

Alzheimer:

Chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, le système immunitaire du cerveau s'est retourné contre les neurones qu'il est censé protéger. Des chercheurs genevois montrent par quel mécanisme cela se produit et imaginent de nouvelles stratégies thérapeutiques

C'est une pièce importante dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer. Dans un article paru dans la revue *Neurobiology of Aging*, l'équipe* de Karl-Heinz Krause, professeur au Département de pathologie et d'immunologie, a en effet démasqué l'un des principaux responsables de la mort neuronale caractéristique de cette démence sénile. L'accusée est la microglie – c'est le nom donné aux globules blancs du cerveau – et, plus précisément, une protéine qu'elle fabrique et sécrète: la NOX2. C'est elle qui, dans certaines conditions, devient toxique au point de tuer les cellules du système nerveux central qu'elle est censé protéger, provoquant ainsi des troubles cognitifs graves comme la perte de mémoire.

La maladie d'Alzheimer, qui touche près de 50 000 personnes en Suisse (8% des plus de 60 ans), est notamment caractérisée par l'apparition de plaques séniles sur le cortex. Ces dernières sont formées par l'agglomération anormale de peptides qui sont eux-mêmes des produits

de la dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), présente dans toutes les cellules du corps humain. On a longtemps pensé, sans avoir pu le démontrer formellement, que ces plaques séniles sont directement responsables de la mort des neurones. Les chercheurs genevois ont montré que la réalité est plus subtile que cela.

L'étude a pu établir en premier lieu que l'APP n'est pas toxique pour les neurones – (en tout cas ceux utilisés dans l'expérience, qui ont été prélevés sur une tumeur cérébrale). En revanche, une production anormalement élevée de cette protéine – due à la vieillesse ou à des mutations congénitales rares – a pour résultat d'activer la microglie qui s'emballe et retourne ses armes contre les cellules qu'elle doit normalement préserver des agressions extérieures. Ce mécanisme autodestructeur n'a pas été entièrement découvert par les chercheurs genevois. Mais ils ont apporté la démonstration la plus convaincante de sa justesse. Cette avancée permet d'envisager des cibles thérapeutiques précises.

Karl-Heinz Krause a d'ailleurs déjà mis sur pied une start-up destinée à développer des substances capables de calmer les ardeurs inconsidérées de la microglie.

Conséquence ou cause?

«La microglie, en temps normal, ne tue pas les neurones, explique le professeur. C'est logique, puisque sa fonction est de protéger le cerveau contre les bactéries et les champignons, notamment grâce à une de ses armes les plus efficaces, la NOX2. Elle s'occupe aussi de nettoyer les déchets de toutes sortes. C'est d'ailleurs pour cette dernière raison qu'elle n'a pas tout de suite attiré l'attention. On a observé depuis longtemps que l'apparition des signes de démence est associée à une augmentation de l'activité de la microglie. Mais cela a d'abord été interprété comme une conséquence de la maladie d'Alzheimer, les globules blancs étant mobilisés pour débayer les restes des neurones morts.» Toutefois, d'effet secondaire, la microglie est devenue une cause possible de la

La maladie en deux mots

► La maladie a été décrite pour la première fois en 1906 par le neuropsychiatre allemand Alois Alzheimer.

► Le cerveau des malades peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans contre 2 % chez les sujets sains. La maladie est également associée à l'apparition de plaques séniles. Ce sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde de forme sphérique. Il s'agit de peptides qui

sont un produit anormal de la dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP).

► Au début, la personne atteinte n'a besoin d'aide que d'une manière ponctuelle. Les activités complexes lui posent des difficultés, comme le paiement des factures mensuelles ou l'organisation d'un voyage. Petit à petit, d'autres tâches deviennent ardues, telles que les courses ou la toilette matinale. La perception

du temps disparaît peu à peu et le malade ne se retrouve même plus dans son propre quartier. On ne peut plus le laisser seul. Plus tard, il a besoin de surveillance 24 heures sur 24. Il ne peut plus manger, ni se vêtir ou se laver seul. Son langage se réduit à quelques mots ou plus de mots du tout.

► Il n'existe pas encore de traitement de la maladie d'Alzheimer. Au début, il est parfois possible

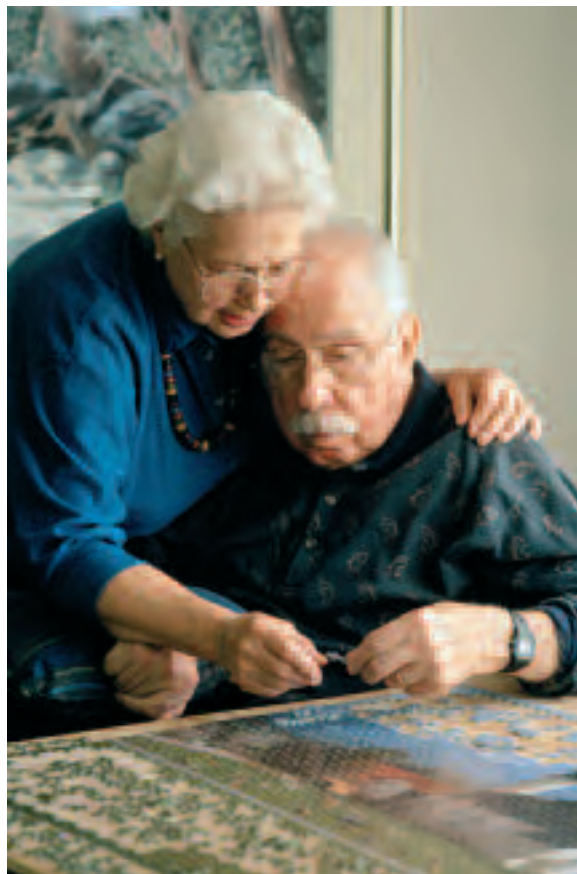
de ralentir la progression au moyen de médicaments.

► On estime à 8% le nombre de personnes de plus de 65 ans et à plus de 30% ceux de plus de 85 ans qui sont atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'une autre forme de démence.

► Quelque 89 000 personnes sont atteintes de démence en Suisse, dont plus de la moitié souffrent de la maladie d'Alzheimer.

quand nos défenses s'affolent

maladie il y a une quinzaine d'années. A cette époque, un peu par hasard, des médecins se sont en effet rendu compte que les personnes souffrant de polyarthrite rhumatoïde étaient moins enclines à développer la maladie d'Alzheimer que le reste de la population. Il s'est avéré que les médicaments anti-inflammatoires que ces patients consomment en quantités importantes exercent un pouvoir protecteur significatif contre la démence sénile. Se pourrait-il que ces substances freinent la maladie en agissant sur le système immunitaire et donc sur la microglie? La recherche scientifique s'est engouffrée dans cette brèche, tentant de comprendre le lien entre l'inflammation et la maladie neurodégénérative. Les premiers tests ont montré qu'un mélange simple de neurones et de microglie n'a rien de délétère. Cependant, en y ajoutant artificiellement les peptides dérivés de l'APP et responsables des plaques séniles, les neurones ont



Stone

La maladie d'Alzheimer est une démence qui se caractérise notamment par des pertes de mémoire. Les personnes atteintes deviennent rapidement de lourdes charges pour leur entourage.

«Il nous reste toutefois de nombreuses questions auxquelles il faut répondre, poursuit Karl-Heinz Krause. Nous avons travaillé avec une lignée de cellules humaines prélevées sur une tumeur cérébrale. Il ne s'agit donc pas de vrais neurones, mais de cellules très ressemblantes. Par conséquent, nous devrions refaire l'expérience sur des neurones dérivés de cellules souches embryonnaires humaines pour vérifier si nous obtenons les mêmes résultats. Par ailleurs, il faudrait poursuivre l'étude sur des animaux. Malheureusement, les souris qui nous servent de modèle pour la maladie d'Alzheimer ne sont pas très satisfaisantes.»

Cela dit, la quête d'une substance capable d'arrêter la réaction

autodestructrice de la microglie est déjà ouverte. Les cibles potentielles sont nombreuses: les globules blancs, une des étapes de la synthèse de la NOX2, la protéine elle-même, etc. Il est peu probable toutefois que ces efforts découlent sur un médicament pouvant guérir la maladie d'Alzheimer. Mais s'il était seulement capable de retarder la progression de la maladie de dix ans, ce serait déjà une victoire du point de vue de la santé publique. En effet, l'âge moyen de l'apparition de la maladie passerait de 85 à 95 ans. Le nombre de patients s'effondrerait, tout comme le nombre de familles et de proches subissant les lourdes conséquences de la présence d'un malade. ■

Anton Vos

*Bin Qin, Laetitia Cartier, Michel Dubois-Dauphin, Bin Li, Lena Serrander, Karl-Heinz Krause.

S'il était possible de retarder la progression de la maladie de dix ans, ce serait déjà une victoire

commencé à mourir. «Le fait d'ajouter des peptides exogènes représente toutefois un risque sérieux d'artéfact, précise Karl-Heinz Krause. Pour éviter cela, dans notre travail, nous avons utilisé une lignée de neurones manipulés de telle sorte qu'ils ressemblent le plus possible à ceux des malades d'Alzheimer. C'est-à-dire qu'ils produisent

eux-mêmes des quantités anormales d'APP et de peptides responsables des plaques séniles. Nous avons ainsi pu montrer que l'APP ne devient toxique pour nos cellules neuronales mises en culture qu'en présence de la microglie.»

Les chercheurs genevois sont allés plus loin. Ils ont répété l'expérience, mais en retirant aux globules blancs leur arme la plus redoutable, la NOX2. Cette fois, malgré des taux élevés d'APP et de peptides, aucun neurone n'a trouvé la mort. C'est cette vérification qui a justifié la publication de l'étude, puisqu'elle ouvre des possibilités thérapeutiques intéressantes.