

PATHOGÉNIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER :

les mécanismes moléculaires et cellulaires

L. GOVAERTS (1), J. SCHOENEN (2), D. BOUHY (3)

RÉSUMÉ : La maladie d'Alzheimer touche ± douze millions de personnes à travers le monde. Les lésions neurodégénératives caractéristiques de cette démence sont les plaques séniles et la dégénérescence neurofibrillaire. Les plaques séniles sont des dépôts extracellulaires de peptide amyloïde β ($A\beta$) qui provient du clivage d'une protéine-précurseur, l'APP (« amyloïde protein precursor ») par des enzymes appelés β et γ secrétases. La dégénérescence neurofibrillaire est constituée de conglo-mérats de filaments intermédiaires hélicoïdaux contenant une forme hyperphosphorylée de la protéine tau, une protéine associée aux microtubules. Les deux cascades pathogéniques moléculaires, détaillées dans cet article, sont simultanées dans la démence d'Alzheimer et leur interaction reposerait sur la potentialisation de la pathologie tau par l' $A\beta$. Leur degré d'intensité est modulé par une série de facteurs, dont le génotype, le stress oxydatif et l'inflammation. La meilleure compréhension de la cascade d'événements biomoléculaires qui amène aux lésions neuropathologiques et de leurs corrélats cliniques et génétiques a déjà conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques étiologiques. Celles-ci ont fourni des résultats contrastés et ciblent différentes étapes de la cascade pathogénique. Les efforts conjugués des recherches fondamentale, clinique et pharmacologique autorisent, dès à présent, l'espoir que, dans un avenir prévisible, il sera possible d'infléchir le décours inexorable de cette maladie dévastatrice, voire de prévenir son apparition.

MOTS-CLÉ : *Maladie d'Alzheimer – Peptide amyloïde β – Protéine tau – Dégénérescence neurofibrillaire – Pathogénie – Thérapie*

INTRODUCTION

La démence de type Alzheimer est cliniquement caractérisée par une installation progressive de troubles mnésiques, phasiques, de problèmes de praxies et degnosies ainsi que par une atteinte des fonctions exécutives. Il existe également des manifestations psycho-comportementales associées aux troubles cognitifs : perturbations de l'humeur (anxiété, dépression), instabilité psychomotrice, hallucinations, idées délirantes. À terme, la maladie provoque une détérioration de l'état général. Les troubles des conduites alimentaires et les difficultés de déglutition sont souvent à l'origine d'un amaigrissement important avec altération des défenses immunitaires. Cela favorise les complications infectieuses qui sont souvent à l'origine du décès.

PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE : MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS

SUMMARY : Alzheimer's disease is worldwide the leading cause of dementia in the elderly. Senile plaques and neurofibrillary tangles are together with neuronal loss and cortical atrophy characteristic neuropathological features of the disease. Senile plaques contain β -amyloid ($A\beta$) peptide which is produced by cleavage of the amyloid precursor protein (APP) by β - and γ -secretases. Neurofibrillary tangles are twisted helicoïdal strands of hyperphosphorylated tau protein, a microtubule-associated protein. Both pathogenic arms which we describe are interrelated and $A\beta$ deposition seems to potentiate tau pathology. Tangle and plaque formation is influenced by various factors including reciprocal interactions, genetic factors, inflammation and reactive oxygen species. A better understanding of the cellular and molecular cascade which leads to the neuropathological lesions of Alzheimer's disease has led to novel disease-modifying treatment strategies. They yield varying, though encouraging, results and target various stages of the pathological process. Future cooperation between basic, clinical and pharmacological research should allow the development in a foreseeable future of strategies that can halt, or even prevent, this devastating disorder.

KEYWORDS : *Alzheimer's disease - β -amyloid peptide - Tau protein - Neurofibrillary tangles - Amyloid precursor protein - Pathogenesis - Therapy*

La maladie d'Alzheimer est la démence la plus fréquente. Dix-huit millions de personnes souffrent actuellement de démence dans le monde : les 2/3 (12 millions) sont atteints de la maladie d'Alzheimer (Tableau I). 61 % d'entre eux vivent dans les pays industrialisés. La prévalence de la maladie d'Alzheimer parmi la population âgée double tous les cinq ans jusqu'à l'âge de nonante ans. Il est facile d'imaginer l'importance de l'incidence de cette maladie et du coût social qu'elle engendre et engendrera dans les pays industrialisés touchés par un progressif et inexorable vieillissement de la population. Cette ampleur croissante de la maladie a favorisé l'éclosion de nombreux centres de recherche et d'associations spécialisés dans ce type de démence.

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologiques bien précises qui sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires et qui sont associées à une perte neuronale avec atrophie corticale. Ces lésions cérébrales, dont l'association est caractéristique de la maladie, sont décrites pour la première fois en 1907 par Aloïs Alzheimer. Une troisième lésion associée à la maladie d'Alzheimer est l'atrophie corticale.

(1) Etudiante-monitrice, (2) Professeur Ordinaire, (3) Doctorante. Centre de Recherche en Neurobiologie cellulaire et moléculaire-Unité de Recherche sur la Régénération axonale et la Douleur céphalique et Département de Neurologie. Université de Liège.

TABEAU I: INCIDENCE ET PRÉVALENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER EN EUROPE EN FONCTION DU SEXE ET DES DIFFÉRENTS GROUPES D'ÂGE (1).

Age	Prévalence		Incidence	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
65-69	0,6	0,7	0,9	2,2
70-74	1,5	2,3	3,0	3,8
75-79	1,8	4,3	6,9	10,3
80-84	6,3	8,4	14,8	27,3
85-89	8,8	14,2	24,2	41,5
90+	17,7	23,6	20,0	69,7

LES PLAQUES SÉNILES : L'AMYLOÏDOGENÈSE

Les plaques séniles, aussi appelées «plaques amyloïdes», sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde de forme sphérique. Cette substance amyloïde est constituée d'amas de filaments de protéine A β entourés d'axones atrophiés, de microglies activées, d'astrocytes réactifs et de radicaux libres. Ces plaques amyloïdes fibrillaires sont invariablement accompagnées d'amas «pré-amyloïdes» diffus formés d'un dépôt granuleux A β -immunoréactif qui n'est pas (ou peu) associé à des prolongements neuritiques (preuve de la mort cellulaire) ou à des cellules gliales activées. Ces amas diffus d'A β seraient les précurseurs des plaques amyloïdes. Ils sont souvent observés dans le cerveau de sujets âgés non-déments alors qu'on y trouve peu de plaques amyloïdes. Les mécanismes qui mènent à l'agrégation des peptides A β sont encore mal connus, mais l'augmentation locale de la concentration de peptide A β non soluble y joue un rôle déterminant (2).

Le peptide amyloïde bêta (A β), à l'origine des plaques amyloïdes, provient d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée «Amyloïd Precursor Protein» (ou APP) (3). L'APP est une protéine trans-membranaire très répandue dans l'organisme, jouant plusieurs rôles dans différents types de cellules et dans le système nerveux central (SNC), en particulier. C'est une molécule d'interaction cellule-cellule, un récepteur de surface et un facteur de croissance (formation du cytosquelette, régulation du calcium intracellulaire, formation des synapses, modulation des cholinestérases ...).

CLIVAGE DU PEPTIDE AMYLOÏDE BÊTA

La région A β se situe au niveau de la partie membranaire de la protéine APP. Elle est composée des 28 acides aminés jouxtant le domaine trans-membranaire et des 12 à 14 résidus voisins faisant partie du domaine extra-membranaire. L'A β résulte d'un clivage séquentiel par deux enzymes protéolytiques : un premier clivage à l'extrémité aminé de la séquence A β par la

protéase aspartyle, nommée β -secrétase, et un second clivage à l'extrémité carboxyle réalisé par la protéase aspartyle, nommée γ -secrétase (Fig. 1a). A β est un petit peptide hydrophobe qui se décline sous deux formes (longueurs) principales : A β 40 et A β 42. La forme A β 42 de l'amyloïde bêta a une tendance nettement plus forte à s'auto-agréger et favorise donc l'apparition de plaques amyloïdes.

Bien que la formation du peptide A β ne soit pas nécessairement pathologique, la plupart des molécules APP sont «dégradées» par l' α -secrétase plutôt que la β -secrétase. Ce clivage, se produisant au milieu de la région A β , libère dans le milieu un large ectodomaine soluble (APPs- α) et permet le clivage au fragment terminal C par la γ -secrétase, générant le peptide p3 (Fig. 1b).

Le clivage «anormal» de l'APP (Fig. 1a) pourrait être dû soit à une mutation de son gène codant (mais cette mutation n'est ni nécessaire, ni suffisante), soit à la présence d'un inhibiteur de protéase KPI (Kunitz-type protease inhibitor) qui pourrait inhiber l'action de l' α -secrétase, laissant ainsi le champ libre aux β - et γ -secrétases et à la production du fragment A β .

MUTATIONS GÉNÉTIQUES LIÉES AU PEPTIDE A β RESPONSABLES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Il existe des mutations génétiques responsables de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Cette forme familiale a permis de mieux comprendre la pathogénie moléculaire de la maladie, mais ne représente qu'un faible pourcentage (<0,1%) de l'ensemble de la maladie.

La première mutation à avoir été identifiée est celle qui concerne le gène APP (4). Elle provoque le changement d'un acide aminé au niveau de la région A β et est responsable d'une forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer d'apparition précoce (EOAD, early onset Alzheimer disease) (5).

D'autres mutations pathologiques sur les gènes PS1 et PS2 (présénilines 1 et 2) provoquent l'apparition de la maladie, au plus tôt vers l'âge de 30 ans, et en général vers 50 ans (6, 7). Les mutations de la préséniline ont un effet direct sur l'action de la γ -secrétase et favorise le clivage au niveau 713 aboutissant à l'A β 42, forme plus toxique de l'A β , au détriment de l'A β 40, moins délétère (8) (Fig. 1a). Ces mutations sont responsables de la majorité des cas de la forme familiale de la démence.

L'allèle ϵ 4 de la protéine qui transporte le cholestérol, l'apolipoprotéine E, est le principal facteur génotypique identifié qui favorise l'apparition de la forme sporadique de la maladie

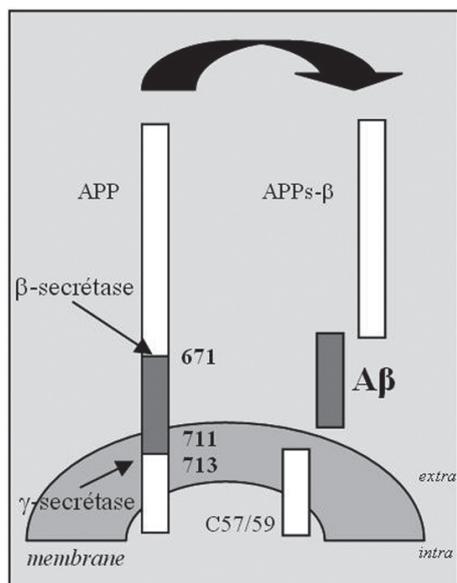


Figure 1a : Représentation schématique du clivage du peptide Aβ à partir de l'APP. Le clivage engendré par la β-sécrétase se produit après le résidu 671 provoquant l'apparition de la APPs-β. La γ-sécrétase produit son clivage au niveau de la position 711 ou 713 et libère respectivement l'Aβ40 ou l'Aβ42 (le plus pathogène) et C57/59. Les numéros représentent les positions des acides aminés et les flèches indiquent les sites de clivage des sécrétases.

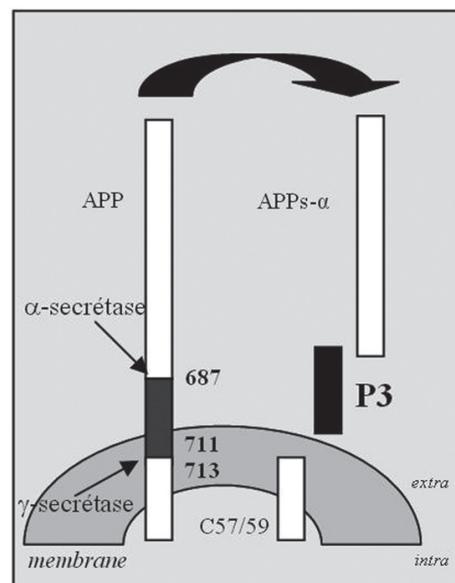


Figure 1b: Représentation schématique du clivage du peptide P3 à partir de l'APP. Le clivage engendré par l'α-sécrétase se produit après le résidu 687 provoquant l'apparition de la APPs-α. La γ-sécrétase produit son clivage au niveau de la position 711 ou 713 et libère le peptide P3 (non pathogène) et C57/59. Les numéros représentent les positions des acides aminés et les flèches indiquent les sites de clivage des sécrétases.

Aβ : amyloïde bêta; APP : amyloïde bêta-proteine precursor; APPs-α : ectodomaine soluble de l'APP formé par le clivage de l'α-sécrétase; APPs-β : ectodomaine soluble de l'APP formé par le clivage de la β-sécrétase.

- (9). L'héritage d'un allèle apoε4 augmente de 2 à 5 fois la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive (LOAD, late onset Alzheimer disease); et l'héritage de deux allèles apoε4 augmente de 4 à 10 fois ce risque
- (10). L'expression de l'allèle apoε4 favoriserait les dépôts d'Aβ (11). Curieusement, l'allèle apoε2 aurait un effet neuroprotecteur et retarderait l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Le fait que l'apoε4 soit un inhibiteur moins efficace de l'agrégation de l'Aβ par rapport à d'autres allèles (12, 13) pourrait en partie expliquer cette différence.

HYPOTHÈSE DE LA CASCADE AMYLOÏDE

On s'accorde généralement sur le fait que la cascade amyloïde est le facteur étiologique central de la maladie d'Alzheimer (14). Cela a mené à l'élaboration de l'hypothèse dite «de la cascade amyloïde», selon laquelle les agrégats d'Aβ42 sont à l'origine d'une cascade d'événements aboutissant à la mort neuronale et à la démence (Fig. 2) (15).

Dans des conditions non pathologiques, l'Aβ est dégradée par des enzymes protéolytiques ou évacuée par des mécanismes de transport. C'est un déséquilibre entre les mécanismes de production et les mécanismes de dégradation/évacuation de l'Aβ qui serait à l'origine d'une cascade d'événements aboutissant à la dégénérescence des neurones et à la démence.

La protéine amyloïde bêta s'accumule dans le milieu extracellulaire puis s'agrège avec différentes substances (l'apolipoprotéine E, l'α-antichymotrypsine, l'acétylcholinestérase, la laminine, la fibronectine, l'ubiquitine, des protéoglycans, l'aluminium, le fer, la protéine tau ...). L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes est complexe, à la fois direct et indirect. Via la formation de canaux ioniques au niveau des membranes, l'Aβ provoque l'altération de l'homéostasie ionique qui se traduit par une entrée excessive de calcium dans les neurones (altération de la membrane cellulaire et stimulation des aminoacides excitateurs comme le glutamate) (16), une hyperphosphorylation de la protéine tau, un dysfonctionnement neuronal, une perte de synapses, une diminution du nombre de dendrites, une diminution des neurotransmetteurs et la mort cellulaire. Par ailleurs, via des récepteurs couplés à la protéine G, les plaques produisent des effets chémoattractants et activateurs sur les monocytes et les astrocytes qui libèrent des cytokines et initient une cascade inflammatoire. L'Aβ augmente aussi la libération de radicaux libres accroissant le stress oxydatif et favorise des processus métaboliques menant à l'apoptose.

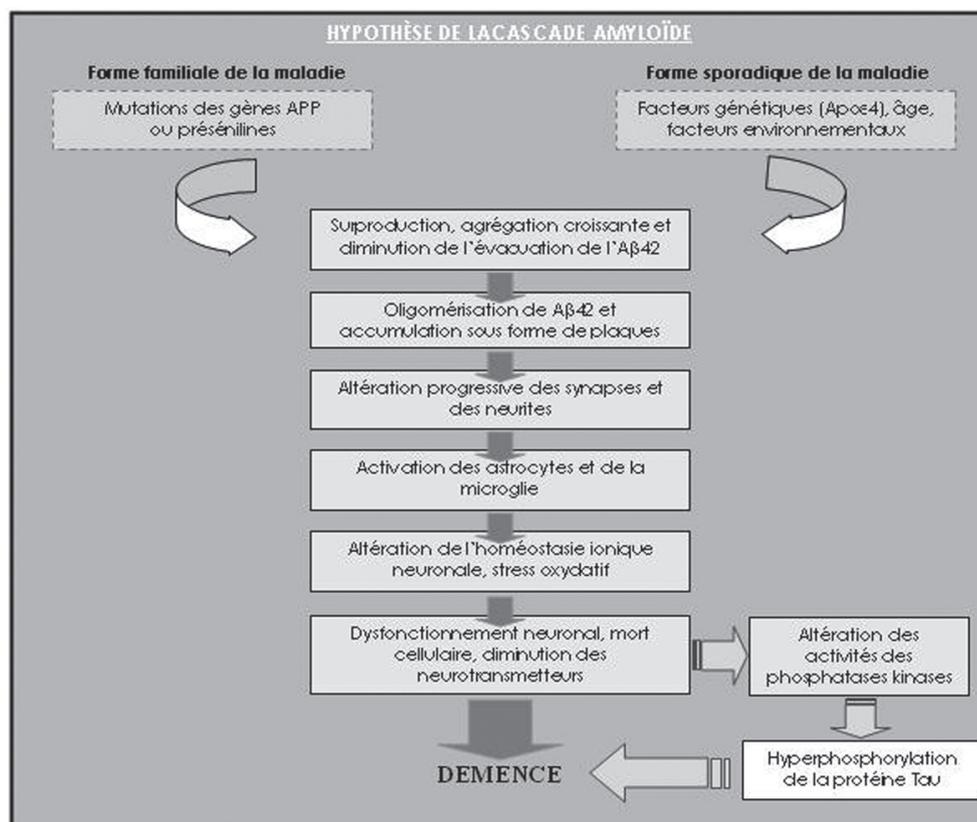


Figure 2 : Hypothèse de la cascade amyloïde. Séquence des événements pathogènes aboutissant à la démence d'Alzheimer.

LA DÉGÉNÉRESCENCE NEUROFIBRILLAIRE

La dégénérescence neurofibrillaire est la seconde lésion histopathologique caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de conglomerats de filaments anormaux constitués d'une forme hyperphosphorylée de la protéine tau qui prend alors l'aspect de paires de filaments hélicoïdaux. La protéine tau normalement phosphorylée joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal et dans le transport axonal. En quantité excessive, la protéine tau hyperphosphorylée peut perturber le fonctionnement des neurones et entraîner leur destruction : il y a dès lors ce qu'on appelle «dégénérescence neurofibrillaire». Celle-ci n'est pas distribuée au hasard, mais suit les voies de connexions intracorticales, en passant de la formation hippocampique (cortex entorhinal, parahippocampique puis hippocampique) vers le cortex temporal (aires de Brodmann 38, 20, 21), puis vers les aires corticales associatives (aires de Brodmann 22, 39 et 9) et, dans les cas les plus sévères, vers les régions primaires motrices et sensitives.

La dégénérescence neurofibrillaire n'est cependant pas spécifique à la maladie d'Alzheimer. Les agrégats intraneuronaux de protéines tau sont également associés à d'autres démences (démences fronto-temporales liées au chromosome 17, maladie de Pick), à la trisomie 21, à la

maladie de Steinert et ils se retrouvent, en quantités modérées, dans la région hippocampique du cerveau de personnes âgées non démentes.

HYPERPHOSPHORYLATION DE LA PROTÉINE TAU ET DÉGÉNÉRESCENCE NEURONALE

Les protéines tau des filaments pathologiques intraneuronaux observés dans la dégénérescence neurofibrillaire sont agrégées, hyperphosphorylées et souvent tronquées au niveau de leurs extrémités carboxyles (17, 18). La phosphorylation de tau est réglée par de multiples kinases (par ex. GSK-3β et CDK5) et phosphatases (par ex. PP-1 et PP-2A). La phosphorylation anormale associée à la maladie d'Alzheimer peut être due à une augmentation de l'activité kinase ou à une diminution de l'activité phosphatase. L'hyperphosphorylation de la protéine tau empêche celle-ci d'exercer son rôle de polymérisation et de stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronal. La forme tronquée de tau résulte d'un clivage de la protéine par des caspases. La forme tronquée de tau favorise son assemblage en filaments et s'agrège plus facilement que sa forme entière (19-22). Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. L'atteinte de ce système vital entraîne la dégénérescence du neurone. Le taux de la forme anormalement clivée de la protéine tau s'avère être proportionnel à l'atteinte des

capacités cognitives chez les patients, ce qui ferait de la protéine tau tronquée un bon prédicteur des déficits cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer (22).

Les connaissances actuelles sur la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer ne permettent pas d'établir si l'hyperphosphorylation de tau est une cause ou une conséquence de la démence.

MALADIE D'ALZHEIMER : TAUOPATHIE OU AMYLOÏDOPATHIE β ?

L'accumulation de protéines tau hyperphosphorylées n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer et n'est pas caractéristique d'un état pathologique. Même si elle semble directement impliquée dans les symptômes de la démence d'Alzheimer, la pathologie tau n'est pas suffisante pour expliquer l'apparition de la maladie. Les effets neurotoxiques directs des dépôts d'amyloïde β ne peuvent non plus, à eux seuls, rendre compte de la neuro dégénérescence. Ce serait donc l'interaction redondante entre les deux types de lésions qui aboutirait à la perte de neurones et de connexions cérébraux et, dès lors, à la démence, selon la séquence suivante. Un clivage accru de la protéine précurseur de l'amyloïde β (APP) par la β -secrétase et la γ -secrétase, au détriment de l'action de l' α -secrétase, augmente la production du fragment A β . Le peptide A β s'accumule dans le milieu extracellulaire à proximité des cellules nerveuses. Elle s'agrège en amas diffus puis en plaques amyloïdes, caractéristiques de la maladie. Les dépôts d'A β provoqueraient la libération de caspases, via une activation directe de récepteurs membranaires situés sur les cellules nerveuses ou via une atteinte des mitochondries et du réticulum endoplasmique. La caspase induit une forme de la protéine tau davantage susceptible à l'hyperphosphorylation et à l'agrégation. L'agrégation des protéines tau aboutit à un dysfonctionnement du transport axoplasmique et dendritique, notamment des processus trophiques nécessaires à la survie neuronale. La dégénérescence neurofibrillaire se répand, ensuite, à d'autres régions cérébrales, de proche en proche, comme une réaction en chaîne, en suivant le chemin des connexions neuronales, ce qui explique la distribution anatomique progressive du processus dégénératif. D'autres facteurs s'ajoutent progressivement la pathologie APP+Tau, tels le manque croissant de facteurs trophiques, des facteurs apoptotiques et inflammatoires, des réactions astrocytaire et microgliale, le stress oxydatif, etc. Jusqu'à un certain stade, l'atteinte pathologique peut être compensée par les neurones encore fonction-

nels, ce qui atténue les manifestations cliniques, mais seulement temporairement.

D'autres hypothèses ont été proposées pour expliquer la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Parmi celles-ci, ont été suggérées, un dysfonctionnement des protéines régulant le cycle cellulaire, des mécanismes inflammatoires, le stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial (23). Bien que ces différents mécanismes puissent contribuer à la pathogenèse de la maladie, il est difficile d'établir leur implication dans le processus neurodégénératif.

NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Les thérapeutiques pharmacologiques proposées à l'heure actuelle dans la démence d'Alzheimer sont avant tout symptomatiques. Il s'agit de la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA, qui cible l'excitotoxicité du glutamate et des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase qui visent à compenser la perte des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert. Selon l'hypothèse «cholinergique» de la maladie d'Alzheimer, la dégénérescence des neurones cholinergiques du noyau basal provoquerait un dysfonctionnement au niveau des terminaisons cholinergiques de l'hippocampe et du néocortex entraînant des troubles mnésiques et d'autres symptômes cognitifs. Compte tenu des mécanismes d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, ces traitements ne prétendent pas modifier le cours de la maladie, mais visent plutôt à ralentir ou à temporairement diminuer certains symptômes. Les progrès récents des connaissances sur les mécanismes pathogéniques moléculaires décrits ci-dessus augurent de stratégies thérapeutiques plus efficaces dont certaines font déjà l'objet d'essais chez l'Homme. Nous les avons résumées dans le tableau II.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CIBLANT LA PRODUCTION D'A β

Afin de diminuer la production d'A β , ces stratégies recherchent, d'une part, l'inhibition de la β - ou de la γ -secrétase, c'est-à-dire des enzymes menant à la formation d'A β , d'autre part, l'augmentation de l'activité de l' α -secrétase qui libère le peptide P3 et empêche la formation de l'A β (Fig. 1a, 1b).

Pour l'inhibition de la β -secrétase, des peptides qui font partie de la séquence du site de clivage de la protéase sur l'APP ont été modifiés. Ces molécules permettent d'inhiber directement l'activité de la β -secrétase à des concentrations très faibles (nanomolaires). Cependant, elles ne sont pas spécifiques de la β -secrétase et inhibent l'activité d'autres protéases aspartyles (24). Cer-

TABLEAU II : ESSAIS CLINIQUES EN COURS CONCERNANT LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER (35-37).

Stratégies thérapeutiques	Approche	Compagnie/Sponsor (Phase de l'essai clinique)
Production d'A β	Inhibiteur de l'enzyme de clivage du site β de l'APP	Takeda (I)
	Inhibiteur de la γ -secrétase	Lilly (II)
	Modulateurs de la γ -secrétase	Myriad (III)
	Modulateurs de l' α -secrétase	Pfizer (II), Andrx (II), National Institute on Aging (III), /National Center for Research Resources/Alzheimer's Assocn/Pfizer/Eisai (II/III)
Dégradation d'A β	Agoniste de la somatostatine	Astellas Pharma USA (II)
Aggrégation d'A β	Inhibition de la fibrillation d'A β	Neurochem (III), Prana Biotech (I), Praecis (II), TransTech Pharma (II)
Immuno-thérapie	Anticorps anti-amyloïde β	Lilly (I) Wyeth/Elan (II)
	Immunisation contre un fragment d'A β	Wyeth/Elan (I)
Protéine tau	Inhibiteur de la GSK3 β	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (II)
Inflammation	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	National Institute of Mental Health (III) Procter and Gamble/ Roche/Syntex Glaxo SmithKline (II)

taines d'entre elles entrent en phase I des essais cliniques.

Une des difficultés majeures du développement d'inhibiteurs de la γ -secrétase réside dans le lien qui unit la préséniline, la γ -secrétase et la famille des récepteurs de surface Notch. Bloquer l'activité de la γ -secrétase a donc des conséquences sur les mécanismes intracellulaires impliquant la famille de récepteurs Notch. Or, certains de ces mécanismes sont vitaux, notamment lors du développement. La létalité de l'inactivation du gène de la γ -secrétase chez la souris en atteste. Néanmoins, dans un essai clinique de phase II, un inhibiteur de la γ -secrétase LY450139 de la société Eli-Lilly (IL, USA) a été bien toléré et il a permis de réduire le taux d'A β (25, 26). Le R-flurbiprofen, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, favorise la production de la forme courte de l'A β 40 qui est moins toxique que la forme

longue A β 42. Un traitement par R-flurbiprofen de patients atteints de maladie d'Alzheimer a permis d'améliorer leurs fonctions cognitives (essai de Phase III) (27).

L' α -secrétase est un membre de la famille des protéases ADAM (A Disintegrin And Metalloprotease), protéines transmembranaires possédant des activités protéasiques, de liaison d'intégrines, de signalisation intracellulaire et d'adhésion cellulaire. Elle est activée par des agonistes des récepteurs cholinergiques muscariniques M1 et M3 qui sont capables d'augmenter le taux d'APPs- α , mais aussi de diminuer la sécrétion d'A β , confirmant par là la compétition entre les secrétases β et α (28, 29). L'application thérapeutique de ces résultats expérimentaux a conduit à deux essais cliniques en phase I dans lesquels une réduction de 25% du taux d'A β a été observée chez un petit nombre de patients atteints d'Alzheimer traités par un agoniste sélectif des récepteurs M1 (30). D'autres agents pharmacologiques permettent d'augmenter le taux de APPs- α : les agonistes sérotoninergiques et glutamatergiques, les statines, les oestrogènes, la testostérone et les activateurs de la protéine kinase C. L'administration de statines a conduit à une diminution du taux d'A β , sans amélioration des capacités cognitives (31), mais d'autres essais cliniques sont en cours. L'effet potentiel des oestrogènes est aussi testé en clinique.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CIBLANT LA DÉGRADATION D'A β

Il existe de nombreuses protéases capables de dégrader l'A β *in vitro* et *in vivo*. Parmi celles-ci, citons la néprilysine, l'IDE (Insulin-Degrading Enzyme), la plasmine, et l'ECE-1 (Endothelin-Converting Enzyme). Un essai clinique, actuellement en phase II, évalue l'effet d'un dérivé de l'aminopiperidine (FK962) qui régulerait la néprilysine via une augmentation de la libération de somatostatine dans l'hippocampe (32).

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CIBLANT L'AGRÉGATION D'A β

Le peptide A β subit plusieurs étapes d'oligomérisation et de fibrillation pour aboutir à la conformation insoluble des plaques amyloïdes. La toxicité des composés permettant d'interférer avec ces étapes rend difficile leur application clinique. Néanmoins, un essai clinique en phase III montre une bonne tolérance de l'administration de tramiprosate (Alzhemed), qui inhibe la fibrillation de l'A β . Par ailleurs, le Clioquinol, un dérivé 8-hydroxyquinoline (PBT-1, PBT-2), favorise la solubilisation de l'A β , vraisemblablement en formant des complexes avec des ions Cu et Zn. Il a fait l'objet de plusieurs essais dans

la maladie d'Alzheimer et soulevé beaucoup d'espoir, mais une récente méta-analyse montre que ses effets ne sont pas toujours reproductibles et surtout ne durent que quelques mois (33).

IMMUNOTHÉRAPIE

Plusieurs thérapies cherchant à développer un vaccin contre la maladie d'Alzheimer se sont concentrées sur la prévention de dépôts d'A β . La recherche actuelle s'oriente soit vers une vaccination active en injectant une forme synthétique d'A β 42 ou de fragment d'A β 42, soit vers une vaccination passive par injection d'un anticorps monoclonal anti-A β . Il émerge de ces séries d'expériences qu'une réponse immunitaire dirigée contre A β 42 prévient et réduit les dépôts amyloïdes ainsi que les pathologies astrocytaires et neuritiques retrouvées dans les modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer (34, 35). En 2002, l'immunisation contre A β 42 par AN1792, une forme synthétique d'A β , a entraîné chez 5% des patients traités une méningo-encéphalite (36). De nouvelles immunothérapies passives et actives sont à différents stades d'essai clinique.

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES CIBLANT LA PROTÉINE TAU

L'hyperphosphorylation de tau qui caractérise sa forme pathologique pourrait résulter d'une augmentation de l'activité de protéine kinase. La GSK3 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β) ainsi que la CDK5 (Cyclin-Dependent Kinase 5) et son activateur p25 semblent être à l'origine de la phosphorylation anormale de tau dans la démence de type Alzheimer (37, 38). Des traitements par lithium et valproate sodique, qui inhibent la GSK3 β et sont couramment utilisés en neuropsychiatrie, sont actuellement en cours (essai clinique en phase II) (32).

STRATÉGIES CIBLANT L'INFLAMMATION

Des efforts ont aussi été déployés pour bloquer les phénomènes inflammatoires qui sont associés aux plaques séniles. Des essais récents ont cependant montré que l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'autres agents anti-inflammatoires n'améliorait pas les capacités cognitives des patients atteints d'Alzheimer (39-41)

CONCLUSION

La démence d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative s'accompagnant d'une détérioration progressive des fonctions cognitives et mnésiques. Les lésions histopathologiques caractéristiques sont les plaques séniles (ou

amyloïdes), la dégénérescence neurofibrillaire ainsi qu'une perte neuronale et synaptique.

Les deux mécanismes cytotoxiques incriminés, la cascade amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine tau des microtubules, s'influencent réciproquement et il persiste une certaine controverse pour savoir quel est le mécanisme pathogénique le plus important. Il semble néanmoins que les anomalies moléculaires amenant au dépôt et à l'agrégation de peptide amyloïde β , formé en excès à partir du clivage anormal de la protéine transmembranaire APP, soient à l'origine de la cascade pathologique et favorisent la pathologie tau et la dégénérescence neurofibrillaire qui s'ensuit.

Des facteurs tels que le stress oxydatif et l'inflammation semblent moduler la cascade biomoléculaire neurodégénérative et la sévérité du phénotype clinique, mais leur importance réelle pour le décours de la maladie n'est pas clairement définie.

Jusqu'ici les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer, basés sur les anticholinestérasiques, la mémantine et les extraits de Ginko Biloba, sont purement symptomatiques et d'efficacité finalement assez modeste.

Les avancées récentes des connaissances sur les mécanismes pathogènes moléculaires et cellulaires que nous venons de résumer ouvrent des perspectives enthousiasmantes pour des traitements étiologiques plus performants. Les nombreuses stratégies thérapeutiques, actuellement à l'étude, ciblent plusieurs des étapes de la cascade amyloïde et de la dégénérescence neurofibrillaire : le freinage de la production d'A β , l'activation de sa dégradation, la diminution de son agrégation, sa neutralisation par vaccin ou immunoglobulines monoclonales, la réduction de la dégénérescence neurofibrillaire, voire des phénomènes inflammatoires ou des radicaux libres. Les premiers résultats sont encourageants, mais soulignent aussi que des efforts supplémentaires et concertés restent à faire en recherche fondamentale, clinique et pharmacologique avant de pouvoir un jour espérer infléchir le décours inexorable de cette maladie, voire prévenir son apparition.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ankri J.— Epidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer. *BEH*, 2006, **5-6**, 42-44.
2. Ross RA, Poirrier MA.— Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*, 2004, S10-17.
3. Kang J, Muller-Hill B.— The sequence of the two extra exons in rat preA4. *Nucleic Acids Res*, 1989, **11**, 2130.

4. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, et al.— Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*, 1991, **349**, 704-706.
5. Hardy J.— The Alzheimer family of diseases: many etiologies, one pathogenesis? *Proc Natl Acad Sci*, 1997, **94**, 2095-2097.
6. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al. — A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*, 1995, **269**, 970-973.
7. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al.— Cloning of a novel gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer disease. *Nature*, 1995, **375**, 754-760.
8. Selkoe DJ.— Alzheimer's disease: genes, proteins and therapies. *Physiol Rev*, 2001, **81**, 742-761.
9. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D.— Apolipoprotein E: high-avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, **90**, 1977-1981.
10. Mahley RW, Rall SCJr.— Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000, **1**, 507-537.
11. Holtzman DM, Bales KR, Tenkova T, et al.— Apolipoprotein E isoform-dependent amyloid deposition and neuritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, **97**, 2892-2897.
12. Ma J, Brewer HBJr, Das S, et al.— Amyloid-associated proteins alpha-1-antichymotrypsin and apolipoprotein E promote assembly of Alzheimer beta-protein into filaments. *Nature*, 1994, **372**, 92-94.
13. Polvikoski T, Sulkava R, Haltia M, et al.— Apolipoprotein E, dementia, and cortical deposition of β -amyloid protein. *N Engl J Med*, 1995, **333**, 1242-1247.
14. Joachim CL, Selkoe DJ.— The seminal role of β -amyloid in the pathogenesis of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1992, **6**, 7-34.
15. Hardy J, Selkoe DJ.— The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, **297**, 353-356.
16. Lin H, Bhatia R, Lal R.— Amyloid beta protein forms ion channels: implications for Alzheimer's disease pathophysiology. *Faseb J*, 2001, **15**, 2433-44.
17. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, et al.— Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (τ) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci*, 1986, **83**, 4913-4917.
18. Novak M, Kabat J, Wischik CM.— Molecular characterization of the minimal protease resistant tau unit of the Alzheimer's disease paired helical filament. *EMBO J*, 1993, **12**, 365-370.
19. Alonso AC, Zaidi T, Grundke-Iqbal I, et al.— Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, **91**, 5562-5566.
20. Alonso A, Zaidi T, Novak M, et al.— Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**, 6923-6928.
21. Abraha A, Ghoshal N, Gamblin TC, et al.— C-terminal inhibition of tau assembly in vitro and in Alzheimer's disease. *J Cell Sci*, 2000, **113**, 3737-3745.
22. Rissman RA, Poon WW, Blurton-Jones M, et al.— Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. *J Clin Invest*, 2004, **114**, 121-130.
23. Blennow K, de Leon M, Zetterberg H.— Alzheimer's disease. *Lancet*, 2006, **368**, 387-403.
24. Gruninger-Leitch F, Schlatter D, Kung E, et al.— Substrate and inhibitor profile of BACE (beta-secretase) and comparison with other mammalian aspartic proteases. *J Biol Chem*, 2002, **277**, 4687-4693.
25. Siemers E, Skinner M, Dean RA, et al.— Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 2005, **28**, 126-132.
26. Clinical trials.gov. www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00244322?order=1
27. Doraiswamy PM, Xiong GL.— Pharmacological strategies for the prevention of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, **7**, 1-10.
28. Buxbaum JD, Koo EH, Greengard P.— Protein phosphorylation inhibits production of Alzheimer amyloid β A4 peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**, 9195-9198.
29. Hung AY, Haass C, Nitsch RM, et al.— Activation of protein kinase C inhibits cellular production of the amyloid β -protein. *J Biol Chem*, 1993, **268**, 22959-22962.
30. Nitsch RM, Deng M, Tennis M, et al.— The selective muscarinic M1 agonist AF102B decreases levels of total A beta in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2000, **48**, 913-918.
31. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, et al.— Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: preliminary results. *Arch Neurol*, 2005, **62**, 753-757.
32. Clinical trials.gov. www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00087724
33. Jenagaratnam L, McShane R. — Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, **25**, CD005380.
34. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al.— Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, **400**, 173-177.
35. Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, et al.— Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature*, 2002, **417**, 254-259.
36. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al.— Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 2003, **61**, 46-54.
37. Coen P, Goedert M.— GSK3 inhibitors : development and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**, 479-487
38. Monaco EA III.— Recent evidence regarding a role for Cdk5 dysregulation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2004, **1**, 133-138
39. Reines SA, Block GA, Morris JC, et al.— Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology*, 2004, **62**, 66-71.
40. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P.— Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 2001, **358**, 455-460.
41. Vardy, E, Hussain, I, Hooper N M.— Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics*, 2006, **6**, 695-704.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Schoenen, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.