

STRATEGIE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE SUR LA MALADIE D'ALZHEIMER : MODÈLES ANIMAUX ET BIOMARQUEURS

STRATEGY FOR TRANSLATIONAL RESEARCH ON ALZHEIMER'S DISEASE: ANIMAL MODELS AND BIOMARKERS

Par Marc DHENAIN⁽¹⁾

(Communication présentée le 03 Octobre 2013)

RÉSUMÉ

La maladie d'Alzheimer entraîne des altérations cognitives sévères et est caractérisée par deux lésions neuropathologiques : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Elle induit également une atteinte fonctionnelle des neurones cholinergiques. Des biomarqueurs en imagerie permettent d'établir l'histoire naturelle de la maladie et montrent une atteinte du métabolisme du glucose et une atrophie cérébrale évolutive. Le développement de nouveaux médicaments contre cette maladie repose en grande partie sur des étapes précoces qui impliquent l'animal. Plusieurs modèles animaux ont été développés pour valider des thérapies modulant les atteintes cholinergiques ou la charge amyloïde. L'utilisation de biomarqueurs chez ces modèles permet de déterminer divers endophénotypes qui peuvent être comparés aux endophénotypes de l'homme. L'étude comparative des effets de médicaments ou candidats médicaments sur les endophénotypes des modèles animaux et de l'homme permet de rationaliser les prises de décisions basées sur les études chez l'animal lors du développement de nouveaux médicaments.

Mots-clés : biomarqueurs, endophénotypes, maladie d'Alzheimer, modèles animaux, thérapies.

SUMMARY

Alzheimer's disease is leading to severe cognitive alterations in humans and is associated to two main neuropathologic lesions: amyloid plaques and neurofibrillary tangles. It also leads to functional alterations of cholinergic neurons. Imaging biomarkers can reveal the natural history of the disease and show an alteration of glucose metabolism and an evolving cerebral atrophy process. The development of new therapies against this disease relies on early stages involving animals and specific animal models have been developed to validate therapies modulating cholinergic alterations or amyloid load. Using biomarkers in these models can reveal animal endophenotypes that can be compared to human endophenotypes. Comparative studies of the effects of validated or candidate medicines on the endophenotypes of animal models and humans allow rationalizing decision-making on the basis of animal studies during the development of new therapies.

Key words: biomarkers, endophenotypes, Alzheimer's disease, animal models, therapies.

(1) Docteur Vétérinaire, Docteur de l'Université Paris VI, Directeur de Recherche du CNRS, URA CEA CNRS 2210 – MIRCen - 18 Route du Panorama, 92265 Fontenay aux Roses. Marc.Dhenain@cea.fr

INTRODUCTION

Maladie d'Alzheimer : caractérisation, biomarqueurs et thérapies chez l'homme

Les maladies du système nerveux affectent environ 3% de la population des pays industrialisés. La découverte de thérapies contre ces maladies se heurte à un problème d'attrition important : 92% des médicaments testés de façon expérimentale chez l'homme n'aboutissent pas à une mise sur le marché (Kola & Landis, 2004). La maladie d'Alzheimer est la maladie neuro-dégénérative la plus répandue actuellement. Elle induit une atteinte cognitive sévère. Une fois le diagnostic clinique posé, elle mène au décès du patient après environ 10 ans d'évolution lente mais inexorable. Par ailleurs, des études épidémiologiques démontrent que les altérations cognitives commencent au moins 10 ans avant le début de la phase clinique de la maladie (Amieva *et al.* 2005). De nombreux travaux cherchent à comprendre les cascades d'événements se produisant lors de la longue phase asymptomatique de la maladie. Il s'agit de définir ses **endophénotypes**, c'est-à-dire des phénotypes intermédiaires et « cachés » dont la manifestation est plus proche du processus initiateur de la maladie que le phénotype final (Gottesman & Gould, 2003). Leur identification permet de classer les patients lors d'études cliniques et de définir des jalons lors du traitement de maladies chroniques. Les endophénotypes peuvent être caractérisés par des marqueurs que l'on peut mettre en évidence post-mortem, par exemple, par les techniques histologiques ou biochimiques, ou par des biomarqueurs, paramètres biologiques que l'on peut mesurer, in vivo, de façon objective. Ils informent sur un processus biologique pathogénique ou une réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique (Biomarkers Definitions Working Group Bethesda, 2001) et permettent de suivre les paramètres biologiques sur un mode longitudinal. Certains d'entre eux donnent accès à des informations fonctionnelles, inaccessibles lors d'études *post-mortem*. Il existe des biomarqueurs biochimiques ou en imagerie. Nous nous focaliserons sur les biomarqueurs en imagerie.

Les lésions microscopiques de la maladie d'Alzheimer sont les dépôts extracellulaires de protéines amyloïdes ou plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires constituées de dépôts intracellulaires de protéines Tau anormalement phosphorylées. Ces altérations entraînent des dysfonctions synaptiques et des pertes neuronales. Pendant très longtemps, ces lésions ne pouvaient être détectées qu'en *post-mortem* par des examens neuropathologiques. Désormais, les plaques amyloïdes peuvent être détectées *in-vivo*, grâce à des examens en imagerie par tomographie par émission de positons (TEP) et à des ligands spécifiques. Ces examens ont révélé que les plaques amyloïdes apparaissent 17 ans avant le début de la phase clinique de la maladie (Villemagne *et al.* 2013). Les dégénérescences neurofibrillaires seront également détectables par imagerie TEP dans un futur proche (Maruyama *et al.* 2013). La maladie est également caractérisée par une atrophie cérébrale qui touche l'hippocampe en priorité, puis s'étend à l'ensemble

du cerveau. Elle peut être détectée *in-vivo* par imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). L'atrophie hippocampique est visible quatre ans avant la phase clinique de la maladie et est statistiquement liée aux performances cognitives (Villemagne *et al.* 2013). Elle est fortement liée à la présence de dégénérescences neurofibrillaires (Jack *et al.* 2013). Les neurones du système cholinergique cérébral sont particulièrement altérés, au moins fonctionnellement dans les stades précoces de la maladie (Coyle *et al.* 1983). Les atteintes cholinergiques sont visibles en imagerie TEP (Kendziorra *et al.* 2011), même si les ligands actuels ne sont pas encore optimaux. Les atteintes fonctionnelles associées à la maladie d'Alzheimer peuvent être détectées avec différentes techniques d'imagerie : la TEP avec des ligands analogues du glucose (18F-FDG) révèle un hypométabolisme cérébral (Jack *et al.* 2013) ; une réduction de la perfusion cérébrale, corrélée à l'hypométabolisme cérébral, est aussi mise en évidence grâce à l'IRM (Chen *et al.* 2011). L'IRM permet également de mesurer les variations du flux sanguin cérébral local induite par une stimulation cérébrale (imagerie de l'effet BOLD ou *Blood Oxygen Level Dependant*). La méthode révèle des altérations de l'activation cérébrale associée à une tâche cognitive chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Fleisher *et al.* 2005). L'IRM fonctionnelle est également utilisée pour caractériser les réseaux neuronaux en mode repos. Il s'agit de détecter différentes régions du cerveau qui sont actives de façon synchrone lorsque le cerveau est au repos. Le réseau du mode par défaut est un réseau actif lorsqu'un individu n'effectue aucune tâche précise. Son activité diminue lors d'une tâche cognitive. Le réseau du mode par défaut inclut différentes régions du cerveau telles que le précuneus, le cortex cingulaire postérieur, le cortex pariétal inférieur, le cortex frontal supérieur médian et le cortex cingulaire antérieur. Des autres réseaux ont également été identifiés, par exemple un réseau visuel, un réseau attentionnel ou un réseau frontopariétal (Lee *et al.* 2012). Au cours de la maladie, l'amyloïde s'accumule en priorité dans le réseau du mode par défaut et cette accumulation entraîne une altération de son fonctionnement (Sperling *et al.* 2009).

L'utilisation de biomarqueurs a permis d'établir une chronologie d'apparition des altérations : les plaques amyloïdes arrivent en premier, suivies des dégénérescences neurofibrillaires, puis des altérations fonctionnelles et de l'atrophie cérébrale qui précèdent les troubles cognitifs majeurs (**figure 1**) (Jack *et al.* 2013).

Les traitements de la maladie d'Alzheimer doivent agir sur les altérations cognitives pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Leur mise au point repose sur l'identification de **cibles thérapeutiques**. Les traitements disponibles sur le marché reposent sur des médicaments symptomatiques qui modulent principalement la neurotransmission cholinergique. Les pistes thérapeutiques actuelles visent à moduler le décours de la maladie notamment en ciblant l'amyloïde (Mangialasche *et al.* 2010). Les biomarqueurs aident à mieux comprendre l'action des médicaments, à valider l'**engagement des cibles** visées et à suivre l'effet de leur modification sur la cascade des événements menant aux troubles cognitifs.

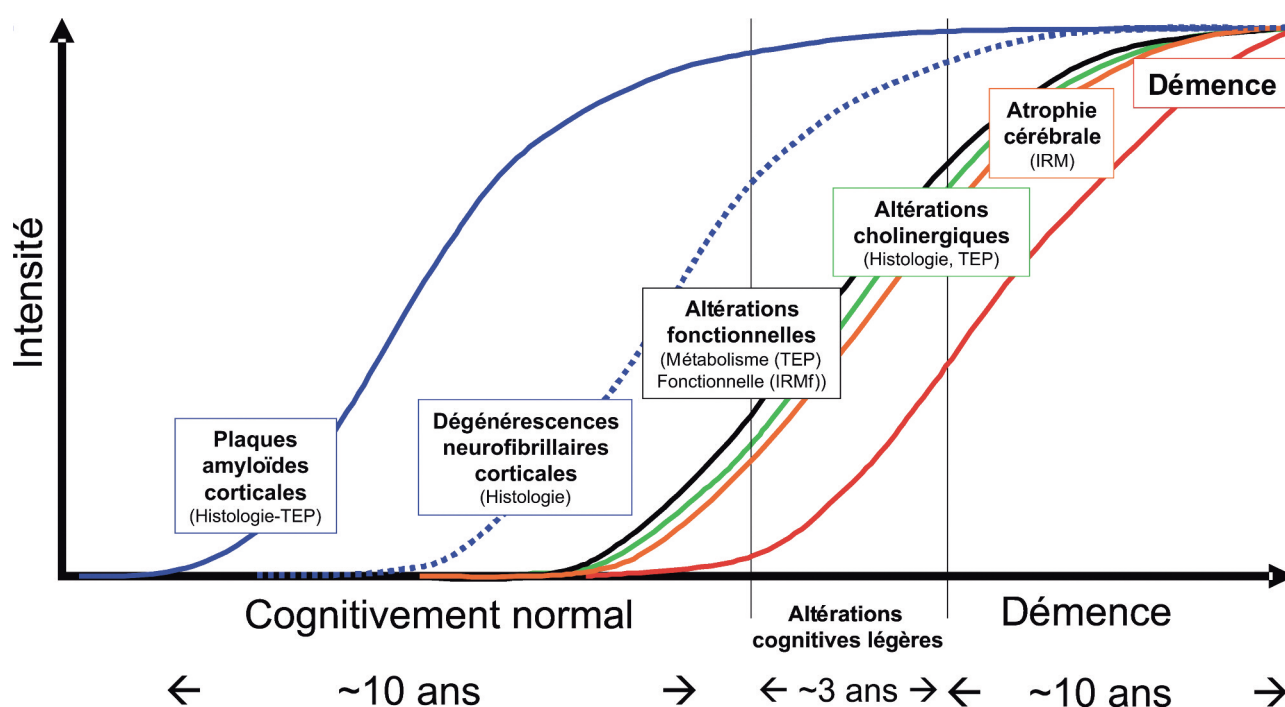


Figure 1 : Évolution temporelle "modélisée" des lésions de la maladie d'Alzheimer. Les lésions amyloïdes apparaissent avant les dégénérescences neurofibrillaires corticales. Les altérations fonctionnelles détectables en imagerie TEP sont visibles presque en même temps que les atteintes morphologiques et apparaissent avant les atteintes cognitives sévères. La localisation des altérations fonctionnelles cholinergiques dans le décours de la maladie est encore mal déterminée et leur place sur ce graphe est très hypothétique. Ce schéma d'évolution de la maladie est régulièrement amélioré (Jack et al. 2013). Il s'agit principalement d'une base de travail utilisée pour comparer les altérations chez l'homme et chez les modèles animaux de certaines altérations de la maladie d'Alzheimer. (Schéma adapté de Jack et al. 2013).

Modèles animaux de la maladie d'Alzheimer : généralités et critères de validité

La recherche biomédicale sur les maladies humaines implique des étapes précoces qui font appel à l'expérimentation sur l'animal (Académie Vétérinaire de France, 2012 ; Franco, 2013). Les modèles animaux permettent de déterminer des mécanismes biologiques dans un environnement contrôlé, de générer des hypothèses mécanistiques pour identifier des cibles médicamenteuses pertinentes et d'évaluer des effets thérapeutiques afin de prendre des décisions concernant le devenir d'un candidat médicament. Cependant, les modèles animaux qui reproduisent parfaitement les maladies humaines sont rares. Il importe alors de connaître leurs limites afin que les connaissances issues de leur utilisation soient pertinentes et réellement transposables à la pathologie humaine. Il convient donc de pouvoir estimer rapidement, lors de l'étude d'un modèle animal, s'il est représentatif/prédictif de la maladie humaine. Quatre critères sont retenus pour estimer sa validité/qualité (Willner, 1986) :

- 1) la **validité de construction**, qui reflète la similitude entre les mécanismes de construction du modèle et ceux qui sont impliqués dans la maladie humaine ;
- 2) la **validité d'apparence**, c'est-à-dire la capacité à reproduire des lésions, mécanismes ou symptômes de la maladie humaine chez l'animal ;
- 3) la **validité de prédiction**, c'est-à-dire la capacité à prédire un mécanisme ou l'effet d'un traitement chez l'homme à partir des études chez l'animal. Celle-ci implique que les molécules aient été testées chez l'homme (et chez l'animal), ce qui pendant longtemps n'a pas été le cas pour la maladie d'Alzheimer ;
- 4) la **facilité d'accès au modèle et aux techniques qui permettent son étude**, un quatrième critère de qualité également important.

Ces dernières années ont vu l'échec de plusieurs essais cliniques qui cherchaient à valider des médicaments contre la maladie

d'Alzheimer, ce qui a entraîné une remise en question de la valeur prédictive des modèles animaux. Ces essais cliniques ont cependant permis d'établir l'effet de traitements chez l'homme et de fixer des points de référence à partir desquels il est possible d'évaluer la validité de prédiction des modèles animaux. Dans cet exposé, nous comparerons les données chez l'homme et chez les principaux modèles animaux utilisés pour développer les traitements cholinergiques et anti-amyloïdes. Nous soulignerons l'intérêt de l'utilisation de biomarqueurs pour caractériser des endophénotypes et comparer les modèles animaux et l'homme.

MODÈLES ANIMAUX D'ATTEINTES CHOLINERGIQUES : UTILISATION POUR ÉVALUER DES MODULATEURS DE LA TRANSMISSION CHOLINERGIQUE

Hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer et traitements chez l'homme

La neurotransmission cholinergique a un rôle important pour le bon fonctionnement de la mémoire. L'acétylcholine est synthétisée dans les terminaisons axonales présynaptiques à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A, grâce à une enzyme (l'acétylcholine transférase - CAT). L'acétylcholine, libérée dans la fente synaptique lors de la dépolarisation neuronale, active des récepteurs muscariniques ou nicotiques. Elle est ensuite hydrolysée par l'acétylcholinestérase. L'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer date des années 1970 avec la mise en évidence d'une corrélation entre des anomalies du système cholinergique et la présence de plaques séniles et d'altérations cognitives chez les patients (Coyle *et al.* 1983). Les atteintes du système cholinergique dans la maladie d'Alzheimer touchent particulièrement les neurones corticaux provenant des projections du noyau basal de Meynert et de la bande diagonale de Broca. L'hypothèse cholinergique a stimulé la recherche de traitements augmentant le niveau d'acétylcholine cérébral ; elle a abouti à la mise sur le marché des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (tacrine (Cognex®, maintenant retiré du marché), donépézil (Aricept®), rivastigmine (Exelon®) et galantamine (Reminyl®)). Ces médicaments symptomatiques augmentent le taux d'acétylcholine cérébral et le métabolisme glucidique cérébral. Ils améliorent provisoirement le statut cognitif des patients (Nordberg *et al.* 1992).

Modèles animaux : utilisation pour valider l'hypothèse et les thérapies cholinergiques

Le développement des traitements cholinergiques s'est appuyé sur des modèles animaux expérimentaux soumis à un blocage pharmacologique du système cholinergique, par la scopolamine par exemple, à des lésions des neurones cholinergiques et sur des animaux âgés (Smith, 1988). Nous décrivons les deux derniers types de modèles.

Les modèles rongeurs et primates porteurs de lésions focales des noyaux cholinergiques, tels que le noyau basal de Meynert ou

son équivalent pour les rongeurs, présentent des altérations comportementales transitoires partiellement corrigées par des traitements validées chez l'homme, comme l'utilisation de la tacrine (Smith, 1988 ; Eguchi *et al.* 1995). Les résultats restent cependant discutables, notamment chez les primates, car les troubles comportementaux sont bien corrigés chez les marmosets (Ridley *et al.* 1986) mais pas/peu chez les macaques (Aigner *et al.* 1991). Les rongeurs ou primates soumis à ces lésions montrent parfois des altérations du métabolisme cérébral du glucose visibles en imagerie mais celles-ci restent très légères et ne sont pas corrigées par les molécules testées (Eguchi *et al.* 1995 ; Le Mestric *et al.* 1998). Ces modèles présentent donc une validité de construction (atteinte des noyaux cholinergiques), une validité d'apparence phénotypique partielle (troubles transitoires) et une validité d'apparence endophénotypique plus limitée (pas/peu d'atteinte métabolique) (*figure 2A*).

D'autres études portent sur des animaux âgés (*figure 2B*). Les rongeurs âgés présentent des altérations du fonctionnement du système cholinergique mais leur origine précise est controversée (Decker, 1987). Ces altérations sont associées à des troubles du comportement (Strong *et al.* 1980) et à une réduction du métabolisme cérébral du glucose qui peut être partiellement compensée par les traitements efficaces chez l'homme (Bassant *et al.* 1995). Chez les primates âgés, des atteintes du système cholinergique sont aussi décrites (Price *et al.* 1991). La relation entre l'atteinte cholinergique et les troubles comportementaux est cependant complexe. Par exemple, une perte de neurones cholinergiques est décrite chez tous les primates âgés même s'ils n'ont pas de troubles comportementaux. Par contre, les animaux âgés présentant des troubles cognitifs ont une hypertrophie des neurones cholinergiques préservés (Stroessner-Johnson *et al.* 1992). Ce sont cependant les études chez les primates âgés qui ont permis de valider l'hypothèse cholinergique de la maladie d'Alzheimer et ont ouvert la voie au développement de traitements cholinergiques plus raffinés pouvant être transférés chez l'homme. En effet, ces travaux ont révélé que les capacités cognitives perdues lors du vieillissement peuvent être rétablies grâce à des traitements agissant sur la transmission cholinergique et ne sont pas/peu améliorées par des agents qui modulent d'autres neurotransmetteurs (Bartus, 2000). Ces modèles ont une validité prédictive positive, c'est-à-dire que les molécules cholinergiques efficaces chez les animaux sont efficaces chez l'homme. Ils ont aussi une validité prédictive négative, c'est-à-dire que les molécules inefficaces chez les animaux sont inefficaces chez l'homme (Bartus, 2000). Finalement, les primates âgés ont un métabolisme glucidique cérébral altéré. Ces altérations sont corrélées aux atteintes cognitives mais pas forcément aux atteintes cholinergiques (Eberling *et al.* 1997). De nombreux autres caractères endophénotypiques de la maladie d'Alzheimer ne sont pas présents dans ces modèles qui ne montrent ni plaques amyloïdes ni dégénérescences neurofibrillaires. Ils sont plutôt des modèles de vieillissement normal et peuvent être utilisés comme modèles de cible (la cible cholinergique) plutôt que comme des modèles globaux de la maladie d'Alzheimer.

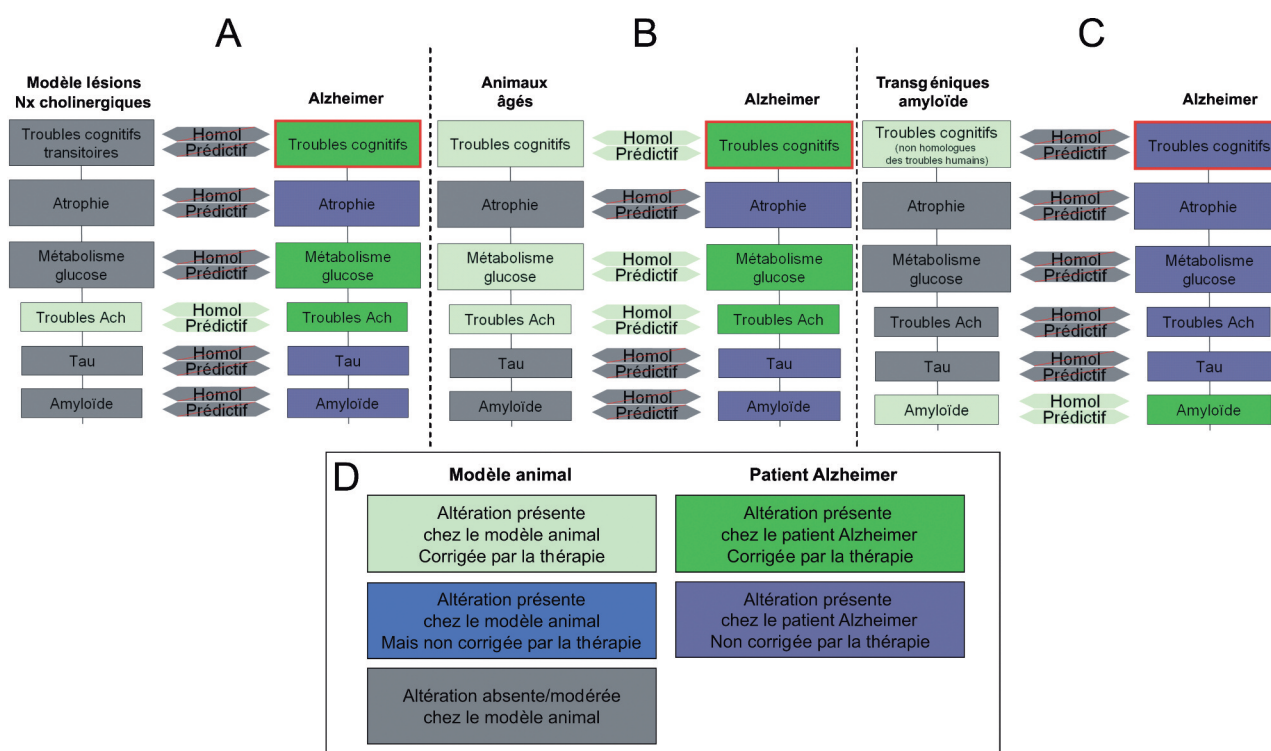


Figure 2 : Comparaison des altérations présentées par des modèles animaux (colonnes de gauche) et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (colonnes de droite). Trois modèles sont présentés : les modèles porteurs de lésions des noyaux cholinergiques (A), les animaux âgés ayant des altérations cholinergiques (B), les modèles transgéniques d'amyloïdose (C). Six altérations typiques de la maladie d'Alzheimer sont représentées : les plaques amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires (Tau), les atteintes du système cholinergique (Tbles Ach), les altérations du métabolisme du glucose, l'atrophie cérébrale et les troubles cognitifs. Les troubles cognitifs chez l'homme sont entourés de rouge car il s'agit de l'altération qui doit être modifiée pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament. La présence de l'altération et l'efficacité des traitements de référence sont les critères utilisés pour établir le code couleur de chaque cadre (D). La présence ou l'absence d'homologie des altérations présentées par le modèle animal et le patient Alzheimer sont présentées pour chaque critère (cadre "homol" vert ou gris barré pour la présence ou l'absence d'homologie). La valeur prédictive des modèles pour chaque critère est aussi présentée (cadre prédictif vert ou gris barré pour la présence ou l'absence de prédictivité). Cette représentation schématique, basée sur la littérature peut être affinée en précisant plus en détail chaque modèle. Par exemple, pour les modèles lésionnels ou âgés, une analyse plus fine pourrait être réalisée en dissociant les modèles rats ou primates.

MODÈLES ANIMAUX D'AMYLOÏDOSE : UTILISATION POUR ÉVALUER DES TRAITEMENT ANTI-AMYLOÏDE

Hypothèse amyloïde de la maladie d'Alzheimer et traitements chez l'homme

Les tentatives les plus récentes pour traiter la maladie d'Alzheimer cherchent à modifier le déroulement de la maladie. En 1984, la structure du peptide amyloïde a été identifiée (Glennner & Wong, 1984). La protéine précurseur de l'amyloïde (APP) a été ensuite découverte et des mutations de l'APP ont été incriminées dans l'apparition de cas familiaux de la maladie (Goate *et al.* 1991). Les preuves qu'une mutation d'un gène associé à l'amyloïde entraîne la maladie et que les plaques amyloïdes apparaissent dans le cerveau des patients longtemps avant le début de la phase clinique de la maladie sont des arguments forts en faveur d'un rôle important de l'amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (Hardy & Higgins, 1992; Villemagne *et al.* 2013). Ces découvertes ont favorisé le développement de traitements anti-amyloïdes. Ces médicaments bloquent la synthèse d'amyloïde cérébrale, empêchent son agrégation ou accélèrent son éli-

mination (Mangialasche *et al.* 2010). Par exemple, certains traitements inhibent les enzymes β - et γ -sécrétases responsables du clivage de l'APP en amyloïde. Une activation de l' α -sécrétase qui clive l'APP en un peptide non amyloïdogène est aussi envisagée. L'approche la plus étudiée actuellement est l'immunothérapie anti-amyloïde. L'immunothérapie active consiste en une vaccination par des dérivés amyloïdes associés à des adjuvants. L'immunothérapie passive résulte de l'administration d'anticorps monoclonaux ciblant l'amyloïde. La première immunothérapie (AN1792), testée en phase 2 chez 372 patients, réduisait la charge amyloïde cérébrale de certains patients mais n'a pas amélioré significativement leur cognition (Gilman *et al.* 2005; Holmes *et al.* 2008). Les autres lésions de la maladie d'Alzheimer étaient peu modifiées : les dégénérescences neurofibrillaires n'étaient pas réduites et des études en IRM ont révélé une augmentation de l'atrophie cérébrale (Nicoll *et al.* 2003 ; Fox *et al.* 2005).

Trois immunothérapies passives (Bapineuzumab® (Pfizer); Solanezumab® (Eli Lilly) et Gammagard® (Baxter, Healthcare)) ont ensuite été testées en phase 3 chez l'homme et n'ont pas apporté d'améliorations cognitives significatives (Aisen & Vellas, 2013). À la différence du premier essai clinique, les bio-

marqueurs ont été particulièrement suivis lors de ces trois essais. L'imagerie en TEP a montré une réduction de la charge amyloïde (Rinne *et al.* 2010). Les études en IRM ont révélé parfois une augmentation de l'atrophie cérébrale et les études du métabolisme n'ont pas montré de changements significatifs liés au traitement (Salloway *et al.* 2009; Rinne *et al.* 2010).

Modèles animaux d'amyloïdose : modélisation de la cible thérapeutique mais pas de la cascade amyloïde

Les thérapies anti-amyloïdes ont été principalement évaluées dans des modèles transgéniques murins d'amyloïdose cérébrale, chez lesquels sont surexprimés les gènes de l'APP présentant les mutations associées aux formes génétiques autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer (**figure 2C**, <http://www.alzforum.org/res/com/tra/app/default.asp>). Des mutations des gènes de la préséniline 1 ou 2 (PS1, PS2), qui induisent aussi la maladie d'Alzheimer chez l'homme, permettent d'accélérer l'évolution du phénotype des souris APP (<http://www.alzforum.org/res/com/tra/double-cross/default.asp>). Les modèles APP, PS1 ou PS2 ont une validité de construction car ils possèdent des mutations de gènes directement associés à la maladie de l'homme. Ils développent des dépôts amyloïdes cérébraux en vieillissant et, dès 1999, ils ont permis de démontrer la capacité de réduire la charge amyloïde par les immunothérapies (Schenk *et al.* 1999), ce qui a stimulé l'intérêt et le développement de ces traitements chez l'homme. Ces souris présentent aussi des troubles comportementaux en vieillissant et l'immunothérapie anti-amyloïde réduit ces altérations (Janus *et al.* 2000). Chez l'homme, pourtant, les immunothérapies n'affectent pas significativement les troubles cognitifs. Cette disparité peut s'expliquer par l'origine différente des troubles comportementaux chez l'homme et l'animal. En effet, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les troubles comportementaux sont liés aux dégénérescences neurofibrillaires (Riley *et al.* 2002). Les souris ne développent pas ces lésions et leurs troubles cognitifs dépendent principalement de l'effet toxique de l'amyloïde sur les neurones (Lesne *et al.* 2006). L'homologie des phénotypes (les troubles cognitifs) chez l'homme et la souris n'est donc pas fondée sur une homologie endophénotypique ou étiologique.

L'utilisation d'**endophénotypes visualisables par imagerie** complète la comparaison entre les modèles rongeurs d'amyloïdose et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils apportent des informations complémentaires de celles obtenues grâce aux marqueurs anatomopathologiques, visualisés par des

techniques histologiques. Par exemple, grâce à des études en IRM et en TEP, nous avons démontré que les modèles souris ne développent pas d'atrophie cérébrale similaire à celle retrouvée chez les patients (Delatour *et al.* 2006) et que les plaques amyloïdes entraînent un hypermétabolisme cérébral chez les souris (Poisnel *et al.* 2012), ce qui tranche avec l'hypométabolisme détecté chez les patients humains. D'autres modifications telles que des altérations vasculaires cérébrales (El Tannir El Tayara *et al.* 2010) et une hypoperfusion (Poisnel *et al.* 2012) sont retrouvées chez les souris. Dans le futur proche, il sera possible de réaliser des images fonctionnelles du mode par défaut chez les rongeurs (Jonckers *et al.* 2011) et de comparer les effets des troubles sur des paramètres fonctionnels chez l'homme et l'animal. Cette étape prend toute son importance car au cours de la maladie d'Alzheimer, le mode par défaut est particulièrement altéré.

Si on considère les endophénotypes visualisés en imagerie chez l'homme et chez les modèles murins, il semble donc que presque tous les paramètres en aval de l'amyloïde (réduction du métabolisme, atrophie cérébrale et troubles comportementaux) ne sont pas similaires chez l'homme et l'animal. Les modèles murins sont des modèles de cible et ne sont prédictifs que de l'efficacité du médicament sur la cible amyloïde mais pas du devenir endophénotypique et clinique des patients.

CONCLUSION

Il est important d'éviter d'utiliser le terme de « modèle de la maladie d'Alzheimer » et d'utiliser des termes plus précis qui reflètent la composante de la maladie qui est évaluée. Ces dernières années ont vu deux évolutions importantes qui permettent de mieux utiliser les modèles.

- 1) la réalisation d'essais cliniques d'envergure permet de comparer les résultats de traitements chez l'homme et chez les modèles animaux.
- 2) l'utilisation de biomarqueurs permet de définir des endophénotypes afin d'affiner les comparaisons entre les modèles animaux et l'homme.

Si deux (endo)phénotypes sont homologues chez l'animal et l'homme, alors il est raisonnable de supposer que les résultats issus des recherches chez l'animal sont prédictifs des données chez l'homme. C'est, par exemple, le cas pour la charge amyloïde chez l'animal. En cas de non homologie, il importe d'être prudent et on ne peut pas se prononcer sur la prédictivité du modèle.

BIBLIOGRAPHIE

- Académie Vétérinaire de France. 2012. Recherche scientifique et expérimentation animale. État de la question. Rapport de l'Académie Vétérinaire de France. 58 p. et 24 annexes
- Aigner, T.G., Mitchell, S.J., Aggleton, J.P., DeLong, M.R., Struble, R.G., Price, D.L., Wenk, G.L., Pettigrew, K.D., Mishkin, M. 1991. Transient impairment of recognition memory following ibotenic-acid lesions of the basal forebrain in macaques. *Exp Brain Res.* 86(1): 18–26.
- Aisen, P.S. & Vellas, B. 2013. Editorial: passive immunotherapy for Alzheimer's disease: what have we learned, and where are we headed? *J Nutr Health Aging* 17(1): 49–50.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J.M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Dartigues, J.F. 2005. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain* 128(Pt 5): 1093–1101.
- Bartus, R.T. 2000. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol.* 163(2): 495–529.
- Bassant, M.H., Jazat-Poindessous, F., Lamour, Y. 1995. Metabolic response to tacrine (THA) and physostigmine in the aged rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 15(6): 1093–1102.
- Biomarkers Definitions Working Group Bethesda. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 69(3): 89–95.
- Chen, Y., Wolk, D.A., Reddin, J.S., Korczykowski, M., Martinez, P.M., Musiek, E.S., Newberg, A.B., Julin, P., Arnold, S.E., Greenberg, J.H., et al. 2011. Voxel-level comparison of arterial spin-labeled perfusion MRI and FDG-PET in Alzheimer disease. *Neurology* 77(22): 1977–1985.
- Coyle, J.T., Price, D.L., DeLong, M.R. 1983. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* 219(4589): 1184–1190.
- Decker, M.W. 1987. The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Res.* 434(4): 423–438.
- Delatour, B., Guegan, M., Volk, A., Dhenain, M. 2006. In vivo MRI and histological evaluation of brain atrophy in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging* 27(6): 835–847.
- Eberling, J.L., Roberts, J.A., Rapp, P.R., Tuszynski, M.H., Jagust, W.J. 1997. Cerebral glucose metabolism and memory in aged rhesus macaques. *Neurobiol Aging* 18(4): 437–443.
- Eguchi, J., Iwai, K., Yuasa, T., Egawa, M., Komatsu, T., Saito, K. 1995. Effects of MCI-225 on memory and glucose utilization in basal forebrain-lesioned rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 51(4): 935–939.
- El Tannir El Tayara, N., Delatour, B., Volk, A., Dhenain, M. 2010. Detection of vascular alterations by in vivo magnetic resonance angiography and histology in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Magn Reson Mater Phys.* 23(1): 53–64.
- Fleisher, A.S., Houston, W.S., Eyler, L.T., Frye, S., Jenkins, C., Thal, L.J., Bondi, M.W. 2005. Identification of Alzheimer disease risk by functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 62(12): 1881–1888.
- Fox, N.C., Black, R.S., Gilman, S., Rossor, M.N., Griffith, S.G., Jenkins, L., Koller, M. 2005. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 64(9): 1563–1572.
- Franco, N.H. 2013. Animal Experiments in Biomedical Research: A Historical Perspective. *Animals* 3: 238–273.
- Gilman, S., Koller, M., Black, R.S., Jenkins, L., Griffith, S.G., Fox, N.C., Eisner, L., Kirby, L., Rovira, M.B., Forette, F., et al. 2005. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64(9): 1553–1562.
- Glenner, G.G. & Wong, C.W. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 120(3): 885–890.
- Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L., et al. 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349: 704–706.
- Gottesman, II & Gould, T.D. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160(4): 636–645.
- Hardy, J.A. & Higgins, G.A. 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256(5054): 184–185.
- Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R.W., Bullock, R., Love, S., Neal, J.W. et al. 2008. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372(9634): 216–223.
- Jack, C.R., Jr., Knopman, D.S., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Weiner, M.W., Aisen, P.S., Shaw, L.M., Vemuri, P., Wiste, H.J., Weigand, S.D., et al. 2013. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol.* 12(2): 207–216.
- Janus, C., Pearson, J., McLaurin, J., Mathews, P.M., Jiang, Y., Schmidt, S.D., Chishti, M.A., Horne, P., Heslin, D., French, J. et al. 2000. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408(6815): 979–982.
- Jonckers, E., Van Audekerke, J., De Visscher, G., Van der Linden, A., Verhoye, M. 2011. Functional connectivity fMRI of the rodent brain: comparison of functional connectivity networks in rat and mouse. *PLoS One* 6(4): e18876.
- Kendziorra, K., Wolf, H., Meyer, P.M., Barthel, H., Hesse, S., Becker, G.A., Luthardt, J., Schildan, A., Patt, M., Sorger, D. et al. 2011. Decreased cerebral alpha4beta2* nicotinic acetylcholine receptor availability in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease assessed with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38(3): 515–525.
- Kola, I. & Landis, J. 2004. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov.* 3(8): 711–715.
- Le Mestric, C., Chavoix, C., Chapon, F., Mezenge, F., Epelbaum, J., Baron, J.C. 1998. Effects of damage to the basal forebrain on brain glucose utilization: A reevaluation using positron emission tomography in baboons with extensive unilateral excitotoxic lesion. *JCBFM* 18(5): 476–490.
- Lee, M.H., Hacker, C.D., Snyder, A.Z., Corbetta, M., Zhang, D., Leuthardt, E.C., Shimony, J.S. 2012. Clustering of resting state networks. *PLoS One* 7(7): e40370.
- Lesne, S., Koh, M.T., Kotilinek, L., Kaye, R., Glabe, C.G., Yang, A., Gallagher, M., Ashe, K.H. 2006. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature* 440(7082): 352–357.
- Mangialasche, F., Solomon, A., Winblad, B., Mecocci, P., Kivipelto, M. 2010. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol.* 9(7): 702–716.
- Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Shinotoh, H., Ji, B., Maeda, J., Zhang, M.R., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., Ono, M., et al. 2013. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79(6): 1094–1108.

- Nicoll, J.A., Wilkinson, D., Holmes, C., Steart, P., Markham, H., Weller, R.O. 2003. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med.* 9(4): 448–452.
- Nordberg, A., Lilja, A., Lundqvist, H., Hartvig, P., Amberla, K., Viitanen, M., Warpman, U., Johansson, M., Hellstrom-Lindahl, E., Bjurling, P., *et al.* 1992. Tacrine restores cholinergic nicotinic receptors and glucose metabolism in Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *Neurobiol Aging* 13(6): 747–758.
- Poisnel, G., Herard, A.-S., El Tannir El Tayara, N., Bourrin, E., Volk, A., Kober, F., Delatour, B., Delzescaux, T., Debeir, T., Rooney, T. *et al.* 2012. Amyloid deposits induce an increased regional cerebral glucose uptake in APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33(9): 1995–2005.
- Price, D.L., Martin, L.J., Sisodia, S.S., Wagster, M.V., Koo, E.H., Walker, L.C., Koliatsos, V.E., Cork, L.C. 1991. Aged non-human primates: an animal model of age-associated neurodegenerative disease. *Brain Pathol.* 1(4): 287–296.
- Ridley, R.M., Murray, T.K., Johnson, J.A., Baker, H.F. 1986. Learning impairment following lesion of the basal nucleus of Meynert in the marmoset: modification by cholinergic drugs. *Brain Res.* 376(1): 108–116.
- Riley, K.P., Snowden, D.A., Markesbery, W.R. 2002. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol.* 51(5): 567–577.
- Rinne, J.O., Brooks, D.J., Rossor, M.N., Fox, N.C., Bullock, R., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Blennow, K., Barakos, J., Okello, A.A. *et al.* 2010. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.* 9(4): 363–372.
- Salloway, S., Sperling, R., Gilman, S., Fox, N.C., Blennow, K., Raskind, M., Sabbagh, M., Honig, L.S., Doody, R., van Dyck, C.H., *et al.* 2009. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 73(24): 2061–2070.
- Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., *et al.* 1999. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 400(6740): 173–177.
- Smith, G. 1988. Animal models of Alzheimer's disease: experimental cholinergic denervation. *Brain Res.* 472(2): 103–118.
- Sperling, R.A., Laviolette, P.S., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D.M., Pihlajamaki, M., Marshall, G., Hyman, B.T., Selkoe, D.J., Hedden, T., *et al.* 2009. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63(2): 178–188.
- Stroessner-Johnson, H.M., Rapp, P.R., Amaral, D.G. 1992. Cholinergic cell loss and hypertrophy in the medial septal nucleus of the behaviorally characterized aged rhesus monkey. *J Neurosci.* 12(5): 1936–1944.
- Strong, R., Hicks, P., Hsu, L., Bartus, R.T., Enna, S.J. 1980. Age-related alterations in the rodent brain cholinergic system and behavior. *Neurobiol Aging* 1(1): 59–63.
- Villemagne, V.L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K.A., Salvado, O., Szoeke, C., Macaulay, S.L., Martins, R., Maruff, P. *et al.* 2013. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 12(4): 357–367.
- Willner, P. 1986. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 10(6): 677–690.