

La stimulation profonde du fornix pour traiter les déficits mnésiques des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Le fornix est un réseau de fibres du cerveau (axones) qui joue un rôle déterminant dans la formation de la mémoire. En travaillant sur sa stimulation chez des rongeurs, le Professeur Yann-Suhan Senova cherche des pistes d'amélioration des déficits mnésiques causés par la maladie d'Alzheimer.



« C'est une autoroute qui relie différentes stations cérébrales, résume le Professeur Senova, une autoroute à deux sens de circulation. » Le premier va de l'hippocampe vers le thalamus antérieur et les corps mamillaires. Le second va du septum médian à l'hippocampe. « Des études montrent que des lésions du fornix peuvent entraîner des troubles de mémoire, ajoute Senova. On peut donc se demander dans quelle mesure manipuler l'activité du fornix pourrait aider à améliorer les troubles mnésiques provoqués par la maladie d'Alzheimer, notamment ceux de la mémoire antérograde. »

Une bourse à la mobilité et un nouveau projet de recherche

En 2015, à la suite de l'obtention de la bourse de l'Institut Servier, le Professeur Yann-Suhan Senova entame un post-doc et intègre pour deux ans l'équipe de recherche du Professeur Andres Lozano à l'université de Toronto. *« C'est le pionnier de la stimulation fornix pour la maladie d'Alzheimer », précise-t-il. C'est en fait en tentant de stimuler l'hypothalamus pour traiter l'obésité morbide chez des patients obèses que le Professeur Lozano a fait une découverte étonnante : « Le courant a dû se diffuser au-delà et atteindre le fornix, explique le scientifique. Il a ainsi réussi à évoquer des souvenirs autobiographiques enfouis. »*

Un nouveau projet de recherche est donc établi avec comme objet d'étude la stimulation du fornix chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. S'ensuit un essai clinique de phase 1 qui montre l'innocuité de la procédure ainsi qu'une amélioration de la

mémoire chez certains patients, une diminution de la vitesse du déclin mnésique chez d'autres, et pas ou peu d'effets sur un dernier groupe de patients.

Tester les différents paramètres de stimulation

Le Professeur Lozano réalise donc un essai clinique de phase 2, avec un protocole en double aveugle et contre placebo. « *C'est à ce moment-là que je suis arrivé à Toronto, reprend le Professeur Senova. Mon rôle était de tester sur les rongeurs l'effet de la stimulation de deux sous-régions du fornix, selon différents paramètres* ».

Des troubles de mémoire ont été pharmacologiquement induits chez les animaux à l'aide de scopolamine. Puis le chercheur s'est attaché à explorer l'effet des différentes combinaisons sur le plan comportemental et sur le plan de l'activité électrophysiologique induite par la stimulation. En enregistrant les données durant la stimulation de l'hippocampe et du thalamus antérieur chez des rongeurs, le Professeur Senova a trouvé une combinaison permettant de « *restaurer certaines oscillations cérébrales connues pour être favorables à la mémorisation.* »

Affiner et optimiser la stratégie de stimulation

« *L'idée est d'affiner la stratégie de stimulation, qui est testée en ce moment sur des patients, par des travaux sur l'animal. On pourrait ainsi guider le choix des cibles et des paramètres de la neurostimulation pour restaurer la mémoire, antérograde ou épisodique, dans des modèles de troubles de mémoire comme la maladie d'Alzheimer* », explique-t-il. Autres applications thérapeutiques envisagées : une utilisation chez des patients atteints de trauma crâniens ou d'AVC avec des troubles mnésiques.

Revenu en France en novembre 2017, le Professeur Senova poursuit ses travaux. « *Alors que je travaillais en open-loop à Toronto (les paramètres de stimulation sont toujours les mêmes), je commence à travailler en closed loop* », détaille-t-il. Dans cette configuration, les paramètres sont adaptés en temps réel aux enregistrements, et donc aux processus de mémorisation qui se déroulent chez le patient. « *Un monitoring de la réponse en temps réel afin d'ajuster et d'optimiser la stimulation* », conclut le chercheur, qui a récemment publié une revue de littérature sur cette stratégie appliquée à la stimulation du fornix¹.

=> Le sujet vous intéresse ? Rendez-vous aux Journées Scientifiques de l'Institut Servier les 21 et 22 novembre. Le Pr Senova présentera ses travaux sur la stimulation du fornix dans les troubles mnésiques liés à la maladie d'Alzheimer lors du Symposium, le mercredi à 15h45. Pour vous inscrire, c'est [ICI](#) !

¹ Senova S, Chaillet A, Lozano AM, 2018. Fornical Closed-Loop Stimulation for Alzheimer's Disease, [Trends in Neurosciences](#), doi : 10.1016/j.tins.2018.03.015.