, l'absence de plaques amyloïdes donne un fort pronostic que l'état cognitif du patient ne se dégradera pas.

Les études cliniques sur la maladie d'Alzheimer apportent beaucoup d'informations mais sont souvent très longues étant donné la très lente évolution des symptômes. On a ainsi pu par exemple observer que chez certains patients sains – qui ne se plaignent

de rien –, des dépôts amyloïdes préexistent, et ces cas seront suivis de nombreuses années pour vérifier si ces dépôts sont prémonitoires de futurs troubles de mémoire. On a par exemple déjà mis en évidence chez des personnes génétiquement prédisposées à la maladie d'Alzheimer des plaques amyloïdes dans le cerveau plus de dix ans avant l'apparition de symptômes.

Ces observations ont conduit à élaborer une modélisation du développement de la maladie en fonction du temps. Des modèles largement publiés par l'équipe du neurologue américain Jack C. R. (Department of Radiology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota), et visibles sur la **Figure 6**, montrent que, si la démence apparaît chez les patients, il est vraisemblable que les plaques amyloïdes se soient développées dix à vingt ans avant les symptômes. Cela pose une première question au médecin : quand faut-il intervenir sur ces marqueurs – ces plaques amyloïdes – pour que cela soit thérapeutiquement efficace

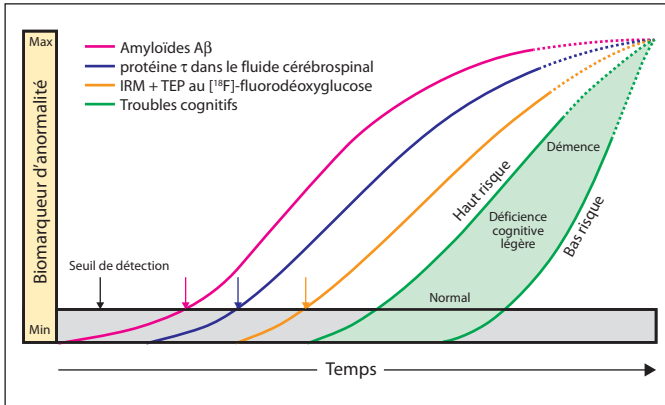


Figure 6

Évolution des marqueurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer : plaques amyloïdes présentes 10-20 ans avant symptômes, suivi par une augmentation des marqueurs τ dans le liquide céphalorachidien, puis une atrophie cérébrale (détecté par imagerie par résonance magnétique).

Source : Jack & Bateman (2013). *Neuron*, **80** : 18.

pour le traitement des symptômes de la démence ?

Ces études chez le patient constituent une révolution par rapport à une histoire assez récente où seules étaient possibles les analyses post-mortem des cerveaux : on a maintenant des marqueurs de la pathologie (comme l'accumulation pathologique de certaines protéines ou la présence de plaques amyloïdes), indépendants des symptômes, et qui décèlent des anomalies dans le cerveau. Attention, cela ne veut cependant pas dire que l'accumulation des plaques par elle-même soit la cause critique de la maladie (voir plus loin).

Les études réalisées à partir du liquide céphalorachidien ont permis de montrer que l'agrégation de la protéine τ commençait, tout comme pour l'amyloïde, à augmenter dans le cerveau de façon décalée avant que la démence ne se développe. Les grands progrès des deux dernières années permettent d'avoir également des images TEP pour la protéine τ agrégée dans le cerveau et d'en déceler l'accumulation. On peut mesurer

la quantité de protéines τ agrégées chez les patients (la charge pathologique), les cartographier et à terme, espérer pouvoir prédire la durée avant apparition des symptômes chez le patient. Ces données vont devenir fondamentales pour prendre des décisions d'interventions thérapeutiques.

1.3.2. La pathologie τ se propage progressivement dans le cerveau

À l'instar de la maladie de Parkinson et de sa propagation *via* la synucléine⁶ (voir le **Chapitre de R. Melki** dans *Chimie et cerveau*), un même mécanisme d'évolution opère pour les lésions τ dans la maladie d'Alzheimer et dans d'autres maladies neurodégénératives liées à la protéine τ . Une propagation a lieu dans des régions successives du cerveau et est corrélée avec le déclin cognitif. Si des lésions τ sont présentes dans le cortex

6. Synucléine : protéine présente sous la forme d'agrégats dans le cerveau des malades qui est capable, à elle seule, de déclencher et de propager la pathologie neurodégénérative de Parkinson.

entorhinal⁷, des lésions similaires vont apparaître progressivement dans les zones voisines. Une propagation de la conformation anormale de la protéine τ se développe, de façon très analogue à ce qui se passe avec la synucléine. Cela a été reproduit dans différents types d'études (modèles animaux par injections de protéine τ ou par des virus recombinants). La propagation de ces modifications est une cible pertinente pour, à des fins thérapeutiques, tenter de ralentir la progression de la pathologie.

2 Les approches thérapeutiques symptomatiques

Actuellement, les deux grandes voies de traitement de la maladie d'Alzheimer sont l'**approche symptomatique**, dans laquelle on cherche à combattre les effets de la maladie, et l'**approche précoce**, où l'on veut ralentir ou

endiguer son apparition puis sa progression. Aujourd'hui, de moins en moins d'essais de traitements symptomatiques, et beaucoup plus de tentatives précoces sont effectués.

Dans la maladie d'Alzheimer, se développe de façon précoce une perte de l'innervation cholinergique⁸ (**Figure 7**) qui permet la distribution de l'acétylcholine dans le cerveau. Faisant suite aux recherches réalisées sur la maladie de Parkinson avec la Levodopa[®], et pour remplacer l'acétylcholine manquante, la démarche a été de s'orienter vers des **inhibiteurs de l'acétylcholine estérase**, l'enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine. C'est la base de certains des traitements en usage.

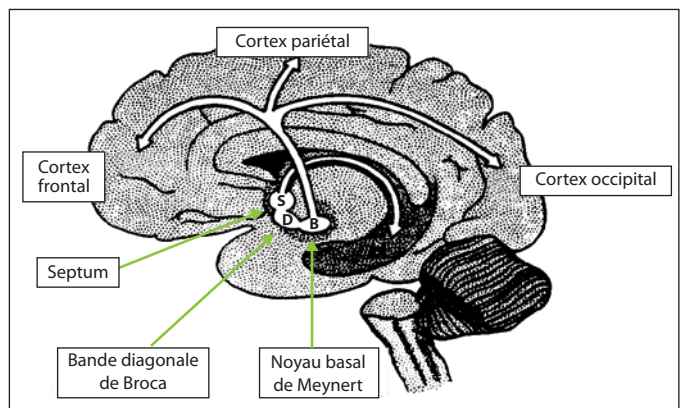
La mise au point de nouveaux traitements symptomatiques est, sur le plan pratique, plus simple, car l'efficacité sur les symptômes du patient devrait être rapidement détectable ;

7. Cortex entorhinal : zone du cerveau impliquée dans les mécanismes de l'olfaction et de la mémoire.

8. Innervation cholinergique : c'est la distribution des nerfs d'une région donnée qui agit au niveau du système cerveau ou des muscles grâce à l'acétylcholine.

Figure 7

Zone du cerveau précocement atteintes. Les noyaux cholinergiques (septum, bande de Broca, noyau de Meynert) sont précocement atteints dans la maladie conduisant à une perte d'acétylcholine dans l'ensemble des régions corticales (flèches).



de plus, l'effet modeste des traitements actuels laisse une marge d'amélioration significative (voir *l'Encart : « Les bonnes surprises des retombées des recherches »*).

3 Les approches thérapeutiques de modification de la maladie

À côté des approches symptomatiques, d'autres approches thérapeutiques (que l'on appelle parfois « *disease modification* ») visent les causes mêmes de la maladie. Elles demandent une meilleure compréhension de la maladie et de ses limites.

3.1. Comment comprendre la maladie ?

Il y a seulement une vingtaine d'années, les études de la maladie d'Alzheimer étaient très embryonnaires : en absence de modèles animaux, les études de l'épidémiologie et de la pathologie post-mortem posaient beaucoup de questions mais la connaissance des mécanismes en jeu était pratiquement absente.

Depuis, il y a eu un apport crucial de la génétique humaine, qui a permis d'identifier des mutations de plusieurs gènes causant directement le développement de la maladie, une propriété extrêmement féconde pour comprendre les mécanismes impliqués.

3.2. Une maladie multigénique

Chez les malades atteints de formes précoces de la maladie d'Alzheimer, on a pu identi-

LES BONNES SURPRISES DES RETOMBÉES DES RECHERCHES

La maladie d'Alzheimer n'est pas la seule maladie neurodégénérative et les traitements développés pour en atténuer les effets sur les capacités cognitives se révèlent souvent efficaces sur d'autres maladies et réciproquement.

Le champ d'application des produits développés peut se révéler plus général qu'imaginé à l'origine. Ainsi, on a beaucoup pensé à la stimulation nicotinique, connue par les effets qu'éprouvent et décrivent les fumeurs pour influencer les dysfonctionnements liés à la maladie d'Alzheimer.

fier des gènes codant pour des protéines, l'APP⁹ ou la famille des présénilines¹⁰ (*Figure 8*), dont l'étude a fait ressortir les rôles clés sur la formation des plaques amyloïdes. L'APP, précurseur protéique de l'amyloïde, est la source du peptide A β (*Figure 9*). De nombreuses mutations de l'APP ont été identifiées dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer. Toutes ces mutations sont ségréguées autour et dans la séquence du peptide A β , qui ne représente cependant que 8 % de la longueur totale de l'APP, soulignant bien l'importance de ce court peptide.

9. APP (« Amyloid Precursor Protein ») : protéine transmembranaire qui peut subir plusieurs clivages par des protéines et donner lieu à différents peptides. Parmi ceux-ci, le peptide A β est un composant majeur des plaques amyloïdes.

10. Préséniline : protéine sous-unité de l'enzyme sécrétase γ qui catalyse la coupure de l'APP et fournit le peptide A β , constituant majeur des plaques.

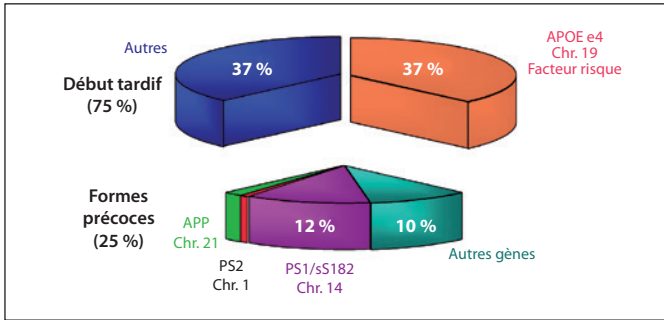


Figure 8

Origine multigénique de la maladie d'Alzheimer pour les formes tardives et les formes précoces. En plus de l'APP, PS1 et PS2 sont deux gènes codant pour les deux formes des protéines présénilines, sous-unités de la secrétase clivant l'APP. L'APOE (alipoprotéine) agit sur les récepteurs neuronaux et pourrait jouer un rôle dans la formation des plaques amyloïdes.

3.3. Le rôle clé de la production du peptide Aβ

Les différentes mutations de la protéine APP ségrègent dans la partie membranaire et conduisent à augmenter la production du peptide Aβ, sous sa forme de 42 acides aminés de long. L'APP interagit avec les protéines préséniline 1 et 2, composants majoritaires de la secrétase γ,

l'enzyme qui clive l'APP en position 40/42 (Figure 9). Ainsi, non seulement l'APP mais aussi les enzymes de clivage associées sont impliquées génétiquement comme causes de la maladie, conduisant à une légère augmentation de la production de l'Aβ42 par toutes ces mutations.

Le modèle est donc le suivant, présenté sur la Figure 10 : l'APP est une protéine transmembranaire, les secrétases sont les protéases clivant l'APP, avec formation des peptides Aβ conduisant à la formation de fibrilles et de plaques amyloïdes. Des travaux récents ont montré que les oligomères d'Aβ semblaient être la forme qui conduisait à la pathologie τ au moins chez les primates. Cela a permis d'élaborer des hypothèses mécanistiques qui modifient et affinent les visions précédentes. Alors qu'on ne disposait que d'informations post-mortem chez les cas et à l'issue du très long processus de la pathologie, on identifie maintenant des éléments

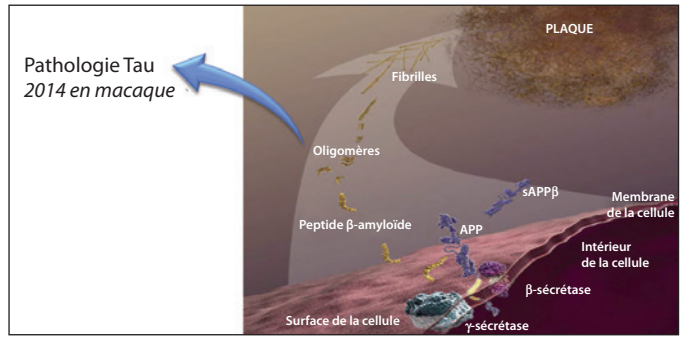


Figure 9

Schéma du mécanisme d'action de l'APP dans l'augmentation de la production d'Aβ et donc du développement des plaques.
APP = précurseur d'Aβ.

Source : www.nia.nih.gov

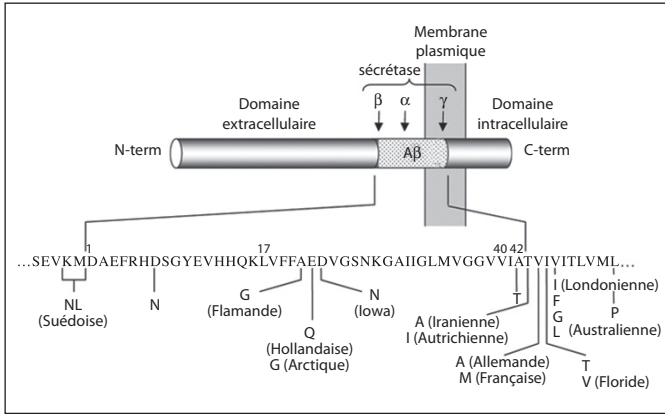


Figure 10

Schéma de la protéine APP indiquant la position du peptide Aβ et des nombreuses mutations trouvées dans des formes familiales (indiquées par leur zone géographique d'origine), toutes localisées dans ou à proximité du peptide Aβ.

causaux et plus précocement impliqués.

3.4. Panorama des approches thérapeutiques

La **Figure 11** donne le panorama des grandes approches thérapeutiques, concernant l'APP, la production et l'accumulation du peptide Aβ, la neutralisation de certaines formes qui seraient toxiques conduisant à une pathologie τ, ou encore bloquant la signalisation neurotoxique aval qui propage la maladie dans le cerveau. Les grandes approches thérapeutiques visent soit à bloquer la production du peptide Aβ, soit à en neutraliser les formes toxiques et leur signalisation en aval ou à en stimuler la clairance¹¹.

On peut concevoir que ces différentes approches ne vont pas être également pertinentes selon les différentes phases de la pathologie. Du fait de la cinétique du dévelop-

pement que l'on connaît maintenant mieux, on comprend que leur efficacité dépend des stades de la maladie.

3.4.1. Production d'Aβ : inhibiteurs BACE

La protéase¹² BACE¹³, découverte en 1999, clive l'APP en position β ; son inhibition fournirait le moyen de bloquer la production des peptides Aβ et d'enrayer le développement de la maladie. Bien que BACE ait d'autres substrats, les souris où l'on a supprimé la BACE n'ont que des modifications mineures de phénotype et donc l'inhibition thérapeutique de BACE permettrait de bloquer la production d'Aβ sans entraîner d'effets adverses.

Trouver des inhibiteurs puissants pour cette enzyme qui présente une poche catalytique très large (**Figure 12**), très ouverte, a constitué un véritable défi pour la chimie

11. La clairance : c'est la capacité d'un tissu, organe ou organisme à débarrasser un fluide (le sang, la lymphe, etc.) d'une substance donnée.

12. Protéase : enzyme qui coupe les liaisons peptidiques des protéines.

13. BACE : β-Amyloid Cleaving Enzyme, est un autre nom de la sécrétase β.

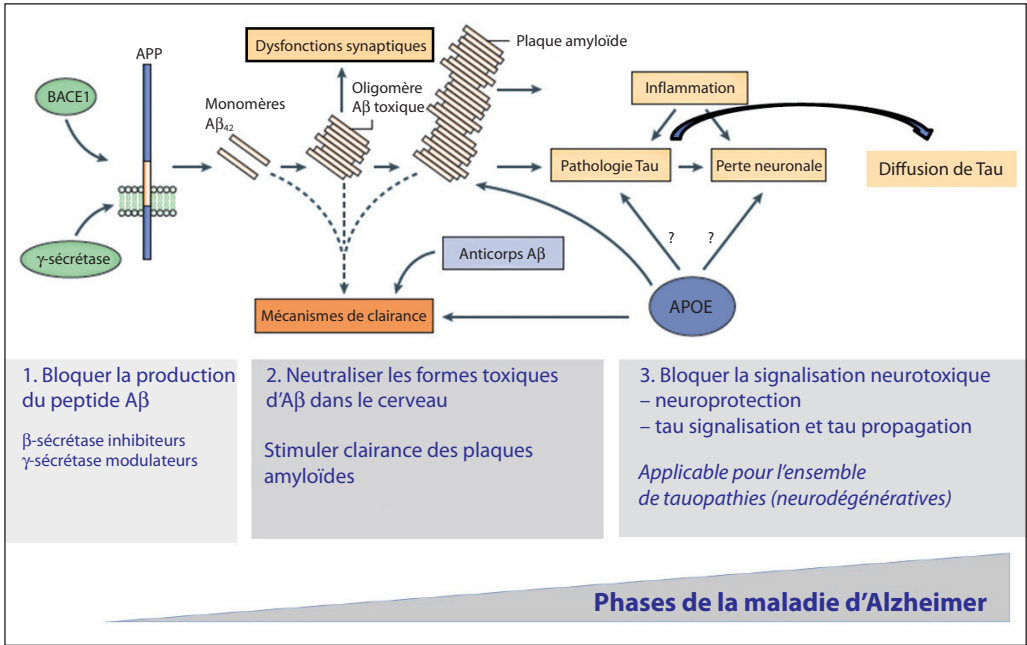


Figure 11

Différentes approches thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer. L'alipoprotéine APOE agit sur les récepteurs neuronaux et pourrait jouer un rôle dans la formation des plaques amyloïdes.
BACE = β-Amyloid Cleaving Enzyme

Source : d'après Citron (2010). *Nat. Rev.*, **9** : 387.

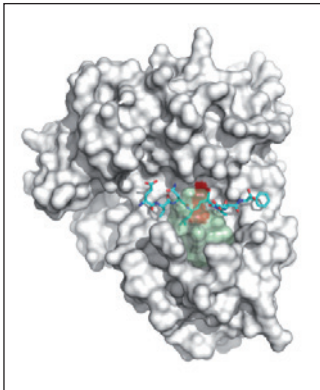


Figure 12

Structure cristallographique de BACE (sécrétase β) avec une poche catalytique (en vert) très ouverte.

Source : Merck R&D day presentation. Nov 10, 2011.

médicinale. Il faut en effet que ces molécules soient puissantes, relativement grandes du fait de la conformation de BACE, et que bien sûr, elles puissent pénétrer dans le cerveau. Ce défi a été relevé, et aujourd'hui plusieurs molécules sont en phase clinique.

La **Figure 13** montre l'effet d'un produit, le MK8931 (provenant de la compagnie Merck Sharp and Dohme), qui bloque la production d'Aβ dans le liquide céphalo-rachidien (à 90%), ici chez des volontaires sains. Cette très forte inhibition est confirmée chez les patients ; il reste à démontrer la tolérance et l'efficacité clinique dans des

traitements de longue durée (18 mois).

Pour faire de cette molécule un médicament, il y a lieu de répondre à un certain nombre de questions. Comme l'enzyme agit aussi sur d'autres substrats, ne va-t-elle pas aussi les bloquer ? Une telle situation se rencontre fréquemment par exemple avec les inhibiteurs de la γ-sécrétase, une autre cible très pertinente, dont le développement clinique a dû être arrêté à cause des effets adverses résultant de l'inhibition des autres substrats tels que la protéine Notch.

Les tests de l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs BACE

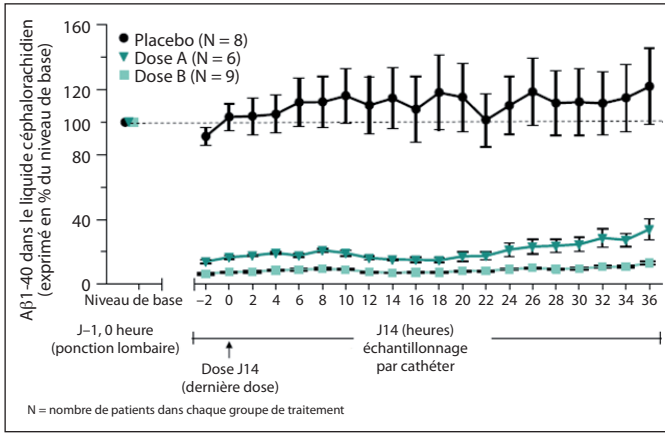


Figure 13

Diminution de la production d'Aβ chez l'homme après l'injection d'un inhibiteur, le MK8931.

sont en cours ; plusieurs compagnies pharmaceutiques ont lancé des études de phase III en parallèle. Les essais ont commencé chez des patients au stade modéré/léger de la maladie mais on peut vraiment se demander si leur efficacité optimum ne serait pas dans les formes de pré-démence où le niveau de déposition d'amyloïde dans le cerveau n'a pas encore atteint son plateau.

3.4.2. Clairance du peptide Aβ et de l'amyloïde : l'immunothérapie Aβ

La clairance du peptide Aβ fournit une autre voie pour le développement de médicaments. À un stade de la maladie où ce peptide est déjà abondant, est-il possible de l'éliminer ou d'en neutraliser les formes toxiques ?

On a pensé à utiliser des anticorps contre l'Aβ : les anticorps pénétrant dans le cerveau neutraliseraient ou induiraient une réponse immunitaire de nettoyage de différents débris d'amyloïde dans le cerveau. Cette voie de recherche a été majoritaire dans les études cliniques d'Alzhei-

mer depuis quelques années. Les résultats sont encore peu satisfaisants, mais les essais cliniques ont tous été effectués dans les phases démence.

Dans ces essais de phase III, 30 % des patients n'étaient pas positifs pour les marqueurs amyloïdes dans le cerveau. Ils étaient atteints de démence, mais pendant les dix-huit mois du test clinique, n'ont pas décliné du point de vue cognitif, ce qui prouve qu'ils n'étaient pas atteints d'Alzheimer. On voit qu'il se pose un véritable problème d'identification des patients et de leur réelle maladie.

Plus récemment, des études cliniques de cette approche ont repris, mais à des phases plus précoces et avec un diagnostic établi par des biomarqueurs (amyloïde TEP). Cependant à ce stade, les symptômes sont moins marqués et n'évoluent que très lentement. Il faut donc des périodes de traitement très longues pour espérer voir une efficacité du produit sur la progression des symptômes. Ces études sont faites en partenariat entre les entreprises pharmaceutiques

et la recherche clinique publique qui constitue les cohortes et intègre la difficulté des problématiques ; on ouvre là un champ nouveau dans le partenariat public-privé.

4 Approche liée à la pathologie τ et à l'altération des microtubules

4.1. Les microtubules, une ossature essentielle pour les cellules nerveuses

Une étape reconnue de la maladie d'Alzheimer est une altération des microtubules¹⁴ (Figure 14) due à un dysfonctionnement des protéines τ . En conditions normales, dans

les neurones, les protéines τ se fixent sur les microtubules et les stabilisent, mais en condition pathologique, elles se détachent et s'agrègent ; le résultat est que les microtubules se dissocient.

Les microtubules forment l'ossature des cellules nerveuses, ce sont les rails sur lesquels circulent entre autres les sources d'énergie.

4.2. Les cibles thérapeutiques liées à la protéine τ

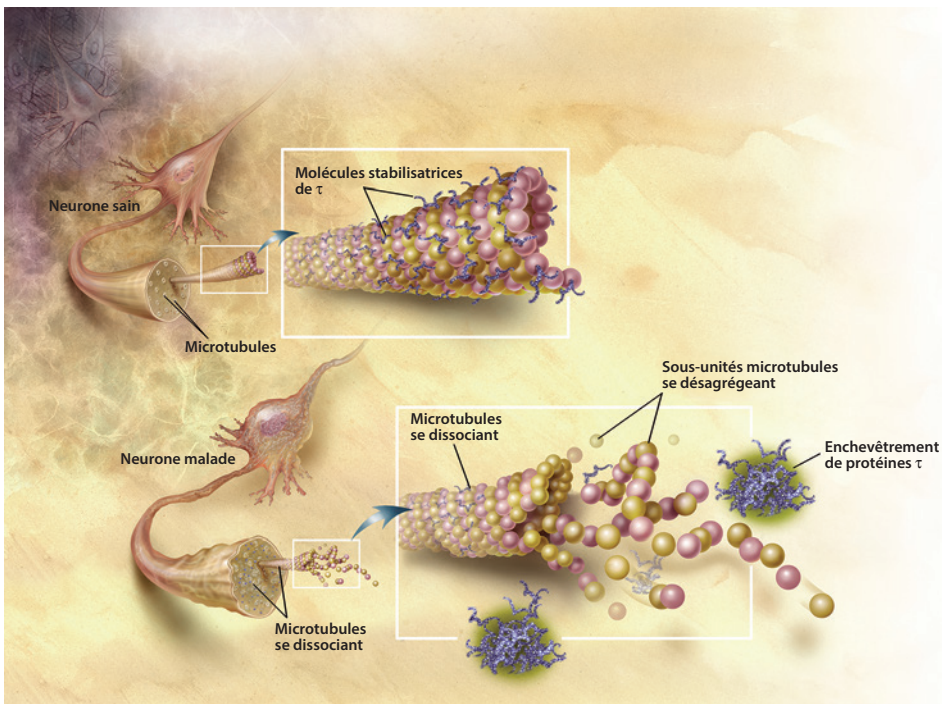
Quelles sont les cibles thérapeutiques liées à τ et sur lesquelles on pourrait agir pour empêcher son dysfonctionnement ? Des inhibiteurs de la phosphorylation de τ au sein d'un neurone ont été essayés. D'autres molécules, en cours d'analyse, jouent sur

Figure 14

Pathologie liée à la protéine τ : les protéines τ s'agrègent et perdent leur liaison avec les microtubules, qui se dissocient alors et ne peuvent plus assurer l'ossature du système nerveux.

Source : ADEAR (Alzheimer's Disease Education and Referral Center, National Institute on Aging).

14. Microtubules : ce sont des fibres constitutives du cytosquelette des cellules.



la glycosylation et le clivage de τ , qui pourraient avoir lieu à l'intérieur de la cellule. On essaie par ailleurs de voir si des stabilisateurs chimiques de microtubules (ce sont souvent des anticancéreux) pourraient compenser la dysfonction des protéines τ . Certains sont actuellement en cours de test.

On étudie également la possibilité de lutter contre la propagation de la pathologie τ : une protéine τ anormalement conformée/agrégée peut sortir d'une cellule et contaminer la cellule voisine. Ces bloqueurs de propagation sont

prometteurs et déjà en phase clinique : un anticorps contre la protéine τ , ainsi que deux vaccins sont dans les phases I de développement clinique.

On a découvert de très bons inhibiteurs de la phosphorylation de τ , tels que les inhibiteurs de GSK3 β . Ils bloquent complètement la phosphorylation et l'agrégation de τ , mais GSK3 β est indispensable pour d'autres fonctions dans l'organisme, et leur utilisation a des effets périphériques adverses non tolérés ; leur développement clinique n'est donc pas poursuivi.

Vers de nouvelles cibles thérapeutiques pour la maladie d'Alzheimer ?

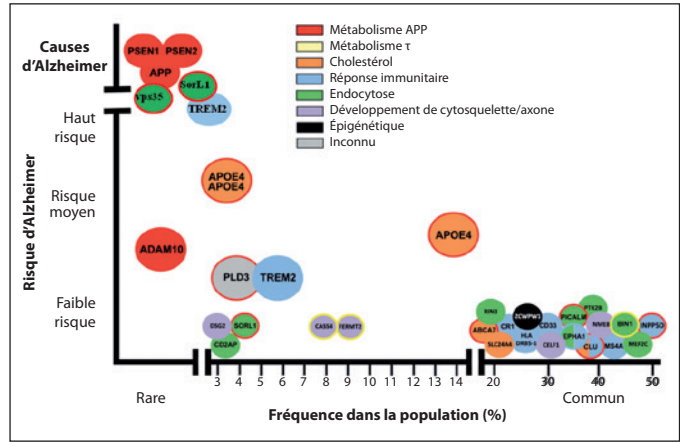
Les études de compréhension des origines génétiques de la maladie d'Alzheimer soulèvent beaucoup d'espoirs et sont susceptibles de fournir de nombreuses nouvelles cibles thérapeutiques.

Un réseau international sur l'étude génétique de la maladie d'Alzheimer¹⁵ a été constitué ; il a rassemblé plus de 50 000 cas d'Alzheimer et 40 000 contrôles. De nombreuses équipes de par le monde se sont associées pour entreprendre une étude complète de la génétique humaine par rapport à Alzheimer. Sur la **Figure 15** se trouve un diagramme des différentes formes, mutations et polymorphismes mis en évidence dans différents gènes. On retrouve les mutations autour de l'APP (codé en rouge sur la figure), mais on observe que certaines voies

15. Ce réseau est coordonné par Philippe Amouyel et Jean-Charles Lambert, chercheurs à l'Institut Pasteur de Lille.

Figure 15

Apport de la génétique humaine pour la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles dans la maladie d'Alzheimer.



métaboliques reviennent de façon constante, sont affectées par plusieurs gènes dans différents cas, ce qui accroît le risque de développer la maladie. Cela souligne le rôle critique de ces voies dans le développement de la pathologie.

On peut citer l'immunité innée et la phagocytose. Faudrait-il stimuler la phagocytose dans le cerveau des patients Alzheimer ? On trouve aussi des voies de signalisation de τ où plusieurs gènes viennent d'apparaître comme potentiels facteurs de risques. Les laboratoires de recherche doivent maintenant comprendre et décrire ces voies métaboliques pour pouvoir déterminer quelles sont les cibles thérapeutiques les plus appropriées.

Tous ces résultats n'expliquent encore que 30 % de l'héritabilité de la maladie d'Alzheimer, et bien d'autres gènes et facteurs de risques restent à découvrir. Les nouvelles données de séquençage du génome qui s'appliquent à l'identification des variantes rares fourniront de nouvelles cibles dans l'avenir.

Parmi toutes ces approches thérapeutiques potentielles, il faut identifier lesquelles seront à privilégier, pour quels stades de la maladie. Sur la **Figure 16**, on voit qu'il se peut que, bien avant le stade de la démence (donc dans les

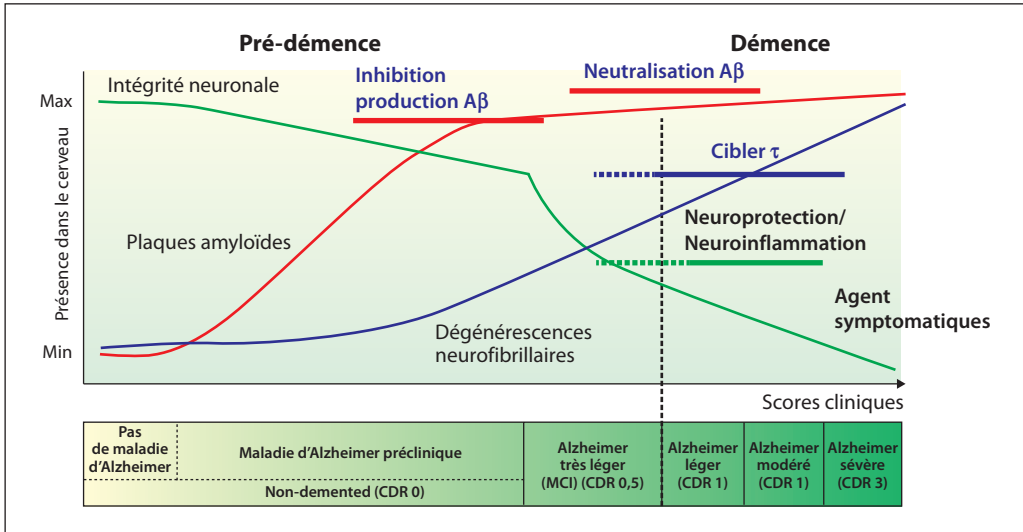


Figure 16

Des traitements différents pour des stades différents de la maladie.

Source : *Nature*, **461** : 916 ; *Science*, **326** : 386 (2009).

phases relativement précoces), on ait besoin de produits inhibiteurs de la production d'Aβ. À un stade plus avancé, il faudrait neutraliser l'Aβ puis, plus tard encore, cibler τ et les mécanismes plus généraux de neuroprotection, neuroinflammation des agents symptomatiques.

Les études cliniques doivent utiliser les techniques de biomarqueurs qui apparaissent comme indispensables pour identifier les patients de façon pertinente en fonction du stade considéré. Ce n'est pas seulement la clinique, ou pas uniquement la mesure des symptômes, qu'il y a lieu d'affiner, mais aussi nos critères de diagnostic des patients, et il s'agit surtout de développer des mesures objectives simples de la progression de la maladie, comme la connectivité fonctionnelle entre les régions du cerveau, qui est vraiment affectée dans la maladie d'Alzheimer (voir le **Chapitre de B. Mazoyer** dans *Chimie et cerveau*).