

Alzheimer : l'espoir donné par des recherches françaises

Sandrine Sabut - Le Figaro

26/01/2010 | Mise à jour : 17:41 | Commentaires [11](#) |

Le Pr Beaulieu et son équipe viennent de découvrir une protéine potentiellement active contre la maladie.

C'est une nouvelle piste pour une pathologie qui atteint désormais 800 000 personnes en France et qu'aucun traitement n'est parvenu jusqu'ici à ralentir. Une protéine naturellement présente dans le cerveau, appelée FKBP52, pourrait peut-être permettre de lutter contre la maladie d'Alzheimer, selon des travaux préliminaires publiés lundi dans les comptes rendus de l'Académie américaine des sciences (PNAS) par l'équipe du Pr Étienne-Émile Baulieu. À 83 ans, l'infatigable endocrinologue et biochimiste, célèbre pour ses découvertes concernant la DHEA et la pilule abortive RU486, poursuit ses recherches sur le vieillissement. Depuis 2008, il préside un institut (*) dont l'ambition est d'«aider, grâce à la recherche biomédicale, à retarder le moment de la dépendance».



En France, 800 000 personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer.
Crédits photo : Le Figaro

Le cerveau des malades d'Alzheimer se caractérise par deux types de lésions : d'une part des dépôts de plaques de protéines bêta-amyloïde autour des neurones ; d'autre part l'accumulation de protéine tau dans ces cellules, qui altère leur fonctionnement. Jusqu'à présent, c'est majoritairement la piste bêta-amyloïde qui a été explorée pour mettre au point des traitements. Avec un certain nombre d'échecs, et beaucoup d'essais en cours, notamment avec des vaccins. Les chercheurs se penchent aussi sur les anomalies de la protéine tau, impliquées également dans d'autres dégénérescences cérébrales. Mais pour l'instant, un seul médicament «anti-tau», le Rember, a été testé chez des malades (lire nos éditions du 31 juillet 2008). C'est également à cette voie que s'attaque le Pr Baulieu avec son FKBP52. Découverte et clonée par son équipe vers 1992, cette substance appartient à la famille des immunophilines, des protéines qui se lient à certains médicaments immunosuppresseurs. La présence en grande quantité dans le cerveau du FKBP52 avait suggéré au chercheur que cette protéine avait peut-être d'autres fonctions qu'immunologiques.

En 2007, Étienne-Émile Baulieu et Béatrice Chambrud (Inserm) ont découvert que cette protéine interagit avec les microtubules cérébraux - des petits canaux indispensables au bon fonctionnement des neurones et aux communications de ces cellules. Ils viennent de franchir une nouvelle étape en démontrant, sur des cellules, que le FKBP52 peut en fait bloquer les développements délétères de la protéine tau (qui s'accroche aux microtubules). Pour le Pr Baulieu, c'est un nouvel espoir pour tenter de freiner ou de corriger les anomalies des protéines tau. Il envisage maintenant de tester cette approche sur des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer, grâce à des collaborations avec des équipes britanniques et australiennes.

«Nos recherches ouvrent aussi des possibilités pour un diagnostic précoce de la maladie, les anomalies biochimiques étant présentes au moins cinq à dix ans avant les signes cliniques», poursuit le chercheur. Le Dr Claude Sebban (hôpital Charles-Foix, Ivry) confirme qu'une collaboration s'institue avec l'Institut de longévité de Paris, notamment pour mettre au point des méthodes de dosage. «Ces travaux, très fondamentaux, ne constituent pas une démonstration d'un effet de cette protéine sur la maladie d'Alzheimer», relève le Pr Philippe Amouyel (Inserm), qui pilote le volet recherche du plan Alzheimer. Le Pr Jean-Marc Orgogozo (neurologue, Bordeaux), estime toutefois «qu'a priori, c'est une voie qui mérite d'être explorée». Jusqu'à présent, selon lui, la piste de la protéine tau a été sous-étudiée. Il relève cependant que le développement de la première molécule anti-tau (dont les tests cliniques étaient prometteurs en 2008) est actuellement au point mort, faute de financements pour continuer les essais.

Convaincu qu'il faut poursuivre dans la direction du FKBP52, le Pr Baulieu en appelle à des financements privés. Pierre Berger s'est déjà engagé à financer ses travaux.

Alzheimer : une nouvelle piste dans le traitement de la maladie

LEMONDE.FR | 26.01.10 | 20h18 • Mis à jour le 26.01.10 | 21h04

Le professeur Etienne-Emile Baulieu a annoncé, mardi 26 janvier, que ses équipes avaient fait une "découverte majeure" dans la recherche d'un traitement et de la prévention de la maladie d'Alzheimer et de plusieurs maladies neurodégénératives du même type. Les travaux du professeur Baulieu et de ses collègues de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ont été publiés dans la revue américaine *Proceedings of the national academy of sciences* (PNAS). Spécialiste des hormones stéroïdes, le professeur Baulieu a mis au point, dans le passé, la pilule anti-progestative RU486 – ou mifépristone – qui permet des avortements médicamenteux.

Pour poursuivre ses recherches, le professeur Baulieu et son équipe ont besoin de "d'un à deux millions d'euros" par an. Cette somme, espère M. Baulieu, permettra d'arriver à des avancées majeures d'ici à trois ans. Pierre Bergé, qui soutient la lutte contre le sida, a indiqué qu'il aiderait pendant cinq ans les recherches du Pr Baulieu.

Une souscription a été ouverte sur [le site internet de son association](#).

Si établir un diagnostic précis de la maladie d'Alzheimer reste une tâche compliquée, des indices peuvent aider à l'établir. L'accumulation de plaques dites amyloïdes dans le cerveau et la présence de protéines "tau" sont des marqueurs du développement de la maladie. C'est à ces protéines tau, également associées à d'autres maladies neurodégénératives, que se sont intéressés le professeur Baulieu et son équipe. "L'accumulation anormale du peptide tau est le signe de plusieurs maladies neurodégénératives de l'homme, nommées tauopathies", écrivent-ils dans le compte rendu de leurs recherches.

"BUISSONS" DE PROTÉINES TAU

Le professeur Baulieu explique qu'en quantité, ces protéines, "entraînent une insuffisance de fonctionnement des synapses", les connections entre les neurones. Au sein des neurones se forme une sorte de "buisson" de protéines tau qui perturbe l'activité des cellules nerveuses. "On ne sait pas si ce sont ces buissons qui sont en cause ou la forme que prennent ces protéines antérieurement qui provoquent la maladie". Toujours est-il qu'empêcher l'accumulation de la protéine pourrait s'avérer utile pour "prévenir, soigner ou, au minimum, bloquer le développement ultérieur de la maladie".

Les chercheurs se sont penchés sur le cas de la protéine FKBP52, naturellement présente dans l'organisme. Ils ont étudié son action sur des cellules nerveuses. "En les mélangeant, FKBP52 et la protéine tau ont interagi", révèle le professeur Baulieu. "Les protéines FKBP52 diminuent la concentration et l'action de la protéine tau et inhibe la formation de buisson dans les neurones", précise-t-il.

Ces recherches ont notamment été menées sur des cellules nerveuses issues de cerveaux de personnes décédées ayant fait don de leur corps à la science. Mais rien n'a encore été fait sur des animaux vivants ni, a fortiori, chez des humains. Faut-il alors espérer une application médicale de ces recherches ? Le passage des recherches in vitro à d'autres plus poussées, in vivo, n'est pas aisé. Nombreuses sont les recherches fondamentales qui ne se sont jamais traduites par une quelconque avancée. Mais cela n'inquiète pas le professeur Baulieu. "Je suis très confiant ! Nous avons étudié une mécanique fondamentale ; c'est une interaction qui est déjà vraisemblable dans toutes les espèces animales", explique le scientifique, qui dit espérer de "progrès considérables" dans les trois années à venir.

SOURIS GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉES

La prochaine étape consistera à tester l'influence de la protéine FKBP52 chez des souris

génétiqnement modifiées afin de développer une neurodégénérescence proche d'Alzheimer – il n'existe pas à proprement parler de modèle animal de la maladie. Les efforts ultérieurs porteront sur les moyens de rendre *"FKBP52 plus forte face aux protéines tau"* en l'associant à des molécules déjà connues qui pourraient décupler sa puissance.

Outre les potentielles applications curatives de ces recherches, le professeur Baulieu espère qu'elles pourraient aider au diagnostic précoce de la maladie. *"Statistiquement, les personnes les plus actives et les plus intelligentes sont moins atteintes par ces maladies"*, souligne le professeur Baulieu. *"Néanmoins, des personnes actives et intelligentes sont également malades – Margaret Thatcher, par exemple"*. L'apparition de la maladie chez elles pourrait être due à un manque de protéines anti-tau, comme les FKBP52. *"Il suffirait d'une prise de sang pour dire si une personne est à risque."* Avant d'en arriver là, de nombreuses années de recherche seront nécessaires et rien ne prouve que les résultats in vitro seront confirmés chez des êtres vivants. Mais cela n'entache pas l'enthousiasme du professeur, qui *"rêve que cette hypothèse soit juste"*.

Jonathan Parient

 [Imprimer l'article](#)