

# La vaccination et le THC pour contrer l'Alzheimer...

## *Mythe ou réalité?*

François Melançon, MD

### Le cas de Julien

Julien se présente à votre bureau. Il s'assoit, puis, de but en blanc, vous explique que le rendez-vous n'est pas pour lui mais pour parler de sa grand-mère que vous avez en soins. Vous lui avez récemment diagnostiqué une maladie d'Alzheimer et avez tenté plusieurs médications. Elle ne tolère rien et, après quelques jours, refuse d'avaler le moindre comprimé.

Julien vous tend une revue populaire où il a surligné quelques passages. L'un d'entre eux vous frappe :

« Plusieurs études récentes, dont une provenant du *Scripps Research Institute*, montrent que le THC, la substance responsable du *high* dans la marijuana, peut aider à ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer (en fait, il semble bloquer la formation des plaques qui causent l'Alzheimer mieux que plusieurs médicaments courants). »

Vous relevez les yeux. Julien vous regarde intensément : « Doc, il faut convaincre ma grand-mère de fumer un joint! »

**Que pensez de cette déclaration?**

**Qu'allez-vous répondre à Julien?**



Le **Dr Melançon** est omnipraticien et compte 25 années d'expérience dont 18 en salle d'urgence. Il pratique maintenant en cabinet privé, à Asbestos, et en CLSC, à Montréal. De plus, celui-ci travaille à l'élaboration d'une série de livres portant sur la vulgarisation médicale de la collection *Le petit médecin de poche*.

## Le traitement de l'Alzheimer : deux nouvelles approches?

### Le THC en médecine... aussi pour l'Alzheimer?

On sait que le D9-tétrahydrocannabinol (THC) est un antinauséux très efficace pour certains patients en traitement de chimiothérapie chez qui les médicaments traditionnels ne fonctionnent pas. Les cannabinoïdes synthétiques ont aussi montré leur efficacité dans le traitement de la douleur chez les patients souffrant de sclérose en plaques et pour réduire la pression intraoculaire du glaucome.

Cependant, le cannabis est aussi reconnu pour affecter la mémoire à court terme, diminuer les habiletés cognitives et entraîner fréquemment un état dépressif ou anxieux à long terme. Il semble donc y avoir une contradiction assez majeure ici!

### L'utilisation du THC

Quelques récentes études ont pourtant démontré que le THC inhibe de façon efficace l'acétylcholinestérase (AChE) et prévient l'aggrégation de peptides bêta-amyloïdes (A $\beta$ , le marqueur de la maladie d'Alzheimer). Dans le modèle animal, le THC s'est même avéré être un inhibiteur de la formation des plaques amyloïdes passablement supérieur à la médication traditionnelle.

Il semble que le THC s'attache au site anionique périphérique du AChE, une région essentielle à la formation des plaques amyloïdes. Cette efficacité, remarquable dans des modèles animaux (souris transgéniques), suggère que le THC pourrait être

utilisé pour ralentir la progression et même faire disparaître des plaques amyloïdes et, par conséquent, avoir un effet favorable sur l'évolution de la maladie.

*Quelques études récentes ont démontré que le THC inhibe de façon efficace l'AchE et prévient l'aggrégation de peptides bêta-amyloïdes (A $\beta$ , le marqueur de la maladie d'Alzheimer).*

### Le vaccin d'amyloïde bêta

Le peptide bêta-amyloïde (A $\beta$ ) semble avoir un rôle important dans la maladie d'Alzheimer. Certaines formes familiales ont été liées à des mutations dans le précurseur de la protéine amyloïde (APP) et à certains gènes de sénilité. Ces mutations augmentent la production de la protéine retrouvée dans les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer.

En laboratoire, on a créé une souris transgénique présentant une surstimulation de la protéine sous contrôle du gène mutant APP (la forme à 42 acides aminés du peptide amyloïde [Abeta42]), la forme prédominante trouvée dans les plaques amyloïdes de la maladie d'Alzheimer, ce qui fait apparaître précocement les symptômes de la maladie chez les souris affectées.

On a vacciné les souris contre l'Abeta42, certaines à six mois d'âge, avant l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer, d'autres à 11 mois, après l'apparition de plaques amyloïdes et

des symptômes de la maladie. La vaccination des souris à l'âge de six mois a prévenu l'apparition de plaques amyloïdes. Les traitements des animaux plus vieux a réduit la progression et l'étendue des symptômes de la maladie d'Alzheimer. On a donc soulevé la possibilité que la vaccination avec l'amyloïde bêta pourrait être une façon efficace de prévenir la maladie d'Alzheimer.<sup>1</sup>

## Il y a un mais!

### Le pour

La production du peptide Abeta42, prouvé neurotoxique *in vitro*, constitue vraisemblablement le nœud de guerre de la maladie d'Alzheimer. Cette production est à l'origine de la mort des cellules nerveuses par un effet neurotoxique. Les formes non familiales de la maladie d'Alzheimer, beaucoup plus fréquentes que les formes familiales, présentent, comme ces dernières, les mêmes lésions cérébrales. Il semble clair que l'accumulation d'Abeta42 se retrouve dans toutes les formes de la maladie d'Alzheimer. La différence entre les deux formes se situe dans le mécanisme d'accumulation : une surproduction dans la forme familiale et un dégagement inefficace avec accumulation extracellulaire dans la forme non familiale.

Dans le modèle animal, les souris transgéniques avec le gène mutant APP présentent des plaques amyloïdes et conséquemment des troubles d'apprentissage. Ces plaques et ce trouble d'apprentissage disparaissent avec le vaccin d'amyloïde bêta et l'utilisation de THC.

### Le contre

Les humains ne sont pas des souris transgéniques, et il est dangereux de sauter aux conclusions : ce qui fonctionne chez la souris peut être totalement inefficace chez l'homme. Tout comme chez la

souris, on retrouve le peptide Abeta42 dans le cerveau des patients souffrant d'Alzheimer. Cependant, s'il reflète clairement un dysfonctionnement cérébral, on n'est absolument pas certain que la présence de ce peptide soit la cause de la maladie, il pourrait simplement en être un marqueur précoce. S'il est neurotoxique chez l'homme, sa toxicité serait théoriquement maximale lorsqu'il se trouve encore intracellulaire, là où l'action du système immunitaire ou de molécules extérieures ne peut avoir lieu.

*Les humains ne sont pas des souris transgéniques, et il est dangereux de sauter aux conclusions : ce qui fonctionne chez la souris peut être totalement inefficace chez l'homme.*


Il n'y a aucune relation chez l'homme entre la concentration du peptide Abeta42 et la dégénérescence cellulaire. Par exemple, alors que c'est le cortex occipital qui semble produire le plus d'amyloïde, c'est pourtant le dernier à présenter des signes de dégénérescence.

Le modèle de souris transgénique démontrant l'efficacité du vaccin et du THC est imparfait pour trois raisons :

- Il ne produit pas l'autre lésion caractéristique de la maladie d'Alzheimer, soit la dégénérescence neurofibrillaire;
- Les plaques amyloïdes des souris transgéniques sont des plaques solubles, tandis que celles du cerveau humain sont insolubles;

- Ces souris ont une surexpression de la protéine APP qui n'est pas physiologique; les souris transgéniques présentent certainement une pathologie amyloïde qui peut être guérie par vaccination ou par l'utilisation de THC, mais cette pathologie n'est pas la maladie d'Alzheimer.

## Une histoire à suivre...

En ce qui concerne la vaccination, les essais humains de phase IIb ont dû être interrompus en raison de problèmes d'encéphalite. Les essais humains avec le THC sont à venir... Il est donc encore un peu tôt pour recommander à nos patients âgés de fumer un « joint » ou de consommer des cannabinoïdes synthétiques pour prévenir ou traiter la maladie d'Alzheimer. Quant à la vaccination, elle n'est clairement pas encore mise au point. C'est une histoire à suivre! 

### Références

1. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et coll: Immunization with Amyloid-Beta Attenuates Alzheimer-Disease-Like Pathology in the PDAPP Mouse. *Nature* 1999 Jul 8; 400(6740):173-7.
2. Ramirez BG, Blazquez C, Gomez del Pulgar T, et coll: Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation. *J Neurosci* 2005 Feb 23; 25(8):1904-14.
3. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE IV, et coll: A Molecular Link Between the Active Component of Marijuana and Alzheimer's Disease Pathology. *Molecular Pharmaceutics Journal* online June 11, 2006.
4. Site de l'Association pour le Développement des Neurosciences Appliquées (ADNA) – Chapitre sur la vaccination : <http://www.alzheimer-adna.com/Abeta/vaccin.html>