

Allons-nous tous souffrir d'une maladie d'Alzheimer?

Gérard Waeber

Actuellement, quelque 36 millions d'individus sont atteints d'une maladie d'Alzheimer au niveau mondial et on estime qu'approximativement 25% des personnes atteignant l'âge de 90 ans vont souffrir de cette cruelle affection. Toutes les stratégies thérapeutiques visant à prévenir ou ralentir le déclin cognitif et fonctionnel ont été à ce jour décevantes.

Plusieurs études récentes utilisant des anticorps dirigés contre les plaques de β -amyloïde afin de réveiller le système immunitaire et d'assurer une clearance de ces plaques suscitaient beaucoup d'espoir au sein de la communauté médicale. Malheureusement, trois industries pharmaceutiques (Johnson&Johnson, Pfizer et Eli Lilly) viennent d'annoncer l'absence d'impact de cette immunothérapie (bapineuzumab, solanezumab) sur la progression de la maladie d'Alzheimer en comparaison au placebo [1]. Des experts évoquent que ces stratégies thérapeutiques interviennent trop tardivement dans l'évolution de la maladie. Est-ce que ces médicaments devraient être administrés très tôt par analogie à un traitement hypolipémiant préventif de l'athérosclérose? Cette question reste sans réponse et les échecs thérapeutiques sont décevants pour les patients, leur famille et la communauté médicale.

Toutefois, une récente et remarquable observation scientifique suscite une lueur d'espoir en relation à la maladie d'Alzheimer. Dans une issue de *Nature* parue en août 2012, T. Jonsson et co-auteurs ont décrit l'identification d'une mutation dans le gène codant pour la protéine précurseur de la β -amyloïde (APP) qui est associée à une protection très significative du risque de développer une maladie d'Alzheimer ou tout autre trouble cognitif [2]. Depuis plus de 25 ans, les scientifiques connaissent l'existence de cette protéine APP (précurseur de la β -amyloïde), protéine clivée en molécules de plus petite taille (amyloïde- β) qui se déposent et forment ces plaques typiques observées dans les cerveaux de patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Jusqu'à ce jour, il n'était pas clair si ces plaques étaient la cause ou la conséquence de la maladie.

T. Jonsson a étudié le génome entier de 1795 Islandais à la recherche de rares variants dans le gène qui code pour l'APP. Il a identifié un variant rare sur un allèle du gène qui conduit à la substitution d'une alanine en thréonine (A673T) qui, sur le plan fonctionnel, réduit la capacité de cliver l'APP en petites molécules. Cette mutation bloque donc l'effet d'une enzyme (β -sécrétase 1 ou BACE1) et prévient dès lors l'accumulation de ces terribles molécules β -amyloïde.

Cette mutation est présente chez près de 0,5% des Islandais et retrouvée chez environ 0,2 à 0,5% de la population finlandaise, suédoise et norvégienne. Il s'agit donc d'un allèle rare, mais si vous avez la chance d'être porteur de cette mutation, vous aurez 5 fois plus de chance d'arriver à 85 ans sans maladie d'Alzheimer, 5 fois plus de chance de vivre plus longtemps que la moyenne et 7,5 fois plus de probabilité d'atteindre l'âge de 85 ans sans aucun trouble cognitif par rapport à des individus non porteurs de cet allèle. Cette observation a été ensuite validée chez près de 400 000 Scandinaves.

En résumé, il s'agit d'une observation spectaculaire qui identifie pour la première fois une mutation rare, qui préserve l'individu de la survenue d'une maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs. Cette découverte est importante sur le plan scientifique, puisqu'elle confirme le rôle pathogénique important de la protéine APP dans la survenue de la maladie d'Alzheimer et identifie également une cible thérapeutique, à savoir le blocage du clivage de la protéine APP pour prévenir une maladie d'Alzheimer. Dès lors, les stratégies qui visent à inhiber cette β -sécrétase (BACE1) sont probablement pertinentes sur la base de cette observation génétique. Il faut avouer qu'il y a plus de 10 ans que plusieurs groupes pharmaceutiques essaient de bloquer cette enzyme par différentes approches pharmacologiques, mais demeure le problème de choisir le moment optimal pour initier une telle thérapie et l'accessibilité de ces molécules actives au niveau du système nerveux central. Malheureusement, cette approche pharmacologique requiert des études d'intervention extrêmement lourdes et longues à mettre en place. Dès 2013, trois études majeures (*Alzheimer's Prevention Initiative*, *Dominantly Inherited Alzheimer Network* et *Anti-amyloid treatment in asymptomatic Alzheimer's disease*) vont être initiées et durer entre 3 et 5 ans au prix effrayant de 100 millions de dollars pour chaque intervention! Nous sommes évidemment tous impatients de connaître les conclusions de ces études et, dans l'intervalle, je vous souhaite sincèrement de faire partie de ces 5 personnes sur mille porteuses d'un gène protecteur de la maladie d'Alzheimer!

Références

- 1 Callaway E. Alzheimer's drugs take a new tack. *Nature*. 2012; 489(7414):13-4.
- 2 Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012;488(7409):96-9.



Gérard Waeber