

Éditorial

La recherche sur la maladie d'Alzheimer : un exemple de la croissance séculaire des neurosciences

Jacques Epelbaum

> La maladie d'Alzheimer a 95 ans.

Cet âge est approximativement aussi celui des neurosciences puisque la connaissance du cerveau se limitait, avant 1900, à son anatomie globale. C'est en 1906 que le prix Nobel attribué à Golgi et à Cajal pour la description fine et précise de l'architecture des cellules nerveuses permet de dater le début de l'ère des neurosciences.

C'est donc un an plus tard, en 1907, qu'Aloïs Alzheimer décrit pour la première fois le cas d'une femme de 51 ans, Augusta D., souffrant d'une dégradation progressive de ses facultés cognitives, d'hallucinations, de confusion mentale et d'une inaptitude psychosociale. Alzheimer examine le cerveau d'Augusta D. et y détecte la présence dans le cortex d'enchevêtrements de fibrilles intracellulaires, qu'il dénomme dégénérescences neurofibrillaires (DNF), ainsi que de nombreux foyers miliaires (les fameuses plaques séniles), caractérisés par le dépôt d'une substance particulière. Ainsi, dès sa « nativité », la maladie d'Alzheimer est caractérisée sur le plan clinique par l'apparition progressive d'un syndrome démentiel et sur le plan histopathologique par la présence de lésions cérébrales caractéristiques, plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires, ces observations fournissant encore les bases actuelles des critères diagnostiques (voir l'article d'Anne-Sophie Rigaud et Françoise Forette, p. 689 de ce numéro). Mais distinguer la maladie d'Alzheimer des démences du sujet âgé reste difficile. Les premiers résultats clinico-pathologiques d'une étude multicentrique prospective des fonctions cognitives au cours du vieillissement, pilotée actuellement par le *Medical Research Council* britannique [1], montrent que les données neuropathologiques ne permettent d'expliquer la démence clinique que dans 79 % des cas, et que le diagnostic anatomo-pathologique de maladie d'Alzheimer est porté chez près de 20 % des patients sans diagnostic clinique de démence ! (voir aussi l'article de Bruno Dubois et al., p. 775 de ce numéro).

Après une longue période qu'on pourrait qualifier de « moyenâgeuse », ce n'est que dans les années 1960 que la recherche sur la maladie d'Alzheimer progresse de manière significative avec la caractérisation ultrastructurale des plaques séniles et des dégénérescences neuro-

fibrillaires. Cette recherche histopathologique débouche actuellement sur les tentatives de visualisation des plaques séniles, du vivant des patients, en imagerie cérébrale (voir l'article de Marc Dhenain et al., p. 697 de ce numéro).

Les années 1970 correspondent à la « Renaissance » et à l'âge d'or de la neurochimie puisque c'est en 1976 que sont découvertes les atteintes sélectives des systèmes cholinergiques centraux à projection diffuse, du noyau basal de Meynert vers le cortex et l'amygdale et des noyaux du septum vers l'hippocampe, puis en 1980 celle des interneurons corticaux à somatostatine. C'est à partir de ces découvertes neurochimiques qu'ont été mis sur le marché, depuis le début des années 1990, les premiers (et encore les seuls) médicaments utilisés aujourd'hui dans la maladie d'Alzheimer, les inhibiteurs de dégradation de l'acétylcholine. Mais, contrairement aux espoirs suscités par l'hypothèse causale cholinergique, les inhibiteurs d'acétylcholinestérase ne font, au mieux, que retarder l'aggravation des symptômes.

À partir des années 1980, on entre dans la période « moderne » des neurosciences structurales avec, en 1984, l'isolement biochimique du peptide β -amyloïde 1-42, constituant principal des plaques séniles, à partir des méninges d'un patient décédé de maladie d'Alzheimer, puis la confirmation de sa structure à partir du cerveau de sujets trisomiques 21 qui développent invariablement des plaques séniles dès l'âge de 30 ans et des DNF vers 40 ans (voir l'article de Frédéric Checler et al., p. 717 de ce numéro). Pratiquement en même temps, la démonstration est faite que la protéine tau, une protéine associée aux microtubules dans les neurones, est un constituant majeur des DNF, et que les protéines tau associées aux DNF sont anormalement phosphorylées (voir l'article de Luc Buée et André Delacourte, p. 727 de ce numéro).

Puis la « Révolution » moléculaire atteint les neurosciences et c'est, en 1987, la localisation chromosomique du gène codant pour le précurseur du peptide β -amyloïde (*amyloid peptide precursor*, APP) sur le chromosome 21 (rappelez-vous, les sujets trisomiques...). Quatre ans plus tard, en 1991, la première mutation ponctuelle associée à une forme familiale précoce de la maladie d'Alzheimer est

découverte sur le gène de l'APP (voir l'article de Marie-Christine Chartier-Harlin *et al.*, p. 709 de ce numéro). Enfin, en 1995, des mutations sont décrites dans deux autres gènes codant pour des protéines inconnues - baptisées plus ou moins judicieusement présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2) -, alors qu'on n'avait à l'époque aucune idée précise sur leur fonction. Aujourd'hui, plus de 100 mutations sur le gène de la préséniline 1 sont recensées dans la littérature, une vingtaine sur le gène de l'APP et moins de 10 sur celui de la PS2 (pour s'informer, voir <http://www.alzforum.org/>). Enfin, émerge le concept de « tauopathies » avec la découverte de mutations situées sur le gène codant pour des protéines tau dans des formes familiales de démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien liée au chromosome 17 (FTDP-17). À côté des mutations causales, un second facteur de risque, après l'âge, est mis en évidence : c'est la présence de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, ce qui remet en lumière les relations entre démences neuro-dégénératives et vasculaires (voir les articles de Marie-Christine Chartier-Harlin *et al.* pour la biologie et de Jean-François Dartigues *et al.* pour l'épidémiologie, p. 709 et 737 de ce numéro). Après le gène, la fonction. Là aussi, le puzzle commence à se mettre en place. En 1992, les premières données sur le métabolisme du précurseur de l'APP mettent en évidence la voie non amyloïdogénique de clivage par l' α -sécrétase et la voie amyloïdogénique qui fait intervenir deux enzymes, tout naturellement désignées β - et γ -sécrétases. De nombreuses expériences permettent de faire le lien entre APP et préséniline 1 puis celle-ci serait soit la γ -sécrétase elle-même, soit une protéine associée à celle-ci (voir l'article de Frédéric Checler *et al.*, p. 717 de ce numéro), alors que la β -sécrétase est identifiée à une famille d'aspartate sécrétases (BACE pour β -APP *cleaving enzyme*).

La plupart des mutations causales aboutissant à une surexpression de peptide β -amyloïde, c'est donc également tout naturellement que la recherche thérapeutique s'oriente vers les inhibiteurs de β - et de γ -sécrétases. Des modèles animaux deviennent disponibles grâce au développement de souris transgéniques qui surexpriment l'APP et forment des plaques, puis, l'an dernier, par croisement avec des souris exprimant les formes FTDP-17 mutées de tau, la naissance d'animaux qui développent des structures analogues aux dégénérescences neurofibrillaires.

En l'an 2000, les *start-up* - jeunes pousses biotechnologiques - montent au créneau : il est montré, sur deux souches différentes

de souris APP, que l'immunisation par le peptide β -amyloïde diminue les dépôts amyloïdes et les déficits de comportement cognitif observés chez ces animaux. Les essais de vaccination chez l'homme commencent, peut-être un peu hâtivement, dans la foulée. Ils viennent malheureusement d'être interrompus en mars dernier, en cours de phase II, car une quinzaine de sujets sur les 360 inclus en Europe et aux États-Unis ont développé une encéphalite. Celle-ci ne semble cependant pas vraiment liée aux concentrations d'anticorps circulants et les promoteurs de l'essai pensent déjà à une approche alternative par immunisation passive. D'autres pistes sont également à l'étude, comme par exemple la diminution de la protéine amyloïde sérique [2].

On voit donc que l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer récapitule celle des neurosciences en général, de l'anatomo-pathologie à la thérapeutique et à la neuro-immunologie, en passant par l'anatomie, la génétique, la biochimie structurale, la neurochimie et la pharmacologie galénique, sans oublier les sciences de la cognition et du comportement. C'est en 1970 que 500 chercheurs constituent la Société américaine des neurosciences (29 000 membres aujourd'hui), ayant jugé que la complexité de leur objet d'étude, le cerveau, nécessitait une telle approche multidisciplinaire. En 1988 naît la Société française des neurosciences, aujourd'hui forte de 2 543 membres, puis, en 1998, la Fédération européenne des sociétés de neurosciences qui tient son troisième Forum à Paris du 13 au 17 juillet 2002, rassemblant plus de 5 000 participants. En dépit des nombreux progrès accomplis, le fonctionnement du cerveau demeure l'une des plus grandes énigmes de la science et un défi pour la médecine du troisième millénaire. La croissance séculaire du cerveau humain est une réalité. Celle du nombre de chercheurs en neurosciences ne sera pas de trop pour en révéler les mystères. ♦

Progress on Alzheimer's disease research: an example of the secular growth of neurosciences



J. Epelbaum

IFR Broca-Sainte-Anne sur les affections du système nerveux central, Inserm U.549, 2ter, rue d'Alésia,

75014 Paris, France.

epelbaum@broca.inserm.fr

RÉFÉRENCES

1. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology group of the Medical research council cognitive function and ageing study (MRC CFAS). *Lancet* 2001 ; 357 : 169-75.
2. Pepys MB, herbert J, Hutchinson WL, *et al.* Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002 ; 417 : 254-9.