

A l'occasion de la **journée mondiale Alzheimer** le 21 septembre, une soirée scientifique grand public dédiée à cette maladie a été organisée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), délégation Auvergne Rhône Alpes, et la mairie du 6^{ème} arrondissement de Lyon, avec la présence de l'association France Alzheimer Rhône.

Après une introduction par Mme Françoise Blanc, conseillère « Santé » du 6^{ème} arrondissement, et une présentation de l'Inserm par Claudie Lemerrier, chargée de Mission auprès des associations à la délégation Inserm AuRA, l'association France Alzheimer Rhône, a présenté ses missions et les aides qu'elle pouvait apporter aux adhérents de l'association (malades et aidants). Le rôle des aidants a particulièrement été mis en avant car ils occupent une place majeure, lourde à tenir, dans l'accompagnement de l'un de leur proche. Aide psychologique, espace de discussions et de répit, orientation dans le labyrinthe administratif et social pour accompagner leur proche et autres ressources ont été présentées et discutées.

Puis une intervention scientifique grand public sur l'historique scientifique et médical et sur les recherches en cours sur la maladie d'Alzheimer a suivi.

Les Recherches sur la maladie d'Alzheimer

par **Marie d'Orange**, docteur en sciences, chercheuse post-doctorante à l'Institut Cellules souches et Cerveau (SBRI), à Bron, Inserm, Université Lyon 1



Les chiffres de la maladie

En 2018*, une étude a estimé à 1,2 millions de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, soit quasiment l'équivalent des villes de Lyon et Marseille réunies (**Alzheimer Europe – Dementia in Europe Yearbook 2019*). Les projections pour 2050 indiquent un fort accroissement de la maladie avec 2,2 millions de personnes atteintes d'Alzheimer. Il s'agit donc d'un problème de santé publique majeur.

La maladie d'Alzheimer touche principalement les personnes âgées, 1 sur 20 à partir de 65 ans pour aller à 1 sur 5 à partir de 85 ans. On constate que les femmes sont davantage touchées par la maladie que les hommes.

Depuis plus de 15 ans, les efforts nationaux et européens ont été considérables (plan Alzheimer, plan maladies neurodégénératives, programme européen) et un tissu d'associations et de Fondations dédiées

à la maladie a vu le jour. A ce jour cependant, il n'existe pas de traitement pour la maladie d'Alzheimer, les efforts massifs et collaboratifs en recherche doivent être poursuivis. Un des freins pour comprendre et traiter la maladie réside dans la grande complexité de la maladie

Historique de la maladie d'Alzheimer

La maladie a été décrite en 1906 par le médecin neurologue et psychiatre allemand Alois Alzheimer qui a suivi une patiente atteinte de démence à partir de 1901. Les symptômes présentés par la femme relativement jeune (51 ans) consistaient en des pertes de mémoire, des troubles du langage et des troubles psychologiques. Au décès de sa patiente, le médecin peut analyser son cerveau qui montre des anomalies, connues désormais sous le nom de plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires.

Les lésions anatomiques du cerveau dans la maladie d'Alzheimer

- * Les **dégénérescences neurofibrillaires** sont dues à **une accumulation anormale de la protéine TAU phosphorylée** dans les neurones, ce qui va engendrer la mort des neurones.
- * Les **plaques amyloïdes**, aussi appelées plaques séniles, consistent en un **dépôt de peptide β amyloïde** qui se forment au cours des années dans le cerveau.
- * Il est aussi observé une **atrophie de l'hippocampe, une zone du cerveau impliquée dans la mémoire**. Ces processus sont très lents et il faut une dizaine d'années avant de percevoir les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Une maladie complexe

Une des difficultés concernant la maladie d'Alzheimer réside dans l'évolution très lente de la maladie (sur 15 à 25 ans), sans déficit cognitif à ses débuts alors que l'accumulation de TAU et du peptide β amyloïde se met en place. Les pertes de mémoire et la démence apparaissent tardivement.

C'est aussi un diagnostic par défaut tant qu'il n'y a pas de confirmation histologique (examen du cerveau). Les pertes de mémoire peuvent être associées à d'autres maladies et la diversité clinique est très grande. Enfin, c'est une maladie multi-factorielle, influencée par un grand nombre de déterminants tels que l'âge, l'environnement, l'activité physique ou intellectuelle, la génétique, les agents pathogènes ou encore la réserve cognitive (ou la plasticité cérébrale) qui permettrait au cerveau de faire face aux lésions cérébrales.

Les différents axes de recherche

Ils sont multiples et s'orientent dans 3 directions principales :

- * Etablir un diagnostic précis et précoce : Identifier des marqueurs précoces de la maladie afin d'**orienter le diagnostic et la thérapie**
- * Traiter les symptômes : **Ralentir le déclin cognitif** et trouver des thérapies
- * Comprendre la maladie : **Identifier les mécanismes de la maladie** permettra de faire de la **prévention**

Les Avancées

Depuis les années 90, la maladie a été divisée en **différents stades**, selon des critères anatomo-pathologiques du cerveau (Stades de Braak, 1991) ou selon les degrés de dépôts du peptide β amyloïde (Stade de Tal, 2002).

Les **progrès importants en imagerie** (IRM et TEP) ont permis d'analyser de manière **non-invasive** le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, la **tomographie par émission de positons (TEP)** a permis la visualisation du peptide β amyloïde. L'absence de peptide β amyloïde permet d'exclure un diagnostic de maladie d'Alzheimer. En revanche, sa présence ne confirme pas forcément un diagnostic d'Alzheimer car il est aussi présent chez des sujets sains qui ne développeront jamais la maladie.

Néanmoins, le peptide β amyloïde est l'un des marqueurs les plus utilisés et il faut qu'il soit détecté avant d'inclure un patient dans un essai clinique.

En ce qui concerne la TEP pour la protéine TAU, sa détection est plus prédictive du déclin cognitif mais sa présence est aussi associée à d'autres maladies que la maladie d'Alzheimer.

L'IRM cérébral permet de visualiser l'étendue de la mort neuronale mais aussi de visualiser d'autres pathologies, il s'agit donc d'un outil de diagnostic différentiel. Enfin la TEP permet de visualiser la consommation cérébrale de glucose et reflète soit une bonne activité neuronale ou au contraire un mauvais fonctionnement du entre autre à la mort de neurones, cet outil d'imagerie permet un suivi de la progression de la maladie.

Les outils d'imagerie sont très coûteux, peu disponibles et souvent tardifs. Malgré les progrès en imagerie, il est donc nécessaire de développer d'autres méthodes qui permettront un meilleur diagnostic, le plus précocement possible.

Recherche de marqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer

L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) permet de déterminer la présence et la quantité de la protéine Tau et de peptide β -amyloïde dans ce fluide baignant le cerveau, la moelle épinière et au contact des méninges.

Des études montrent une diminution du peptide β -amyloïde, notamment la forme pathologique coupée en position 42, dans le LCR, et cette diminution de β -amyloïde 42 peut être détecté AVANT que les symptômes de la maladie n'apparaissent.

Quant à la protéine Tau phosphorylée, sa quantité dans le LCR par rapport à la protéine Tau totale donne une idée de son agrégation dans le cerveau.

Si ces résultats sont utiles, le prélèvement du LCR par ponction lombaire reste un acte médical avec sa part de risque. Aussi, des études s'orientent vers la recherche de marqueurs précoces de la maladie d'Alzheimer à partir d'échantillons plus faciles d'accès, tel que les prélèvements sanguins. A terme, ces essais simples et routiniers permettraient de détecter plus tôt la maladie et d'agir pour tenter de ralentir sa progression.

Les pistes de recherche sur les traitements

* **Empêcher l'accumulation du peptide β amyloïde** : selon une hypothèse de la cascade amyloïde formulée en 1992, l'accumulation du peptide β amyloïde sera à l'origine d'une cascade entraînant la pathologie liée à la protéine Tau, la mort neuronale puis le déclin cognitif. Pour tenter d'empêcher la mise en route de cette cascade, des essais cliniques d'immunothérapie passive ont été menés en injectant aux patients des anticorps anti- β amyloïde. Malheureusement, ces essais ont été peu concluant car, si la plaque amyloïde régresse, le déclin cognitif se poursuit. De nouveaux essais sont en cours, avec des premiers résultats un peu plus prometteurs au niveau cognitif (molécule Lecanemab, 28 sept 2022).

* **Contre l'agrégation de Tau** : La protéine Tau normale est associée au cytosquelette des cellules neuronales où elle joue un rôle dans le maintien de l'architecture de la cellule. Lorsque la protéine Tau est anormalement phosphorylée (dans la maladie d'Alzheimer et dans d'autres pathologies appelées globalement Tauopathies), la protéine se détache du cytosquelette pour former des dégénérescences neurofibrillaires, qui correspondent au dernier stade d'agrégation de TAU (gros agrégats). Le neurone se désorganise puis il va mourir. Les recherches récentes indiquent que ce sont de petits agrégats solubles de Tau qui seraient la forme principale de toxicité en affaiblissant les connexions entre les neurones et en se propageant d'un neurone à l'autre, contribuant à l'expansion de la maladie dans le cerveau. Pour contre les effets toxiques de Tau, différentes stratégies sont à l'étude. Elles visent à capturer les agrégats de Tau par immunothérapie afin d'empêcher leur propagation. D'autres études cherchent à diminuer la phosphorylation de Tau afin de préserver le cytosquelette du neurone et d'empêcher la formation d'agrégats de Tau phosphorylé.

* **Contrôler la neuro-inflammation du cerveau** : Les neurones sont entourés de différentes cellules, appelées collectivement cellules gliales (microglies, astrocytes, oligodendrocytes, ...) et qui ont un rôle nourricier, de protection et de défense des neurones. Parmi ces cellules gliales, les microglies correspondent aux macrophages résidents du système nerveux central, elles ont un rôle d'éboueur (nettoyage des débris cellulaires au voisinage des neurones par exemple) et un rôle immunitaire, ce sont des acteurs majeurs de l'inflammation dans le cerveau. La neuro-inflammation est devenu le 3^{ème} élément clé (à côté de Tau et du peptide β amyloïde) à prendre en compte dans la maladie d'Alzheimer car l'activation prolongée des cellules immunitaires pourraient contribuer à la mort des neurones. Plusieurs molécules **candidat-médicament** ciblant la neuroinflammation sont à l'étude actuellement.

Enfin, les astrocytes présent autour des neurones exercent normalement un rôle nourricier et détoxifiant des neurones, à l'aide notamment d'une protéine appelée apolipoprotéine E qui permet la collecte des déchets lipidiques entourant le neurone, ce dernier étant incapable d'assurer cette tâche de nettoyage. Or les individus possédant la **forme 4 de l'apolipoprotéine E (APOE4)** ont une **susceptibilité génétique beaucoup plus importante** de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, APO4 fonctionne trop efficacement et entraîne l'accumulation de lipides toxiques pour les neurones.

* **Vers une approche globale de prévention pour améliorer les fonctions cognitives** : L'étude finlandaise « FINGER » en 2022 portant sur 1260 personnes âgées de 60 à 77 ans a montré qu'un **changement de mode de vie** pouvait améliorer de 25% les fonctions cognitives de personnes à risque pour la maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées. Le changement de mode de vie incluait une alimentation équilibrée, de l'activité physique, des activités intellectuelles et sociales ainsi que la gestion des risques vasculaires et métaboliques chez les personnes à risque. Les effets de ce changement de mode de vie étaient positifs même chez les personnes avec des prédispositions génétiques pour la maladie d'Alzheimer. Un programme intensif centré sur les **risques modifiables** permettrait donc de **réduire le déclin cognitif** chez les personnes à risque de démence.

L'apport d'autres disciplines pour la maladie d'Alzheimer : approches régénératives

Contrairement à ce qui était connu jusqu'à peu, une **neurogénèse adulte**, c'est-à-dire la formation de nouveaux neurones, a été observée au niveau de l'**hippocampe**, une région du cerveau importante pour la mémoire. Une déficience au niveau de cette neurogénèse pourrait être impliquée dans la maladie d'Alzheimer. Dans un modèle de souris, la stimulation de la neurogénèse adulte permettait de réduire les déclin cognitifs et cette approche régénérative aboutirait au remplacement de certains neurones perdus.

Une autre approche régénérative consisterait à **reprogrammer les cellules gliales** (qui entourent les neurones) **en neurones**. Cette approche a été tentée dans le contexte de l'épilepsie à l'Institut Cellules souches et Cerveau à Bron. De nouveaux neurones ont ainsi pu être générés à partir de cellules gliales dans l'hippocampe de souris épileptiques, neurones qui se sont intégrés dans le réseau des autres neurones et qui ont permis une baisse des crises épileptiques (Lentini, 2021, Cell Stem Cell). Cette **reprogrammation cellulaire est actuellement à l'étude dans le contexte de la maladie d'Alzheimer et des tauopathies** de façon plus générale afin de déterminer si cette approche peut réduire les déficits de mémoire.

Rédaction : Claudie Lemerrier, chercheur Inserm, Chargée de Mission auprès des associations, délégation régionale Inserm AuRA- claudie.lemerrier@inserm.fr

Relecture : Marie d'Orange