



Pour une recherche de thérapeutique visant la dégénérescence neurofibrillaire

Luc Buée, Directeur de recherche au CNRS et Directeur de l'Unité Inserm 815 à Lille, anciennement dirigée par Jean-Claude Beauvillain (Unité Inserm 422), défend une recherche de thérapeutiques ciblant la dégénérescence neurofibrillaire.

« Il y a évidemment des différences de point de vue concernant la séquence à l'origine de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cependant, on reconnaît aujourd'hui le rôle de potentialisation d'un dysfonctionnement du métabolisme joué par le précurseur du peptide amyloïde. Ceci repose sur l'existence de formes autosomiques dominantes rares de la maladie d'Alzheimer (moins de 1%) avec des mutations sur le gène de l'APP et de gènes impliqués dans le métabolisme de l'APP (PS1 ou PS2). Si on considère l'existence d'une telle mutation, il y a déjà un défaut du métabolisme de l'APP dès la vie fœtale. Mais la pathologie ne se développe qu'avec le vieillissement. Notre vision simpliste est que, dans les formes familiales, la pathologie amyloïde est toujours là mais elle a besoin d'un dysfonctionnement neuronal comme la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) pour s'exprimer. Ceci se produit avec le vieillissement. Concernant les formes sporadiques, il est possible d'imaginer le même scénario : le dysfonctionnement du métabolisme de l'APP découle de facteurs de risque génétiques et environnementaux et la pathologie amyloïde ne s'exprimera que si la DNF est déjà présente. La combinaison des deux pathologies aura un effet synergique qui conduira à la maladie d'Alzheimer avec une propagation des dépôts amyloïdes et la DNF à l'ensemble du cortex cérébral.

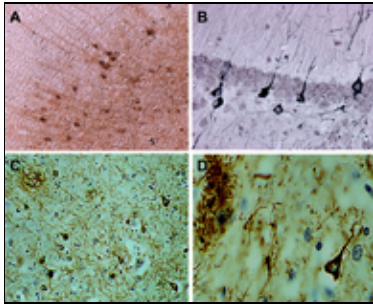


(cliquer pour agrandir)

Les thérapeutiques? Elles visent, à 90 %, le peptide amyloïde plutôt que la dégénérescence neurofibrillaire. Deux méthodes sont à l'étude (cf. [article du Dossier "Eradiquer les plaques séniles"](#)) : la première consiste à empêcher la formation du peptide en inhibant les secrétases (enzymes responsables de la formation du peptide amyloïde) et l'autre à éliminer ce peptide par l'immunothérapie ou des β -breakers (agents désagrégeants). Dans les deux cas, ce traitement débute après le diagnostic clinique de la maladie et donc après l'envahissement du cortex par les dépôts amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, ce qui signifie que les gens sont déjà déments et que les neurones ont déjà disparu. En agissant sur les plaques séniles, cela n'empêchera pas forcément la propagation de la dégénérescence. De fait, les neurones restants sont en situation de stress et rien ne dit qu'ils ne vont pas à leur tour dégénérer. A mon avis, établir une thérapeutique fondée uniquement sur l'amyloïde va ralentir la maladie mais pas forcément l'éliminer. Nous allons vers une polythérapie alliant anti-amyloïde et anti-DNF.

Alors évidemment, on pense à la protéine Tau, un acteur incontournable de la maladie d'Alzheimer, comme une cible pharmacologique possible. Cette protéine Tau s'agrège au cours de la DNF suite à des modifications post-traductionnelles, une hyperphosphorylation notamment. Comme point de départ, nous avons la connaissance du « chemin cérébral de la dégénérescence neurofibrillaire » établi et confirmé par Charles Duyckaerts et André Delacourte : d'abord l'hippocampe, puis le cortex temporal suivi par les régions corticales associatives (apparition des premiers symptômes). Au final, tout le cortex est envahi. C'est une séquence très hiérarchisée qui suit des connexions bien précises. Ce sont justement ces populations neuronales vulnérables que l'on se doit d'identifier. On pense qu'il pourrait s'agir de neurones cholinergiques. Mais ici, je voudrais immiscer un doute : même si les médicaments à notre disposition visent justement ces neurones, en inhibant les cholinestérases, cela n'est peut-être pas la population neuronale primaire. Il y a un biais car le système cholinergique dans le cerveau est bien connu mais rien ne dit que d'autres populations neuronales n'ont pas été affectées par l'agrégation des protéines Tau pathologiques. Si on continue à élaborer un scénario, on peut imaginer que les neurones cholinergiques ne reçoivent plus de facteurs trophiques dispensés par les neurones touchés par la dégénérescence. Pour faire avancer nos connaissances sur le « chemin de la dégénérescence neurofibrillaire » et les sous-populations neuronales, nous avons besoin de cerveaux humains. Pour tester les thérapeutiques, des modèles de souris transgéniques sont à notre disposition. Le problème des souris transgéniques : celles dont les gènes APP et PS1 sont mutés ne présentent pas de dégénérescence neurofibrillaire (DNF). De l'autre côté du miroir, on a créé des modèles de DNF grâce à des souris qui ont une Tau humaine mutée et ... ces souris ne développent pas la pathologie amyloïde. Comment peut-on avoir un modèle pertinent si une des deux lésions est absente? Il faut peut-être admettre que la maladie d'Alzheimer est bien la rencontre de deux processus pathologiques qui ont un effet synergique chez

l'homme. Il existe bien des souris doubles transgéniques mais le chemin de la DNF est perdu. Depuis très récemment, une nouvelle souris pallie à ces manques : pour la première fois, la pathologie commence bien dans l'hippocampe et s'étend à l'ensemble du cortex, associée à une atteinte cognitive et sans trouble moteur. L'idée : induire un dysfonctionnement du métabolisme de l'APP dans ce modèles par des approches de transgénèse ou autres. Avec ce nouveau modèle, de nouveaux tests pourront être réalisés. Par exemple, empêcher l'agrégation de Tau par un inhibiteur de la kinase GSK3. Nous aimerions aussi comprendre comment interagissent les facteurs trophiques et quel est le rôle des régulateurs enzymatiques. Et puis, vérifier le rôle du stress oxydant comme facteur de risque et celui des oestrogènes que l'on suppose protecteur chez la femme. »



(cliquer pour agrandir)

Légende : La pathologie amyloïde et le chemin séquentiel et hiérarchisé de la dégénérescence neurofibrillaire : quelle évolution dans la maladie d'Alzheimer ?

Au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, il existe une séquence d'apparition de la dégénérescence neurofibrillaire. Elle commence au niveau de la région hippocampique (cortex trans-entorhinal (S1), entorhinal (S2), puis hippocampe (S3)) et s'étend séquentiellement aux régions temporales (aires de Brodmann 38, 20, 21)(S4–S6). Puis elle touche les régions associatives polymodales (aires de Brodmann 22 (temporale), 39 (pariétale) et 9 (frontale))(S7). Dans les cas les plus sévères, elle peut être retrouvée dans des régions sensibles primaires (aires 4 (motrice) et 17 (visuelle))(S10). Ceci suggère donc qu'il existe des sous-populations neuronales vulnérables et que la pathologie Tau progresse le long de circuits neuronaux précis aboutissant à une propagation cortico-corticale.

En parallèle à ce chemin de la dégénérescence neurofibrillaire, la pathologie amyloïde est présente et peut être seulement visualisée par une analyse biochimique. En effet, l'analyse neuropathologique ne permet pas toujours de la mettre en évidence aux stades « A β et oligomères ».

Immunomarquage obtenu avec un anticorps anti-Tau phosphorylée dans le cortex cérébral chez une souris transgénique Tau (A–B) et chez l'homme (C–D). On peut distinguer les neurones en dégénérescence neurofibrillaire et les neurites dystrophiques a faible (A, C) et fort grossissement (B, D). Noter la similarité entre les lésions.

Propos recueillis par Marine Cygler

Pour en savoir plus sur la nouvelle souris transgénique :

Schindowski K, Bretteville A, Leroy K, Begard S, Brion JP, Hamdane M, Buee L. Alzheimer's disease–like tau neuropathology leads to memory deficits and loss of functional synapses in a novel mutated Tau transgenic mouse without any motor deficits. Am J Pathol 2006 Aug ; 169 (2) : 599–616.

Vos réactions

Vous souhaitez réagir à cet article ou aux articles du Dossier "Maladie d'Alzheimer", apporter des éléments complémentaires. Contactez la rédaction d'Inserm Actualités.