

## ALZHEIMER

Chez le lémurien,  
des anticorps contre  
la  $\beta$ -amyloïde

Le lémurien, qui développe des troubles cérébraux et cognitifs avec l'âge, pourrait être un modèle animal de choix dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. La preuve avec une récente étude qui valide l'innocuité et l'intérêt d'un « vaccin thérapeutique » ciblant la  $\beta$ -amyloïde.

**La maladie d'Alzheimer est la cause de démence la plus fréquente dans le monde.** Malgré de nombreux essais cliniques, il n'existait fin 2022 aucun traitement modifiant réellement le pronostic de cette maladie neurodégénérative. Cependant, la physiopathologie et la physiogénèse de la maladie s'avèrent désormais assez bien connues et mettent en cause la protéine Tau et les peptides  $\beta$ -amyloïdes. Ces derniers forment le composant principal des plaques amyloïdes, retrouvées dans les neurones affectés par des maladies neurodégénératives comme Alzheimer. L'accumulation de  $\beta$ -amyloïdes marquerait le



➡ La  $\beta$ -amyloïde, ici en orange, s'accumule et forme des plaquettes chez les malades d'Alzheimer.

© National Institute on Aging/NIH

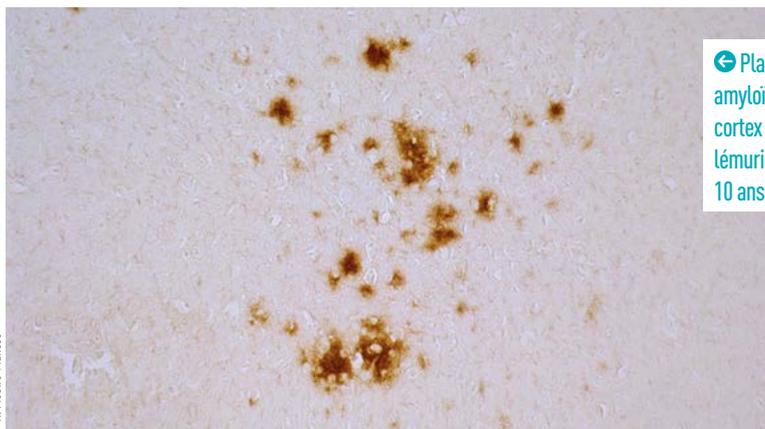
point de départ de la maladie, avec des lésions synaptiques, une perte neuronale et des troubles cognitifs. « Cette "hypothèse amyloïde" a conduit au développement d'immunothérapies, notamment des anticorps ciblant la  $\beta$ -amyloïde ou ses dérivés. Mais les essais cliniques se heurtent à des effets indésirables graves chez l'humain et aux limites des modèles animaux utilisés, le plus souvent des souris transgéniques, contextualise Nadine Mestre-Francès, responsable de l'équipe Vieillesse cérébrale et pathologies neurodégénératives à Montpellier et spécialiste des lémuriens. D'où l'intérêt de disposer de modèles animaux se rapprochant le plus possible, phylogénétiquement, de l'Homme. » C'est ici qu'intervient le microcèbe, un primate lémuriforme, plus facile d'accès que les singes, et chez qui le vieillissement entraîne des troubles cérébraux et cognitifs, similaires à un début de maladie d'Alzheimer. Ce lémurien se révèle donc un modèle inté-

ressant dans une approche de recherche translationnelle.

Afin de valider ce modèle animal et de vérifier l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin thérapeutique anti-amyloïde, l'équipe de Nadine Mestre-Francès a administré à 32 vieux lémuriens (âgés de 4 à 10 ans) quatre injections d'un dérivé de la  $\beta$ -amyloïde. Ce dernier induit chez le lémurien une sécrétion contre le peptide. Et, même si cette sécrétion est faible, l'analyse des cerveaux des lémuriens ayant reçu le produit a montré une réduction significative de la quantité de  $\beta$ -amyloïde intracellulaire, sans risque inflammatoire ou hémorragique accru. L'administration du dérivé atténue donc le dépôt de  $\beta$ -amyloïde, mais n'a pas d'effet sur la protéine Tau. Fait intéressant, les chercheurs ont observé une amélioration cognitive chez les animaux traités, probablement due à la diminution en  $\beta$ -amyloïde circulante. « Alors que de nombreux essais cliniques sont en cours et que des traitements se profilent contre la maladie d'Alzheimer, l'intérêt majeur de notre étude est de démontrer la pertinence du microcèbe, détaille Nadine Mestre-Francès. L'utilisation de lémuriens âgés permet de disposer d'un modèle animal naturel de la maladie, ce qui constitue un atout précieux pour accélérer les phases de recherche et développement de futurs candidats-médicaments. » Alexandra Foissac

**Nadine Mestre-Francès :** unité 1198 Inserm/Université de Montpellier/EPHE, Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives

📄 S. Trouche et al. *Brain Behav Immun.*, 30 décembre 2022 ; doi : 10.1016/j.bbi.2022.12.021



➡ Plaques amyloïdes dans le cortex pariétal d'un lémurien âgé de 10 ans