

RECHERCHE DÉMENCE



FONDATION SYNOPSIS SUISSE

Pourquoi la recherche sur la maladie d'Alzheimer s'est-elle mise à tousoter ?

Prof. em. Dr. Denis Monard

On estime à près de 50 millions le nombre de personnes actuellement atteintes de la maladie d'Alzheimer dans le monde. Et il devrait encore doubler d'ici 2050 (1). Ces chiffres incitent les scientifiques du monde entier à chercher à mieux comprendre les mécanismes qui conduisent à cette maladie et à mettre au point des médicaments et des thérapies efficaces. Jusqu'à présent, leurs efforts n'ont malheureusement pas été couronnés de succès tangibles. En 2021, la substance active aducanumab du fabricant Biogen a certes été autorisée aux États-Unis pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Une autorisation très controversée, car ce médicament dont la prise entraîne de gros risques n'a produit qu'un effet limité sur un nombre restreint de patients. Le fabricant a cessé de commercialiser l'aducanumab en avril 2022. En Europe et en Suisse, le médicament n'a jamais été autorisé.

Les nombreuses découvertes effectuées depuis lors n'ont pas encore permis de développer un médicament capable de stopper l'évolution de la maladie, ni d'améliorer de façon significative les symptômes cliniques.

La problématique

Alois Alzheimer fut le premier à considérer cette démence avec le regard du chercheur. Il a scrupuleusement observé les symptômes de sa patiente Auguste Deter et au décès de celle-ci, il a coloré des sections du cerveau malade dans le but de trouver des indices révélant les origines de la maladie. Les résultats histologiques qu'il publia en 1906 ont révélé la présence de deux types d'agrégats de protéines : les « plaques » et les « tangles neurofibrillaires » (Illustration 1). Ils ont conditionné la recherche sur la maladie depuis lors.

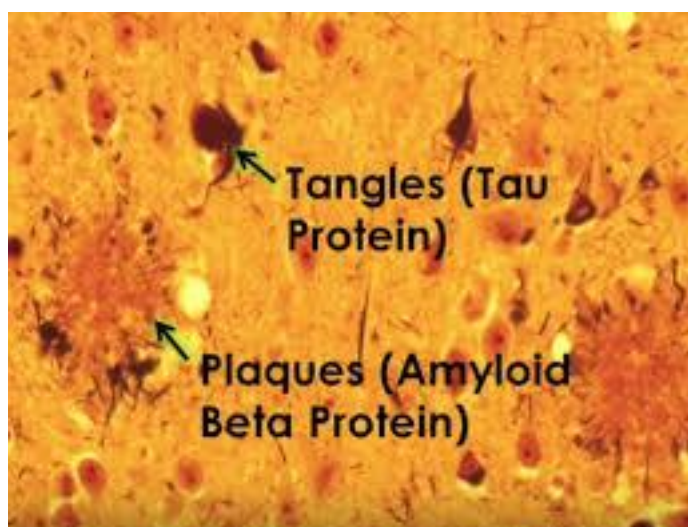


Illustration 1 : Histologie de „plaques“ et de „tangles“
Source: www.healthhub.brighamandwomens.org



Pendant des décennies, les chercheurs se sont donc investis pour mieux comprendre la maladie afin de pouvoir développer des médicaments efficaces, malheureusement sans obtenir des résultats déterminants pour un traitement clinique. Certes de nombreuses connaissances ont été accumulées mais sans qu'elles conduisent au développement de médicaments efficaces. Par exemple, entre 2002 et 2012, 413 études cliniques ont été effectuées pour évaluer l'efficacité de divers médicaments : une seule a donné des résultats laissant un brin d'espoir. En d'autres termes, 99,6% de ces études cliniques se sont soldées par un échec (1).

Comment expliquer cette situation ? Pourquoi les efforts de centaines de chercheurs n'ont-ils pas porté de fruits ? Les scientifiques ont-ils suivis de fausses pistes ou les hypothèses de travail étaient-elles erronées ?

La génétique comme soutien de l'hypothèse « amyloïde »

Depuis une trentaine d'année, les scientifiques basent leurs travaux sur l'hypothèse « amyloïde » qui assume que les agrégats cérébraux décrits ci-dessus sont responsables des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Ces agrégats sont composés de fragments peptidiques produits par le clivage de grandes protéines précurseurs. L'Amyloid Precursor Protein (APP) est l'une de ces protéines précurseurs. Elle est intégrée dans la membrane cellulaire et sa fonction biologique n'a jusqu'ici pas encore été élucidée. Le clivage de l'APP est causé par des enzymes nommés sécrétases. En situation normale, les divers fragments peptidiques produits sont éliminés naturellement. En situation pathologique, le clivage d'APP produit un fragment insoluble appelé **Beta-Amyloïde**. L'agglomération de plusieurs de ces fragments insolubles conduit à la formation des « plaques » entre les cellules (Illustration 2).

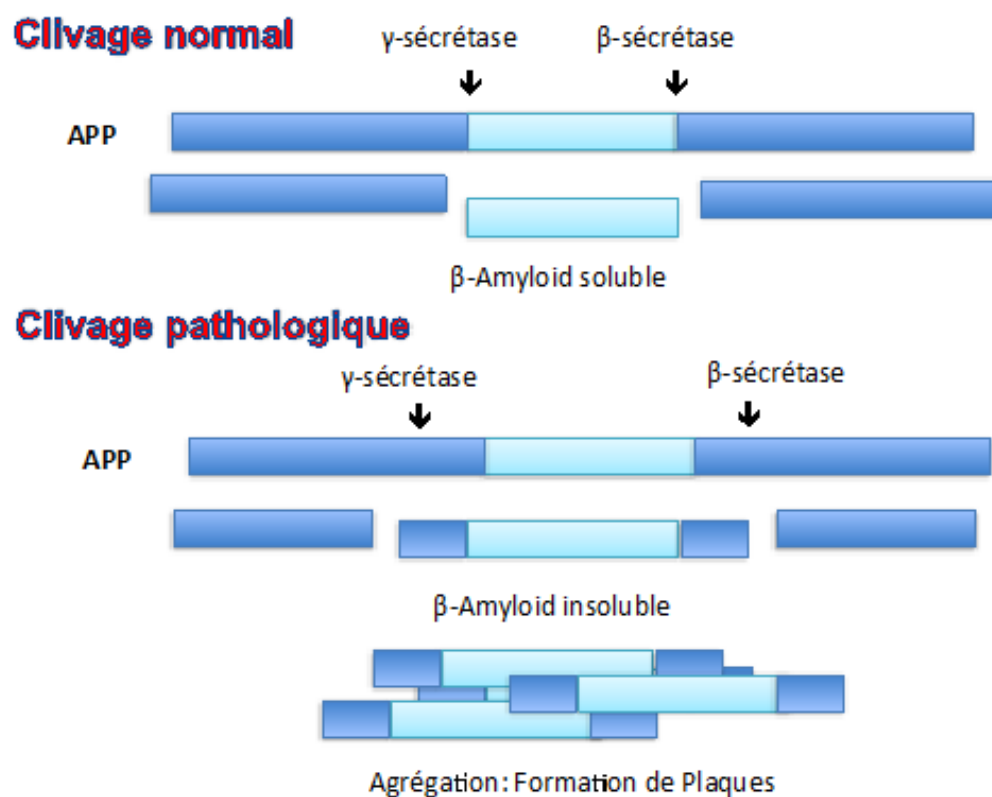


Illustration 2 : Le clivage (flèche) pathologique d'APP entraîne la formation de « plaques »



Selon le même principe, des fragments de la protéine « Tau », qui soutient la morphologie des fibres nerveuses, s'agglomèrent en « tangles neurofibrillaires », cette fois à l'intérieur des cellules nerveuses (Illustration 1). Les « plaques » et les « tangles » sont-ils cause de toxicité cause de la maladie, ou jouent-ils aussi un rôle dans les mécanismes de défense ? Ces différentes perspectives sont âprement discutées de nos jours.

Il y a deux formes de la maladie d'Alzheimer :

1. La forme précoce appelée « familiale » pour « Familial Alzheimer Disease (FAD) », est héréditaire et se déclare chez des personnes plus jeunes que 60 ans.
2. La forme « sporadique », qui se déclare chez des personnes âgées de plus de 60-65-ans, représente 95% des cas répertoriés.

Des mutations ont été identifiées dans l'ADN de patients atteints de la forme héréditaire. Certaines de ces mutations se trouvent dans le gène qui code pour la protéine précurseur APP et engendre un clivage anormal. D'autres sont localisées dans les gènes qui codent pour les sécrétases et en modifient l'activité enzymatique. Chacune de ces mutations peut causer une augmentation de la production du peptide Beta-Amyloïde, donc promouvoir la formation des agrégats pathologiques (Illustration 2).

Ces résultats ont été obtenus à l'aide des méthodes les plus modernes de biologie cellulaire et moléculaire. L'analyse de souris transgéniques dotées des gènes avec les mutations décrites ci-dessus a été nécessaire pour démontrer que ces altérations conduisent à la formation de « plaques » in vivo. Dans certains cas, selon la quantité de Beta-Amyloïde produite, l'apparition de « plaques » a déjà pu être détectée après 4 mois. Ces souris sont déficientes dans certains tests évaluant leurs facultés cognitives. Bien que ces études fussent basées sur la génétique de la forme « familiale » de la maladie, elles ont été considérées comme une première validation de l'hypothèse « amyloïde » qui postule un lien, voir une causalité, entre la densité de « plaques » et l'apparition des symptômes.

Par conséquent, pendant les 20-30 dernières années la recherche sur la maladie d'Alzheimer s'est focalisée sur les questions suivantes :

- a) Comment peut-on contrôler l'activité des sécrétases afin de réduire la formation de peptide Beta-Amyloïde insoluble ?
- b) Est-il possible d'inhiber l'agglomération des peptides Beta-Amyloïde ?
- c) Est-il possible de promouvoir la dégradation des « plaques » ?
- d) Est-il possible de rétablir les facultés cognitives déficientes ?

Les chercheurs ont obtenu des résultats encourageants qui ont conduit au développement de substances prometteuses. Malheureusement les études cliniques n'ont jusqu'ici pas pu démontrer l'efficacité de ces substances. Cette situation signifie vraisemblablement que l'hypothèse « amyloïde » n'est pas suffisante pour expliquer totalement les origines du développement de la maladie. Cependant certains chercheurs sont toujours d'avis que les « plaques » jouent un rôle crucial dans l'origine, l'apparition et l'évolution de la maladie d'Alzheimer (2).

Les points faibles de l'hypothèse « amyloïde »

Aucune mutation dans la séquence des gènes codant pour la protéine précurseur APP ou les sécrétases n'a été détectée chez les patients qui souffrent de la forme



« sporadique » de la maladie, et ce bien que la présence des « plaques » soit évidente. Il est par conséquent justifié de se poser la question de savoir si les « plaques » représentent une cause primaire de la maladie ou plutôt un phénomène secondaire résultant d'une cascade de mécanismes qui seraient, eux, à l'origine de la pathologie. Cette possibilité est soutenue par le fait que la présence de « plaques » est significative dans le cerveau de près d'un tiers des aînés normaux dont les performances cognitives sont très peu ou pas du tout diminuées. Cela veut donc dire qu'il est possible d'avoir des « plaques » dans son cerveau sans souffrir de démence. En d'autres termes, les agrégats de Beta-Amyloïde ne suffisent pas à eux seuls pour causer la maladie (3).

Cette situation a pu être confirmée grâce à un modèle murin particulier : les performances cognitives ne sont pratiquement pas diminuées chez des souris qui produisent du peptide Beta-Amyloïde en grande quantité, et par conséquent une grande quantité de « plaques ». Il existe aussi des souches de souris avec des « plaques » et une diminution des performances cognitives.

Des chercheurs ont développé des anticorps contre le peptide Beta-Amyloïde ou d'autres moyens pour promouvoir l'élimination des « plaques ». Ces moyens ont permis de restaurer les performances cognitives chez d'autres souches de souris chez lesquelles la présence de « plaques » est associée à des déficits du comportement. Chez l'humain, ces traitements n'ont cependant pas amélioré les performances cognitives ou freiné l'évolution de la maladie, bien que la densité des « plaques » ait été fortement diminuée (4). Ainsi, la réduction des « plaques » ne suffit pas pour une amélioration ou une guérison. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent à certains que la formation des « plaques » joue plutôt un rôle secondaire que primaire à l'origine de la maladie.

Et la suite ?

Aujourd'hui, l'état de la recherche sur la maladie d'Alzheimer rappelle la situation de celle sur le cancer il y a 40-50 ans. A cette époque, on pensait que la compréhension et le contrôle des mécanismes qui conduisent à une prolifération anormale des cellules permettraient d'expliquer toutes les formes de cancer. Aujourd'hui, grâce à l'engagement inlassable de milliers de chercheurs, on sait que les causes de ces maladies sont multiples et mobilisent différents mécanismes. Des gènes et des altérations de protéines différents sont impliqués selon le type de cancer.

Actuellement, la recherche sur la maladie d'Alzheimer doit faire face à un défi similaire : certains chercheurs pensent qu'il existe assez d'arguments pour remettre en question, voir abandonner l'hypothèse « amyloïde ». Ils sont d'avis que les causes de la maladie sont multifactorielles et très complexes. Ils sont convaincus de la nécessité d'élargir la recherche à plusieurs autres domaines.

Par conséquent, il leur semble nécessaire de reconsidérer l'impact de la formation des « plaques » et des « tangles neurofibrillaires » et de s'engager dans des voies totalement nouvelles pour répondre, en autres, aux questions suivantes (3) :

- a. Existe-t-il une détérioration des circuits neuronaux qui conduit à la mort des cellules nerveuses ?
- b. Une activité réduite ou fortement augmentée de certaines synapses (les points de contact qui permettent une stimulation réciproque des neurones) est-elle une cause primaire ?
- c. Certains neurones sont-ils spécialement sensibles et enclins à subir une mort cellulaire ?



- d. Une altération de la circulation sanguine du cerveau peut-elle jouer un rôle dans la mort des neurones ?
- e. Dans quelle mesure les réactions inflammatoires au niveau du cerveau sont-elles impliquées ?
- f. Dans quelle mesure les mécanismes impliqués sont-ils dépendants de l'âge ?
- g. Existe-t-il certains gènes qui contribuent à une prédisposition à la maladie d'Alzheimer ?

La liste de ces questions n'est pas exhaustive. Leur répondre nécessite d'élargir la palette des projets de recherche à d'autres domaines. On ne peut plus se focaliser sur une seule hypothèse de travail. Voici quelques exemples d'approches qui sont actuellement poursuivies par différents groupes de chercheurs :

1. Altérations des systèmes de transport dans le métabolisme des lipides :

L'analyse génomique d'un grand groupe de patients de la maladie d'Alzheimer « sporadique » a permis d'identifier le gène codant pour une variante de l'apolipoprotéine E (ApoE) comme facteur de risque. Les apolipoprotéines servent entre autres à assurer le transport des graisses et du cholestérol entre le sang et les neurones. La variante identifiée entraîne une diminution de l'incorporation du cholestérol dans l'hippocampe, une structure cérébrale qui joue un rôle déterminant dans l'acquisition et le maintien de la mémoire. Le cholestérol est un composant important de la membrane des neurones. Des études en cours cherchent à établir dans quelle mesure cette diminution de l'apport de cholestérol affecte la survie des neurones.

2. Support énergétique des neurones :

Les mitochondries sont des organites du cytoplasme qui sont responsables pour la production d'énergie dans les cellules. Elles jouent un rôle important pour les neurones qui consomment particulièrement beaucoup d'énergie. Une quantité anormale de mutations, de délétions et de ruptures a été décelée dans le DNA des mitochondries des patients de la maladie d'Alzheimer. Il reste à démontrer dans quelle mesure ces altérations influencent le bilan énergétique des neurones et contribuent à leur mort cellulaire.

3. Réactions inflammatoires dans le cerveau :

Des études récentes indiquent une corrélation entre la maladie d'Alzheimer et les états d'inflammation dans le cerveau. Ces dernières années, la présence de peptides impliqués dans les réactions inflammatoires a été décelée dans le cerveau. Ces résultats complètent la présence accrue de microglies « suractivées » dans le cerveau des patients Alzheimer, un phénomène connu depuis longtemps. Ces microglies jouent un rôle crucial dans les réactions immunitaires au niveau du cerveau. Jusqu'ici on pensait que les agrégats étaient responsables d'une augmentation du nombre et de l'activité des microglies. Les derniers résultats indiquent que ces microglies ne sont pas un effet collatéral mais plutôt une cause de la formation des agrégats. En fait, des mutations dans des gènes qui affectent la fonction des microglies ont été identifiées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (5). De plus, il a aussi été démontré très récemment que les réactions immunitaires provoquées par les microglies causent une perte de synapses (6). Ces résultats corroborent des études menées chez les souris indiquant qu'une activation anormale du système immunitaire cause la formation de plaques d'amyloïde et de tangles neurofibrillaires et conduit à une diminution des performances cognitives (7). Comme les réactions inflammatoires stimulent l'activité du système immunitaire, l'ensemble de ces résultats suggère que des mécanismes



inflammatoires pourraient être à l'origine de la maladie d'Alzheimer.

4. **Mort des neurones :**

da anni si ipotizza che la morte delle cellule nervose non svolga un ruolo chiave solo in relazione all'Alzheimer, ma anche a tutte le patologie neurodegenerative. Non è tuttavia ancora chiaro se la morte cellulare sia una conseguenza di processi metabolici anomali. Le cellule nervose sono particolarmente sensibili. Anche durante lo sviluppo del cervello, le cellule nervose non sufficientemente attivate muoiono. Tali processi si possono manifestare anche in età avanzata, soprattutto se l'attività cerebrale non è più stimolata in maniera ottimale. D'altro canto, anche le cellule nervose eccessivamente stimolate possono morire. Può ad esempio accadere che una concentrazione troppo elevata di glutammato, uno dei neurotrasmettitori che stimolano l'attività elettrica dei neuroni, possa causare la morte delle cellule nervose. Come queste anomalie tossiche si verificano, non è tutt'ora chiaro. Le cellule nervose reagiscono con forte sensibilità anche ai processi ossidativi. Vi sono indicazioni del fatto che sopportano l'iperossidazione delle loro proteine peggio di altri tipi di cellule. Anche il contributo di questi processi all'origine della morte cellulare è oggetto della ricerca. Oltre alle cellule nervose, esistono anche diversi altri tipi di cellule cerebrali (oligodendrociti e astrociti), che supportano la funzione delle prime. In quale misura i disturbi del loro metabolismo possa contribuire alla morte delle cellule nervose è un campo della ricerca che oggi sta diventando sempre più importante.

5. **L'irrigation sanguine du cerveau :**

Le fonctionnement normal des neurones exige beaucoup d'énergie. C'est pourquoi le cerveau est l'organe qui consomme le plus d'oxygène. L'irrigation normale du cerveau garantit un apport normal d'oxygène. Lorsque certains vaisseaux sanguins sont altérés une oxygénation optimale n'est plus possible, ce qui entraîne une diminution de la performance, et en conséquence la mort de certains neurones. Une telle situation entraîne une cascade de processus toxiques. Il est donc également requis d'étudier l'impact de problèmes vasculaires dans le déclenchement ou l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

De nouvelles hypothèses sont nécessaires :

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive. Elle mentionne seulement certaines directions de recherche susceptibles de procurer de nouvelles perspectives. Elle est cependant suffisante pour illustrer la complexité de la problématique : chacun des domaines cités peut à lui seul jouer un rôle prépondérant dans le déclenchement et/ou l'évolution de la maladie. Très vraisemblablement, dans bien des cas, plusieurs de ces domaines peuvent agir de concert (Illustration 3). Cela revient à dire que la définition de la maladie d'Alzheimer « sporadique » doit être rénovée. Elle ne peut plus être considérée comme une seule maladie mais comme un conglomerat de l'altération de différents mécanismes engendrés par divers facteurs de risque distincts chez chaque individu.

On admet aujourd'hui que la maladie se déclare 20 à 30 ans avant l'apparition des premiers symptômes. Les mécanismes déclencheurs ne doivent pas nécessairement agir simultanément. Ils peuvent également être décalés l'un par rapport à l'autre ou agir de façons plus ou moins complémentaires à des temps différents pendant cette longue période de latence (Illustration 3). Bien que les symptômes de la forme sporadique de la maladie n'apparaissent qu'avec l'âge, l'agenda et la constellation des différents facteurs de risque restent des inconnues.



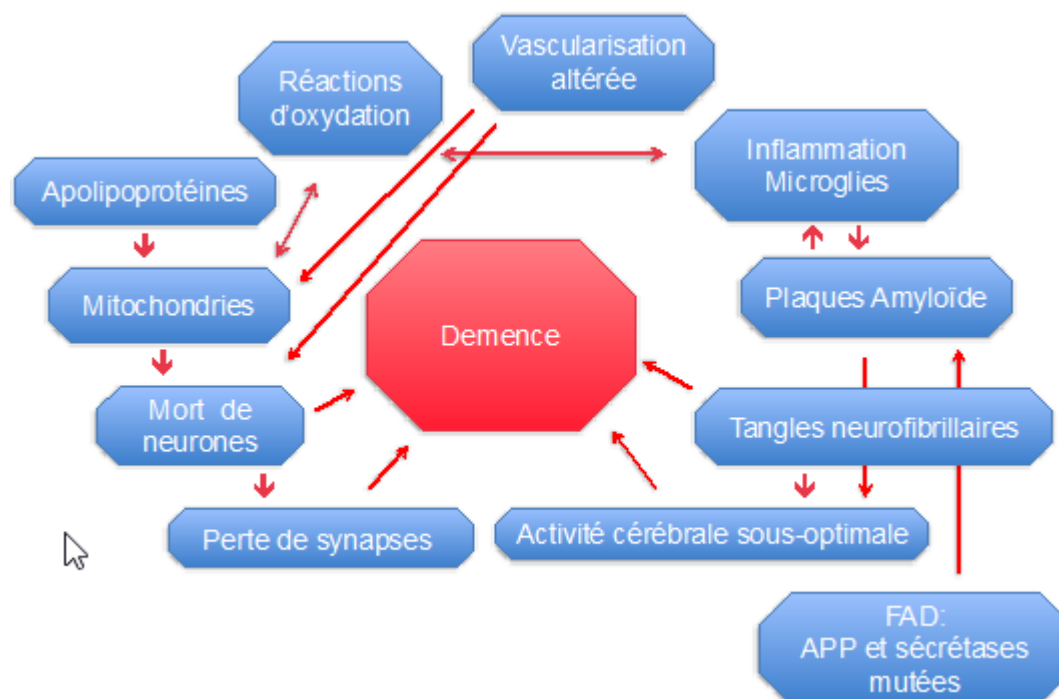


Illustration 3 : Multiplicité des facteurs pouvant contribuer à la démence

Cette complexité souligne l'urgence d'émettre et d'évaluer diverses hypothèses de recherche afin de se procurer de nouvelles bases de connaissances pour découvrir et développer de nouvelles substances plus efficaces conduisant à des traitements novateurs. Pour beaucoup de spécialistes, il est donc devenu impératif d'intensifier tant la recherche de base que les projets de recherche clinique (8, 9).

Le dépistage ouvre de nouvelles perspectives

À l'apparition des premiers symptômes, une grande partie du cerveau est déjà irrémédiablement lésée. Or, les premières modifications dans le cerveau peuvent être détectées 20 à 30 ans auparavant, sans que les patients ne remarquent la moindre déficience mentale. Mais en raison de leur coût, les procédés de diagnostic actuels comme l'analyse du liquide céphalorachidien ou l'imagerie médicale sont habituellement réservés aux patients présentant déjà les premiers signes de démence. La recherche porte donc sur des méthodes simples permettant de déceler des changements pathologiques dans le cerveau avant que les symptômes typiques de la démence ne se manifestent. Une intervention aussi précoce que possible dans le processus de développement de la maladie d'Alzheimer recèle un grand potentiel.

Lutter contre la démence par un mode de vie sain

La recherche se concentre toujours davantage sur la prévention des démences. Les chercheurs partent du principe que près de 40 % des démences sont causées par des facteurs de risque modifiables et pourraient par conséquent être évitées ou du moins retardées (10). Un mode de vie sain avec suffisamment d'activité physique, un bon sommeil et une alimentation équilibrée peut contribuer à retarder une démence, voire à l'empêcher. Des contacts sociaux, une activité intellectuelle et une bonne gestion du stress sont également des piliers importants de la prévention d'une démence.



Recherche Démence Suisse - Fondation Synapsis

- Se consacre à la recherche sur la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives
- Soutien la recherche biomédicale de base et la recherche clinique
- A jusqu'ici financé plus de 50 projets en Suisse
- A investi depuis 2005 plus de CHF 9.5 millions grâce à la générosité de donateurs privés et d'institutions convaincus de l'importance de la recherche sur la démence

www.recherche-demence.ch

Sources:

1. J. L. Cummings, T. Morstorf, K. Zhong, Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* 6, 37 (2014).
2. D. J. Selkoe, J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Molecular Medicine.* 8, 595–608 (2016).
3. K. Herrup, The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nat. Neurosci.* 18, 794–799 (2015).
4. C. Behl, Amyloid in Alzheimer's Disease: Guilty Beyond Reasonable Doubt? *Trends Pharmacol. Sci.* 38, 849–851 (2017).
5. M. Malik et al., Genetics ignite focus on microglial inflammation in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 10, 52 (2015).
6. S. Hong et al., Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science.* 352, 712–716 (2016).
7. D. Krstic et al., Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *J Neuroinflammation.* 9, 151 (2012).
8. K. S. Kosik, T. J. Sejnowski, M. E. Raichle, A. Ciechanover, D. Baltimore, A path toward understanding neurodegeneration. *Science.* 353, 872–873 (2016).
9. H. R. Olpe, C. Olpe, *Hirnwelness (Hogrefe, 2017).*
10. Gill Livingston, J. et. al., Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 396, 413–46 (2020)

