

# APPORTS DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE DANS LES NOUVELLES PISTES THÉRAPEUTIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Par Laure VERRET<sup>1</sup>

Décrite pour la première fois par le Dr. Alois Alzheimer en 1906, la maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus répandue chez les personnes âgées à travers le monde. Le Dr. Alzheimer a soigneusement répertorié les troubles cognitifs et comportementaux associés à la pathologie, ainsi que les modifications neuroanatomiques qui les accompagnent. Après plus d'un siècle, la question du lien entre ces marqueurs anatomiques et les déficits cognitifs observés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer demeure irrésolue. Dans ce contexte, la création et l'utilisation de modèles de souris se sont avérées cruciales pour tester des hypothèses sur les mécanismes de la maladie. Au cours des dernières décennies, ces modèles ont été au cœur de nombreux efforts de recherche, y compris des études précliniques vers des essais cliniques. Cependant, les échecs répétés des essais cliniques basés sur ces modèles ont conduit à remettre en question leur pertinence. Dans cette communication, je propose un aperçu de la manière dont ces modèles ont enrichi notre compréhension de la maladie, en mettant en lumière leurs limites mais aussi les nouvelles perspectives qu'ils continuent d'offrir. Je discuterai également de l'importance de la réserve cognitive et de son rôle potentiel dans la protection contre les effets dévastateurs de la maladie d'Alzheimer.

## De la « maladie de l'oubli » à la maladie d'Alzheimer

Alois Alzheimer termine ses études de médecine à l'université de Würzburg en 1887, et se consacre à la psychiatrie et la neuropathologie. Convaincu que les maladies psychiatriques sont des maladies comme les autres, il utilise les outils d'analyse neuroanatomique les plus poussés afin d'identifier des causes organiques aux troubles mentaux. En 1901, Auguste Deter, 51 ans, est admise à l'hôpital de Francfort où exerce le Dr. Alzheimer. Elle présente alors des troubles du langage, de mémoire, une désorientation importante et des hallucinations, ce qui correspond à la définition d'alors de la démence. Du fait de son âge relativement jeune pour présenter ces symptômes, on lui diagnostique une « démence présénile ».

Le Dr. Alzheimer aura alors de nombreuses entrevues avec sa patiente, au cours desquelles il l'interroge sur des faits simples de sa vie avec des questions telles que : « *Comment s'appelle votre mari ?* » ou encore « *Où êtes-vous maintenant ?* », auxquelles

---

1. Communication présentée à l'Académie des Sciences, Inscription et Belles-Lettres de Toulouse à la séance du 13 Juin 2024.

elle répond communément par « *Je suis complètement perdue* ». La confusion et l'incapacité de sa patiente à se remémorer les éléments les plus simples de sa vie amèneront le Dr. Alzheimer à attribuer le nom de « maladie de l'oubli » à cette étrange démence précoce.

Auguste Deter décède à l'hôpital de Francfort en avril 1906. Le Dr. Alzheimer étudie alors les dossiers médicaux de sa patiente, et examine soigneusement son cerveau. Il note une diminution de la taille de certaines structures cérébrales, en particulier du cortex, et une augmentation de la taille des ventricules cérébraux. Il observe également des dépôts anormaux de deux types. Certains sont extracellulaires, sphériques et de taille parfois imposante, avec un noyau dense et une périphérie plus diffuse : ce sont les plaques séniles amyloïdes. Le Dr. Alzheimer remarque par ailleurs un autre type de dépôt, à l'intérieur des neurones : les enchevêtrements dits neurofibrillaires. Il émet l'hypothèse forte pour l'époque selon laquelle ces anomalies cérébrales seraient à l'origine des troubles cognitifs de sa patiente. Il présente ses conclusions et observations lors de la 37<sup>e</sup> conférence des psychiatres allemands du Sud-Ouest à Tübingen le 3 novembre 1906, ce qui ouvrira la voie à l'étude de cette forme particulière de démence, renommée maladie d'Alzheimer dès 1910 par le psychiatre et confrère d'Alois, Emil Kraepelin.

## Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer

Depuis leur première description, l'origine de ces dépôts anormaux dans le cerveau des patients atteints par la maladie d'Alzheimer a été l'objet d'une multitude d'études. On sait aujourd'hui que les enchevêtrements neurofibrillaires observés au cœur des neurones sont la conséquence de l'accumulation de protéines Tau. Ces protéines participent au trafic intracellulaire en interagissant avec les microtubules. Elles peuvent parfois subir une modification de leur structure 3D qui les rend susceptibles de s'agréger les unes aux autres. De fait, il est probable que l'accumulation de ces filaments de protéines Tau à l'intérieur des neurones ait un effet délétère dans la maladie d'Alzheimer<sup>2</sup>.

Les plaques séniles, quant à elles, les anomalies extracellulaires décrites par le Dr. Alzheimer, sont composées d'un peptide d'une quarantaine d'acides aminés, le peptide bêta-amyloïde ou A $\beta$ , qui s'accumule de façon anormale sous forme d'agrégats. Si la fonction physiologique de ce peptide reste inconnue, il est issu du clivage enzymatique d'une protéine ubiquitaire appelée APP pour *Amyloid Precursor Protein*. La fonction physiologique et la raison pour laquelle son clivage en peptides amyloïdes est anormalement élevé dans les cas sporadiques de la maladie d'Alzheimer ne sont pas élucidées. Il semble toutefois que ce soit l'accumulation et/ou le défaut d'élimination de ce peptide au niveau extracellulaire qui perturbent le fonctionnement des neurones environnants, en particulier en modifiant leur capacité à percevoir et transmettre les informations électriques et chimiques indispensables au bon fonctionnement cérébral.

## L'hypothèse de la cascade amyloïde

En 1992, Hardy et Higgins proposent l'hypothèse dite de la cascade amyloïde, un bouleversement dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer et le développement de

---

2. Morris, Meaghan et al., « The many faces of Tau », *Neuron*, 2011, p.410-426.

stratégies thérapeutiques<sup>3</sup>. Cette hypothèse fait suite à une observation simple : il existe deux types de maladie d'Alzheimer. La forme sporadique, développée par la vaste majorité des patients (environ 97 % des cas), d'apparition tardive, est d'origine multifactorielle. Les 3 % restants présentent l'une des formes familiales de la maladie (FAD pour *Familial Alzheimer's Disease*). Celles-ci se caractérisent par une précocité des symptômes (avant 65 ans, généralement autour de 45-50 ans) et un déclin rapide des fonctions cognitives. L'étude de ces rares familles pour lesquelles la maladie d'Alzheimer se transmet d'une génération à l'autre sur un mode autosomal dominant (c'est-à-dire que si l'un des deux parents est malade, la probabilité de sa descendance de l'être également est de 50%, indépendamment de son sexe) a conduit à l'identification des mutations génétiques, autant que de familles affectées, permettant d'expliquer l'apparition de la pathologie. En effet, ces mutations induisent une surproduction du peptide A $\beta$ , parce qu'elles concernent soit le gène codant pour la protéine APP, soit un des deux gènes codant pour les enzymes clivant APP en A $\beta$ . Ainsi, selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, l'accumulation d'A $\beta$  est à l'origine de la maladie, du dysfonctionnement neuronal et de la démence. C'est ainsi qu'à partir des années 1990, une majorité des efforts de recherche pour un traitement de la maladie d'Alzheimer s'est concentrée sur des stratégies visant à réduire A $\beta$ , soit en l'éliminant, soit en empêchant sa formation.

### Les souris modèles de la maladie d'Alzheimer

L'identification des cas familiaux a permis l'avancée des recherches grâce au développement de souris transgéniques modèles de la maladie. Avec l'âge, les souris de souche sauvage ne développent jamais la pathologie de façon spontanée. En revanche, l'introduction dans leur cerveau de niveaux élevés d'A $\beta$  humain induit des changements ressemblant à la maladie d'Alzheimer, tels que la formation de plaques amyloïdes, des déficits synaptiques et comportementaux. Ainsi, les souris exprimant un gène APP humain portant une ou plusieurs mutations liées à la FAD présentent des symptômes et des signes de la maladie. Aujourd'hui, environ 20 mutations du gène APP et 194 mutations des deux gènes codants pour les enzymes clivant APP en A $\beta$  ont été décrites et ont conduit au développement d'une ou plusieurs lignées de souris transgéniques, porteuses de combinaisons multiples<sup>4</sup>.

### Études précliniques avec des modèles de la maladie d'Alzheimer et résultats thérapeutiques mitigés

Si le peptide A $\beta$  est un acteur clé de la pathologie, alors des anticorps dirigés contre A $\beta$  devraient le neutraliser et prévenir l'agrégation. Des candidats médicaments ont été conçus et se sont révélés prometteurs lors des études précliniques. La première étude d'immunisation de souris modèle de la maladie d'Alzheimer a montré en 1999 une réduction très significative de la charge amyloïde. De nombreuses autres ont suivi, soutenant l'hypothèse selon laquelle diminuer la présence d'A $\beta$  réduit les lésions

3. Hardy, John A. *et al.*, « Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis », *Science*, 1992, p.184-185.

4. Mutations décrites dans la forme familiale de la maladie d'Alzheimer chez l'humain et modèles murins de la pathologie. Alzforum : <https://www.alzforum.org/> (consultation le 13 Juillet 2024).

neuropathologiques et les déficits cognitifs chez ces souris, ouvrant la voie aux premiers essais cliniques.

Cependant, au début des années 2000, plusieurs essais cliniques impliquant des anticorps anti-A $\beta$  ont dû être suspendus : des patients ayant reçu le traitement ont développé une méningo-encéphalite. Plus récemment d'autres stratégies anti-A $\beta$  ont été passées au crible des essais cliniques<sup>5</sup>. Par exemple, l'Aduhelm (Aducanumab, BIIB037), développé par Biogen, a montré en phase 2 de l'essai clinique une réduction de la charge amyloïde, associée à une stabilisation cognitive des patients traités. La phase 3, développée pour évaluer l'effet thérapeutique de l'Aduhelm pour les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, a quant à elle donné des résultats mitigés. En effet, l'essai clinique a été arrêté en 2019 en raison du manque d'efficacité dans l'analyse intermédiaire par rapport aux résultats escomptés, pour reprendre en 2020 après discussion avec la *Food and Drug Administration* (FDA), l'agence fédérale en charge des autorisations de mise sur le marché de médicaments aux États-Unis d'Amérique. L'Aduhelm bénéficie de sa part d'une voie d'approbation accélérée qui a suscité une controverse parmi les scientifiques. Finalement, le 31 janvier 2024, Biogen annonce la fin des essais cliniques et de la commercialisation de l'Aduhelm<sup>6</sup>. Parallèlement, Biogen développe un autre anticorps anti-A $\beta$  avec Eisai, le Leqembi (Lecanemab, BAN2104). Là encore, les premières phases des essais cliniques montrent une efficacité à réduire la présence d'A $\beta$  cérébral, sans pour autant induire une amélioration ou une stabilisation cognitive des patients. Cependant, il est possible que cette absence d'effet ait été due à une distribution inégale des personnes présentant des troubles de la coagulation ou sous traitement anticoagulant. En effet, l'utilisation du Leqembi dans ces conditions semble entraîner une inflammation cérébrale, et des micro- voire macro-hémorragies cérébrales, contrecarrant de potentiels effets bénéfiques sur les performances cognitives des patients. En 2022, Biogen et Eisai rapportent des résultats positifs sur tous les critères d'une nouvelle étude en phase 3, et la FDA accorde au Leqembi une approbation traditionnelle complète. Ce nouveau médicament, dont l'autorisation de mise sur le marché européen est demandée mais pas encore obtenue, est destiné aux patients présentant des troubles cognitifs légers ou atteints d'une maladie d'Alzheimer au stade léger, et dont l'absence d'œdème ou d'hémorragie cérébrale est vérifiée par imagerie cérébrale avant et au cours du traitement<sup>7</sup>.

Malgré ces récentes sources d'espoir, l'inefficacité générale des stratégies anti-A $\beta$  chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré ou avancé a contribué à discréditer l'hypothèse de la cascade amyloïde. Les échecs successifs des essais cliniques ont par ailleurs remis en cause l'utilisation de souris comme modèle préclinique de la pathologie. Cependant, l'étude de ces modèles murins a permis de mettre en évidence d'autres perturbations cérébrales liées à la pathologie, qui peuvent susciter de l'intérêt pour la compréhension de celle-ci, mais aussi pour développer des stratégies thérapeutiques hors cascade amyloïde. Les modèles murins de la maladie d'Alzheimer

---

5. Jucker, Mathias *et al.*, « Alzheimer's disease : from immunotherapy to immunoprevention », *Cell*, 2023, p.4260-4270.

6. Communiqué de presse publié le 31 janvier 2024 sur le site de Biogen : <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>

7. Liste complète et actualisée des essais thérapeutiques en cours, site Alzforum : <https://www.alzforum.org/therapeutics> (consultation le 13 juillet 2024).

se sont révélés en particulier très pertinents pour la compréhension des anomalies des réseaux cérébraux et des dysfonctionnements neuronaux induits par la pathologie.

### **Activités épileptiques et maladie d'Alzheimer**

Dès les premières études utilisant les souris modèles de la maladie d'Alzheimer, un phénotype épileptique a été rapporté à partir d'observations opportunistes de manifestations comportementales chez les animaux transgéniques lors de leur manipulation. Ces observations suggéraient une modification dramatique de l'activité cérébrale et un lien possible avec la pathologie.

Les premiers enregistrements électroencéphalographiques (EEG), qui permettent d'observer l'activité électrique globale à la surface du cerveau, ont fourni des preuves indiscutables d'une activité épileptique chez les modèles murins de la maladie d'Alzheimer dès 2007. Ces observations ont suggéré que le phénotype épileptique avait pu être sous-estimé chez ces modèles murins. Outre les crises épileptiques, les enregistrements EEG de ces souris ont révélé la présence d'autres événements anormaux, appelés pointes interictales (littéralement « entre les crises », également appelées pointes-ondes), définis comme des ondes de forte amplitude et très brèves (20-200 millisecondes). Depuis, ces pointes-ondes ont été trouvées chez tous les modèles murins de la maladie d'Alzheimer, et ce très tôt dans le développement de la pathologie, y associant la présence d'activités épileptiques. Pour autant, ces phénomènes sont-ils présents chez les patients atteints par la maladie d'Alzheimer ?

De fait, la présence de crises épileptiques chez les patients souffrant des formes précoces de la FAD est bien documentée. En revanche, bien que l'incidence des crises épileptiques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sporadique soit clairement plus élevée que chez les sujets non malades du même âge, des crises convulsives franches, visibles, ne sont observées que chez 5 à 20% de ces patients, probablement par sous-estimation. Ainsi des enregistrements EEG plus longs (24h) de patients atteints de la forme sporadique montrent une activité épileptique spontanée, sans manifestation comportementale (dite subclinique), chez plus de 40% des sujets. Fait intéressant, il s'avère que ces patients-là ont déclaré un déclin cognitif 5,5 ans plus tôt que les patients sans activité épileptique. Cela suggère que l'évolution de la maladie est plus agressive chez les patients atteints d'épilepsie subclinique que chez les patients exempts de ce déséquilibre avéré de l'activité cérébrale<sup>8</sup>.

Ainsi, les modèles murins de la maladie d'Alzheimer ont permis de suspecter un lien entre l'activité épileptique et la maladie d'Alzheimer. Aujourd'hui, le dépistage de ces anomalies de l'activité cérébrale commence à être utilisé en clinique pour identifier les patients qui pourraient présenter un déclin cognitif plus rapide.

### **Des médicaments antiépileptiques contre la maladie d'Alzheimer ?**

Au début des années 2010, l'échec des essais cliniques utilisant des composés anti-A $\beta$  a renforcé les stratégies alternatives. La forte prévalence des crises épileptiques chez les patients a ainsi suggéré l'utilisation de médicaments antiépileptiques.

---

8. Rey, Christophe C. *et al.*, « What's new on Alzheimer's disease ? Insights from AD mouse models », *Encyclopedia of Biomedical Gerontology - An Introduction*, Elsevier Publishers, 2020.

En raison de leur influence directe sur l'activité neuronale, les canaux sodiques voltage-dépendants sont les cibles moléculaires de nombreux composés antiépileptiques. En effet, l'activation de ces canaux perméables aux ions sodium est une étape indispensable à la création des potentiels d'action, nécessaire à la transmission de signal électrique entre neurones *via* leurs synapses<sup>9</sup>. Parmi les bloqueurs de ces canaux, la phénytoïne, utilisée dès 1938, réduit efficacement les crises convulsives tant chez les patients épileptiques que chez les modèles animaux de cette pathologie. Paradoxalement, la phénytoïne exacerbe l'activité épileptique chez les modèles murins de la maladie d'Alzheimer. Fait intéressant, une étude rétrospective des données cliniques de patients traités avec la phénytoïne a montré que ce médicament antiépileptique était moins efficace pour réduire l'épilepsie chez cette population particulière, et qu'il était également moins bien toléré que les autres antiépileptiques. La même étude a également révélé que le levetiracetam (appelé Keppra en pharmacie) était parmi les médicaments antiépileptiques les plus efficaces pour réduire l'activité épileptique chez les patients et qu'il était également bien toléré<sup>10</sup>. Contrairement à la phénytoïne, le levetiracetam s'est avéré bénéfique pour les souris modèles de la maladie d'Alzheimer<sup>11</sup>. Un des essais cliniques a mis en évidence les effets bénéfiques sur plusieurs critères cliniques et comportementaux dans la sous-population de patients présentant des activités épileptiques avérées. En revanche, ce traitement se révèle inefficace pour les patients pour lesquels aucune épilepsie n'est détectée<sup>12</sup>. Ainsi, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de crises d'épilepsie peuvent présenter un déclin cognitif accéléré et pourraient bénéficier de traitements antiépileptiques.

### Altération des oscillations cérébrales et maladie d'Alzheimer

Les activités épileptiques observées chez les souris modèles ainsi que certains patients révèlent l'existence d'un profond déséquilibre dans l'activité cérébrale de ces individus, les neurones hors contrôle « déchargeant » alors de manière erratique. Cela est dû à une diminution de l'activité des neurones inhibiteurs du cerveau. En effet, bien que peu nombreux, ces neurones inhibiteurs forment un réseau jouant un rôle primordial dans l'organisation de l'activité cérébrale et du flux d'informations qu'elle traduit. Garde-fous, ils évitent l'emballement du système (comme les crises épileptiques), mais agissent surtout en chefs d'orchestre de l'activité cérébrale. En inhibant simultanément plusieurs milliers de neurones, ils les contraignent au silence ; au contraire, en levant leur inhibition, ils autorisent les neurones ainsi libérés à jouer leur musique simultanément, sous forme de décharges électriques et de libération de neurotransmetteurs dans les synapses. C'est de cette synchronie, sous l'impulsion des neurones inhibiteurs, qu'émergent les réseaux de neurones, et de cette musique synchronisée que naissent les oscillations cérébrales.

9. Voir dans ce recueil la communication de Marie-Christine Miquel : « La plasticité cérébrale au cœur des neurosciences - Précisions et illustrations ».

10. Vossel, Keith A. *et al.*, « Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease », *JAMA Neurology*, 2013, p.1158-1166.

11. Sanchez, Pascal E. *et al.*, « Levetiracetam suppresses neuronal network dysfunction and reverses synaptic and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model », *PNAS*, 2013, p. 16774-16782.

12. Vossel, Keith A. *et al.*, « Effect of levetiracetam on cognition in patients with Alzheimer disease with and without epileptiform activity », *JAMA Neurology*, 2021, p. 1345-1354.

L'activité rythmique du cerveau permet d'organiser le flux d'informations et de synchroniser précisément l'activité neuronale nécessaire au traitement cognitif. Cette activité peut osciller à différentes fréquences (en hertz, Hz) dont la puissance sur l'EEG reflète l'état comportemental de l'animal. Les oscillations de type gamma (40-150 Hz) sont impliquées dans les processus de perception sensorielle et de mémoire. Chez l'humain, une augmentation sélective des oscillations gamma est observée pendant l'apprentissage et prédit la réussite de l'encodage de nouveaux souvenirs. Chez l'animal, on observe une augmentation de la puissance de ces oscillations gamma lors de la détection de la nouveauté, ou encore lors de la résolution de certaines tâches. À l'inverse, cette activité cérébrale est quasiment nulle lorsque l'animal ne montre aucune activité d'exploration. Ces oscillations gamma sont contrôlées par l'activité synaptique d'une population particulière de neurones inhibiteurs : les neurones à parvalbumine (du nom d'une protéine qu'ils expriment). Ces neurones peuvent émettre des décharges électriques à des fréquences très élevées, sous-tendant ainsi la synchronisation de neurones dans le tempo des oscillations gamma<sup>13</sup>. Or, leur fonctionnement est fortement altéré tant chez les souris modèles que chez les patients Alzheimer. En effet, les EEG des souris présentent des fluctuations anormales des oscillations gamma. Plus précisément, des pics totalement aberrants de gamma, ou encore de longues périodes de diminution de sa puissance, et ce indépendamment du fait que les souris soient engagées dans un comportement d'exploration ou au repos. Réciproquement, restaurer le fonctionnement des neurones à parvalbumine par des manipulations génétiques réduit les anomalies de l'activité cérébrale des souris modèles, avec une amélioration de leurs performances mnésiques<sup>14</sup>.

### **Les neurones à parvalbumine : le substrat de la réserve cognitive ?**

Les neurones à parvalbumine présentent la particularité d'être très sensibles aux expériences vécues par les individus. Ils sont d'ailleurs très peu actifs dans les premiers moments de la vie, et leur activité va peu à peu se renforcer avec l'accumulation d'expériences sensorielles et cognitives. En revanche, à l'âge adulte, ils ont généralement une activité forte et soutenue. On les trouve alors étroitement associés à une matrice extracellulaire spécifique, appelée PNN pour *perineuronal net*, sorte de manteau formé de dérivés de glucides et de protéines, garantissant la stabilité des synapses de ces neurones et par là même leur activité électrique et celle du réseau de neurones qu'ils contrôlent.

De nombreuses études montrent qu'un mode de vie stimulant, c'est-à-dire riche en expériences et activités physiques et cognitives, intellectuelles et sociales, serait favorable à la mise en place d'une réserve cognitive, permettant de diminuer le risque d'atteintes cognitives, mais également de compenser les effets des atteintes neuropathologiques sur les fonctions mnésiques<sup>15</sup>. Chez le rongeur, la méthode d'enrichissement environnemental consiste à placer les animaux dans de grandes cages

13. Hu, Hua *et al.*, « Fast-spiking, parvalbumin+ GABAergic interneurons : from cellular design to microcircuit function », *Science*, 2014, p. 529.

14. Verret, Laure *et al.*, « Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model », *Cell*, 2012, p. 708-721.

15. Stern, Yaakov, « Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease », *The Lancet Neurology*, 2012, p.1006-1012.



avec des congénères plus nombreux que dans leur hébergement habituel, ainsi que des objets changés régulièrement afin de multiplier les stimulations. Dans ce contexte, nous avons montré que l'hébergement de souris modèles de la maladie d'Alzheimer dans un environnement enrichi, avant l'apparition des premiers symptômes de la pathologie et pendant quelques semaines seulement, permet de limiter les atteintes neuropathologiques et comportementales des individus une fois âgés<sup>16</sup>. Ceci suggère que le séjour dans un environnement stimulant induit des modifications cérébrales durables se traduisant en améliorations comportementales à long terme. De plus, un tel séjour en environnement enrichi entraîne une augmentation du nombre de neurones à parvalbumine et de leur PNN chez les souris modèles de la maladie d'Alzheimer<sup>17</sup>. Le remodelage de ces neurones pourrait donc contribuer à l'établissement de la réserve cognitive, et conférer au cerveau une forme de résistance face aux atteintes neuropathologiques pour maintenir des fonctions cognitives efficaces.

Si les neurones à parvalbumine sont sollicités par les stimulations complexes et multisensorielles dans un environnement enrichi, ils le sont également lors de stimulations plus simples, ouvrant des perspectives inédites pour le traitement de la pathologie. Ainsi l'application de stimuli sensoriels (visuels et auditifs) dans la gamme de fréquence des oscillations gamma (40 Hz) s'avère suffisante pour induire une « résonance » des réseaux cérébraux concernés à la même fréquence, *via* l'entraînement de l'activité des neurones à parvalbumine. Ce dispositif, baptisé GENUS (pour *Gamma Entrainment Using Sensory stimuli*), a montré son efficacité pour provoquer l'émergence d'oscillations gamma dans les cortex visuel et auditif directement visés par ces stimulations. De plus, ces oscillations à 40 Hz induites par stimulations audio-visuelles se propagent jusque dans certaines régions cérébrales affectées par la maladie d'Alzheimer, à savoir le cortex préfrontal et l'hippocampe des souris modèles de la pathologie. De façon importante, cette activité gamma induite par GENUS s'accompagne d'une activation de la microglie, les cellules immunitaires résidentes du cerveau, d'une dilatation des vaisseaux sanguins cérébraux et du transport trans-vasculaire amyloïde, amenant à une amélioration de l'élimination du peptide Aβ. Enfin, les souris modèles de la maladie d'Alzheimer soumises à ce protocole de stimulations sensorielles montrent une amélioration de leurs performances mnésiques<sup>18</sup>. L'efficacité du dispositif GENUS est aujourd'hui évaluée dans plusieurs essais cliniques en cours. Une étude pilote récemment publiée montre ainsi que des patients soumis à un protocole de stimulations visuelles et auditives à 40 Hz 1h par jour pendant 3 mois montrent une réduction de la neurodégénérescence et une amélioration cognitive<sup>19</sup>. Il est important de signaler que cette étude, interrompue par la pandémie de SARS-COV2, ne concerne qu'une dizaine de participants. Cependant, ces travaux suggèrent l'incroyable potentiel curatif de l'induction d'oscillations gamma dans

16. Verret, Laure *et al.*, « Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice », *Neurobiology of Aging*, 2013, p. 211-225.

17. Cattaud, Vanessa *et al.*, « Early disruption of parvalbumin expression and perineuronal nets in the hippocampus of the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease can be rescued by enriched environment », *Neurobiology of Aging*, 2018, p. 147-158.

18. Chan, Diane *et al.*, « Induction of specific brain oscillations may restore neural circuits and be used for the treatment of Alzheimer's disease », *Journal of Internal Medicine*, 2021, p. 993-1009.

19. Chan, Diane *et al.*, « Gamma frequency sensory stimulation in mild probable Alzheimer's dementia patients : results of feasibility and pilot studies », *PLOS ONE*, 2022, p. 1-25.



le cerveau atteint par la pathologie amyloïde, qui plus est *via* une approche peu voire pas invasive.

## **Conclusion**

Les souris modèles de la maladie d'Alzheimer ne reproduisent pas fidèlement la pathologie humaine et plusieurs interventions thérapeutiques prometteuses chez ces modèles se sont soldées par des échecs au crible des essais cliniques. Néanmoins, ces modèles animaux demeurent des outils précieux pour comprendre comment la pathologie affecte l'activité cérébrale ainsi que l'origine des troubles cognitifs. Ils permettent d'identifier des cibles moléculaires cruciales dans le processus de la maladie et de caractériser des biomarqueurs potentiels pour un diagnostic précoce chez les patients. Ainsi, malgré les difficultés, ces recherches ouvrent la voie vers de nouvelles perspectives thérapeutiques et nourrissent l'espoir d'un avenir dans lequel la maladie d'Alzheimer pourra être diagnostiquée plus tôt, traitée plus efficacement et peut-être même prévenue.

