

**BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE**

Le cerveau est isolé du reste de l'organisme par la barrière hémato-encéphalique (BHE), paroi des vaisseaux sanguins constituée de cellules endothéliales jointives, qui contrôle étroitement les échanges entre les compartiments sanguin et cérébral.

**ULTRASONS BIOMÉDICAUX**

Ondes mécaniques qui engendrent des oscillations dans les milieux qu'elles traversent. Elles peuvent être utilisées à des fins diagnostiques (échographie, écho-Doppler...) ou bien thérapeutiques (destructions de tumeurs, calculs, calcifications...)

**MALADIE D'ALZHEIMER**

Caractérisée par des troubles de la mémoire récente, une perte progressive des facultés cognitives et de l'autonomie, elle est associée à la présence dans le cerveau de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires due la protéine Tau.

# Alzheimer : la piste des ultrasons

Une nouvelle thérapie est à l'essai, les ultrasons. Ils ouvriraient la barrière cellulaire qui protège le cerveau pour le débarrasser des protéines toxiques liées à la maladie.

Par Elena Sender @ElenaSender

**S**ÉSAME OUVRE-TOI ! Et si, grâce aux ultrasons, il devenait possible d'avoir accès au cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour le « nettoyer » des protéines toxiques impliquées dans la maladie ? Cette idée révolutionnaire fait actuellement l'objet de quelques essais cliniques à travers le monde. En France, une première étude vient de s'achever à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris. Sous la houlette du Pr Alexandre Carpentier, chef du service de neurochirurgie, dix patients atteints par cette pathologie qui aboutit à la mort progressive des neurones — et qui touche en France près de un million de personnes — ont été traités de la sorte. Pour l'instant il ne s'agit que d'une étude préli-

minaire (dite de phase I), afin de tester la faisabilité et la sécurité de la procédure, mais elle marque un jalon dans la course contre cette maladie qui demeure incurable, malgré l'espoir récent qu'a suscité le succès, certes modeste, d'un médicament (lire p. 12).

**Une ouverture temporaire et réversible**

Pour comprendre il faut savoir que notre cerveau est sous bonne garde, protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE) : une couche de cellules collées-serrées autour des vaisseaux sanguins cérébraux, qui empêche l'entrée en provenance du sang de toutes les molécules d'une taille (poids moléculaire) supérieure à 500 daltons (Da), c'est-à-dire 95 % d'entre

**-13%**

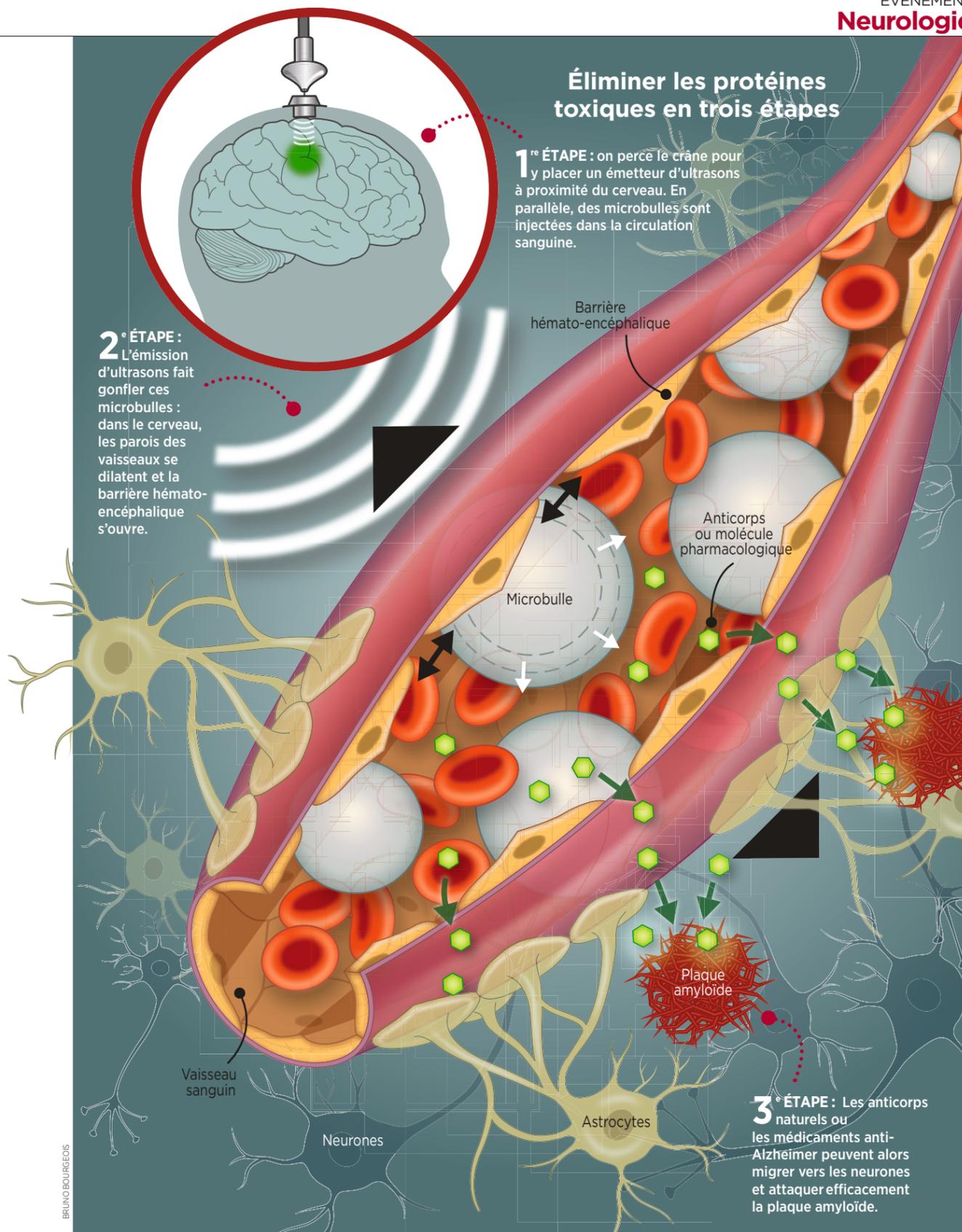
La baisse de l'incidence de la maladie d'Alzheimer en Europe et aux États-Unis en dix ans, qui touche 60 à 70 % des 50 millions de personnes atteintes de démence dans le monde. Le recul du tabagisme en serait notamment à l'origine. (source : Neurology 2020)

elles. La BHE est, de surcroît, une super-nettoyeuse, débarrassant les neurones de leurs déchets, notamment les peptides amyloïdes-bêta qui, s'ils s'accumulent, s'agrègent en plaques amyloïdes, l'une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ce serait d'ailleurs la perte d'efficacité de nettoyage de la BHE qui, avec l'âge, aboutirait à l'accumulation de ces plaques dans le cerveau. Cependant, même chez les personnes atteintes d'Alzheimer, cette barrière demeure assez étanche pour faire barrage aux médicaments. « Seules 1 % des molécules anti-Alzheimer [anticorps monoclonaux qui visent les protéines toxiques] testées parviennent à traverser, expose Alexandre Carpentier. Ce qui expliquerait le peu de succès des essais cliniques. » D'où l'idée d'ouvrir momentanément la BHE. Comment ? Grâce aux ultrasons selon une constatation faite dans les années 2000 dans le laboratoire de Kullervo Hynynen, un spécialiste de physique biomédicale de l'École de



**« Seules 1 % des molécules anti-Alzheimer parviennent à traverser la barrière hémato-encéphalique »**

Pr Alexandre Carpentier, chef du service de neurochirurgie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, à Paris





STEPHANIE DESAKUTIN/AFP

## INTERVIEW

## PR BRUNO DUBOIS

CHEF DU SERVICE DES MALADIES COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES À L'HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE À PARIS, AUTEUR D'« ALZHEIMER LA VÉRITÉ SUR LA MALADIE DU SIÈCLE » (GRASSET)

## « La définition de la maladie doit être débattue »

**Le laboratoire américain Biogen a demandé une autorisation de mise sur le marché pour l'aducanumab, son médicament anti-Alzheimer. Disposera-t-on enfin d'un traitement en 2021 ?**

Biogen a présenté deux études sur l'aducanumab dans le traitement précoce d'Alzheimer. L'une — où plus de patients avaient reçu la dose maximale — a eu un résultat positif (22 % de ralentissement du déclin cognitif). L'autre était négative. On ne peut préjuger de la réponse de la FDA (l'agence du médicament américaine) mais si elle donne son accord sur la base d'une seule étude positive, au lieu de deux requises, ne prend-elle pas le risque de baisser les standards de validation ? Cela dit, cet essai positif redonne de l'espoir après l'échec de 413 essais cliniques ces vingt dernières années.

**Cet essai positif valide-t-il enfin l'hypothèse dite amyloïde de la maladie ?**

Laducanumab vise le peptide amyloïde- $\beta$ . Ce résultat étaye donc, pour la première fois, l'hypothèse amyloïde qui suppose que la maladie résulte d'une cascade biologique impliquant le peptide amyloïde- $\beta$  mal replié, agrégé en plaques. Sa présence dans le cerveau propagerait une dégénérescence neurofibrillaire due à la protéine tau. Il existe cependant une autre hypothèse : l'amyloïde et tau ne seraient que des facteurs de risque.

**S'il ne s'agit que de facteurs de risque, quand dire qu'une personne est malade ?**

C'est toute la question ! Outre-Atlantique, les scientifiques penchent pour une définition purement biologique : est malade qui est porteur de biomarqueurs (peptide amyloïde, tau...), même sans symptômes. Cet état préclinique est très étudié à des fins de recherche mais peut-on admettre cette définition en routine clinique ? Je réponds non. Il est éthiquement irrecevable d'annoncer à quelqu'un sans symptômes qu'il a la maladie d'Alzheimer. Cette définition doit être débattue, avant que ne soient disponibles des examens sanguins de routine. **Propos recueillis par E. S.**

► médecine de Harvard à Cambridge (États-Unis), aujourd'hui à l'institut Sunnybrook (Canada). Tout réside dans l'émission pulsée des ultrasons (au lieu d'une émission en continu en imagerie échographique) : ces ultrasons émis par une sonde placée sur le crâne (technique dite HIFU) font vibrer les agents de contrastes échographiques habituels (microbulles gazeuses de dix micromètres de diamètre) injectés de façon synchrone dans la circulation sanguine. « Les microbulles entrent en résonance, exerçant sur la paroi des capillaires un léger stress viscoélastique qui crée une ouverture temporaire et réversible de la BHE », explique Alexandre Carpentier. Les premières expériences chez l'animal sont sans appel : des molécules mesurant jusqu'à 2000 kDa parviennent à passer.

S'inspirant de ces résultats, le chercheur français a conçu un tout autre dispositif (technique Sonocloud), directement implanté dans la calotte osseuse du sujet. « Le crâne absorbe 80 % de l'énergie émise, précise-t-il. Avec un émetteur interne, en contact avec les méninges [tissu qui recouvre le cerveau], on décuple l'efficacité

des ultrasons qui parviennent au cerveau. » Et le professeur de faire un petit calcul : « Avec l'HIFU externe, quatre heures de traitement sont nécessaires pour ouvrir de 1 à 4 cm<sup>3</sup> de BHE » ce qui peut être bon pour envoyer des traitements dans des zones très localisées comme les noyaux gris centraux impliqués dans la maladie de Parkinson. « Alors qu'il suffit de sept minutes pour ouvrir jusqu'à 45 cm<sup>3</sup> de barrière pendant les six heures suivantes avec l'émet-

teur implanté ! De quoi ouvrir une zone pertinente pour des pathologies diffuses comme Alzheimer ou le glioblastome (tumeur cérébrale). » Dans le cas de cette dernière, la procédure a été testée chez l'humain dès 2015, permettant de faire pénétrer « quatre à cinq fois plus d'agents chimiothérapeutiques dans le cerveau », selon l'expert. Les premiers résultats, sur 25 patients, ont été publiés dans la revue *Science* : la survie, habituellement de huit mois, a été portée à douze mois, en bonnes conditions. « Ce n'est évidemment pas assez mais c'est un signal qu'une amélioration est possible », assure Alexandre Carpentier.

**Efficace... même sans anticorps monoclonaux**

Et pour la maladie d'Alzheimer ? Une équipe de l'Institut du cerveau

**L'émetteur interne, en contact avec les méninges, permet de multiplier par dix l'efficacité des ultrasons qui arrivent jusqu'au cerveau**

de l'université du Queensland (Australie), menée par le biologiste Jürgen Götz, fait une découverte stupéfiante en 2015. La procédure HIFU est efficace même sans ajout d'anticorps monoclonaux. Les plaques amyloïdes sont en effet réduites chez 75 % chez les souris ainsi traitées. Mieux ! leurs performances de mémoire spa-

tiale et de reconnaissance en sont améliorées. « Nos résultats suggèrent que les ultrasons répétés sont utiles pour éliminer le peptide amyloïde- $\beta$  dans le cerveau de la souris sans dommages manifestes. Le potentiel thérapeutique de cette méthode non invasive devrait être exploré plus avant dans la maladie d'Alzheimer », concluent alors les auteurs. Comment expliquer ce phénomène ? « Lorsque la BHE est ouverte, elle laisse passer des anticorps endogènes (produits par

## LIEUX DE VIE

## Le Village landais Alzheimer, un établissement pilote

**A**méliorer le bien-être des malades d'Alzheimer, de leurs proches et des soignants sans médicament, tel est l'enjeu du Village landais Alzheimer, un projet pilote d'établissement spécialisé, qui a ouvert ses portes ce printemps à Dax (Landes). Installés dans 16 maisons sur cinq hectares de verdure, 120 malades d'Alzheimer vont y bénéficier d'un accompagnement personnalisé, « comme à la maison » : une liberté totale de mouvements et un rythme quotidien adapté à chacun. Et la possibilité de se mélanger à la population, le village étant doté d'un auditorium, d'une médiathèque, d'un salon de coiffure et d'un restaurant, ouvert au public. Pourquoi de telles mesures ? « Dans les six mois qui suivent l'entrée en institution "classique", se produit une dégradation sur le plan fonctionnel cognitif et sur celui de la santé en général », souligne Hélène Amieva, professeure de psychogérontologie à l'université de Bordeaux-II et chercheuse Inserm. En cause : la rupture trop brutale avec la routine qui, pour les



Le site comprend un restaurant et un auditorium ouverts à tous, pour que malades et population se côtoient.

malades, permet de continuer à fonctionner, étant donné le peu de ressources cérébrales qu'il leur reste pour s'adapter aux changements. « L'intérêt du village est donc d'essayer de mimer au maximum la vie quotidienne telle qu'elle était avant », précise la chercheuse. Autre originalité, son équipe est installée à demeure pour cinq ans afin d'évaluer le projet car il faut savoir si ces initiatives sont davantage

adaptées ou non que les Ehpad classiques ». Il s'agira ainsi de quantifier la qualité de vie et la participation sociale des résidents, et les comparer à celles d'un Ehpad traditionnel du département. « Nous examinerons également la capacité fonctionnelle (actes de la vie quotidienne), la mobilité, les fonctions cognitives et les troubles du comportement des résidents, ainsi que leur consommation de

soins (médicaments et visites médicales) », précise la professeure. Enfin, le rapport coût/efficacité sera étudié « afin d'en démontrer la viabilité économique ». Pour l'heure, l'accueil coûte 65,42 euros par jour (hébergement et soins) pris en charge par les aides. L'équivalent des tarifs habituellement pratiqués dans les Ehpad publics de la région.

► l'organisme) de 150 à 200 kDa, souligne Alexandre Carpentier. Ils adhèrent alors aux plaques amyloïdes, ce qui active les cellules "nettoyeuses" du cerveau (microgliales), qui les éliminent. » Hypothèse complémentaire : « l'albumine (60 kDa) — qui passe aussi — se lie aux plaques amyloïdes et facilite cette élimination ». Reste à vérifier si cela fonctionne chez l'humain, sans effets délétères. En 2018, l'équipe de Sun-

nybrook a ainsi publié le premier essai de phase I de HIFU externe, sur cinq patients, sans effet secondaire. La phase II sur 30 patients est en cours. En France, depuis 2017, dix patients Alzheimer du Pr Bruno Dubois (lire l'interview p. 12) et du Dr Stéphane Epelbaum ont été équipés d'un implant SonoCloud et ont bénéficié de sept séances à 15 jours d'intervalle pour un résultat attendu, en octobre prochain. « Nous savons déjà que

la méthode est non toxique, assure le Pr Carpentier. Il faudra davantage de séances pour gagner en efficacité. » Deux émetteurs invisibles pourraient aussi être implantés de chaque côté du crâne, pour cibler les hippocampes et les cortex temporaux du cerveau, touchés dans la maladie d'Alzheimer. Si Alexandre Carpentier trouve le financement pour cette future étude, des résultats pourraient tomber dans deux ans. ■