

L'identification des “ produits alzheimerigènes ”

Laurent Meijer

► **To cite this version:**

Laurent Meijer. L'identification des “ produits alzheimerigènes ”. Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail, ANSES, 2016, Regards sur 10 ans de recherche, le PNR EST de 2006 à 2015, pp.156-157. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . anses-01781573

HAL Id: anses-01781573

<https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/anses-01781573>

Submitted on 15 May 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

L'identification des « produits alzheimerigènes »

Laurent Meijer (Manros Therapeutics, Roscoff)

Hervé Galons (Université Paris-Descartes, UMR 8151)

De 2014 à 2016

La maladie d'Alzheimer (MA) touche 25 millions de personnes dans le monde : 5,3 millions en Europe, dont plus de 870.000 en France. Il est généralement admis que certaines formes de peptides amyloïdes A β sont la cause directe de la neurodégénérescence et du déclin cognitif associés à la MA. Ainsi, la production élevée du peptide A β -42¹⁹⁷, l'une des espèces les plus toxiques de peptides A β , est observée dans les cas de MA précoces, d'origine génétique (EOAD¹⁹⁸), mais aussi dans la vaste majorité des cas tardifs, non génétiques (LOAD¹⁹⁹), où des facteurs environnementaux (inconnus) jouent certainement un grand rôle.

L'hypothèse à l'origine de ce projet est qu'il existerait, dans notre environnement, des substances chimiques, fabriquées par l'homme ou naturelles, qui pourraient contribuer au déclenchement, à l'accélération et/ou au développement de la MA. Grâce à un système de criblage cellulaire, une chimiothèque représentative de l'exposome²⁰⁰ d'environ 3.500 produits a été testée pour détecter d'éventuelles substances capables d'induire la production du peptide A β -42. Ces molécules

pourraient être qualifiées de produits potentiellement « alzheimerigènes »²⁰¹. Plusieurs familles de molécules capables d'induire la production massive d'amyloïdes β -42 ont été identifiées, et en particulier, parmi les pesticides, les triazines²⁰² et les pyrazoles²⁰³.

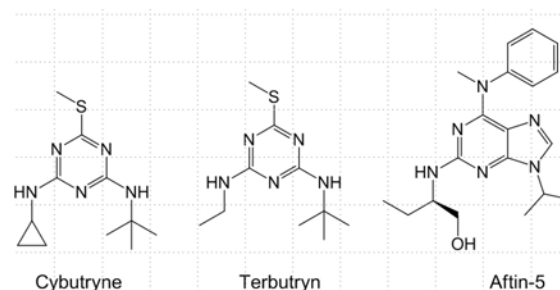


Illustration 57 : Structure des triazines inductrices de production d'amyloïdes A β -42. L'Aftine-5 est utilisée comme témoin positif²⁰⁴

Les retombées de ce projet attendues à long terme sont :

- Une nouvelle théorie universelle sur l'origine de la MA, en particulier les cas tardifs qui représentent plus de 99% des cas de MA ;
- Des propositions pour la prévention de cette pathologie basée sur l'identification des produits « alzheimerigènes » et la régulation de leur utilisation et de l'exposition humaine ;
- Le développement d'outils pharmacologiques d'étude pour la recherche fondamentale sur la MA ;

¹⁹⁷ Le peptide A β -42 est un peptide neurotoxique dont l'apparition excessive est considérée comme une des causes majeures de la MA. Il provient du clivage protéolytique de l'APP ('amyloid precursor protein') par les β - et γ -secretases.

¹⁹⁸ De l'anglais *Early Onset Alzheimer's Disease*. Ces cas regroupent les cas de MA d'origine purement génétique.

¹⁹⁹ De l'anglais *Late Onset Alzheimer's Disease*.

²⁰⁰ Un terme qui recouvre l'ensemble des composés auxquels nous sommes exposés au cours de notre vie.

²⁰¹ Par analogie avec le terme « cancérigène ».

²⁰² Portelius, E. et al., 2016. Specific triazine herbicides induce amyloid β 42 production. *J. Alzheimer's Disease* **54** (4), in press.

Communiqué de presse du *J. Alzheimer's Disease* : <http://www.j-alz.com/content/specific-triazine-herbicides-induce-amyloid-%CE%B242-production->²⁰³ Article en préparation.

²⁰⁴ Hochard, A. et al., 2013. Aftins increase amyloid- β ₄₂, lower amyloid- β ₃₈ and do not alter amyloid- β ₄₀ *in vitro* production: towards a chemical model of Alzheimer's disease? *J. Alzheimer's Disease* **35**, 107-120.

- Le développement d'un modèle animal chimio-induit de la MA qui contrasterait avec les modèles souris actuels qui sont tous des organismes génétiquement modifiés.