

Neurostéroïdes, mémoire et neuroprotection :

un intérêt dans la maladie d'Alzheimer ?

Yvette AKWA, Ph.D.

Chargé de Recherche (CR1); INSERM U488, « Stéroïdes et Système Nerveux »,
80, rue du Général Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Email : Yvette.Akwa@kb.inserm.fr

Les neurostéroïdes sont des stéroïdes synthétisés dans le système nerveux à partir du cholestérol, indépendamment de l'activité des glandes endocrines stéroïdogènes. Le terme de "neurostéroïdes" ne se réfère pas à une catégorie chimique particulière de stéroïdes, mais à leur lieu de synthèse, le système nerveux central et périphérique. Chez le rongeur, l'activité des enzymes cérébrales impliquées dans leur biosynthèse et métabolisme est démontrée. Les neurostéroïdes incluent principalement la prégnénolone (PREG), la déhydroépiandrosterone (DHEA) et leurs dérivés esters sulfates (SPREG et SDHEA) ou 7α -hydroxylés (7α -OH-PREG et 7α -OH-DHEA), ainsi que la progestérone et son métabolite $3\alpha,5\alpha$ -réduit, l'allopregnanolone. Au cours des dernières décennies, les recherches dans le domaine des neurostéroïdes ont permis de découvrir leurs effets psychopharmacologiques sur des fonctions particulièrement touchées au cours du vieillissement incluant la mémoire, l'anxiété, la réponse au stress, le sommeil et leurs effets neuroprotecteurs. Ainsi, avec la notion de neurostéroïdes neuroactifs, stéroïdes synthétisés par et actif sur le système nerveux, c'est en fait un nouveau domaine qui s'ouvre, différent de celui étudié classiquement par les endocrinologues.

Chez le rongeur, les données expérimentales révèlent des actions bénéfiques des neurostéroïdes sur la performance mnésique : le SPREG et le SDHEA ont des propriétés promnésiantes et restaurent les déficits de mémoire spatiale liés à l'âge ou induits par les peptides α -amyloïde. Les effets stimulateurs de ces stéroïdes sur la mémoire impliquent une augmentation de l'excitabilité neuronale, avec l'activation des récepteurs de neurotransmetteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et des récepteurs Sigma 1 et la libération d'acétylcholine. De plus, la potentialisation à long terme (LTP), un mécanisme de plasticité de la transmission synaptique considéré comme étant à la base de la mémorisation, est augmenté par le SPREG et le SDHEA. Récemment, l'utilisation de l'analogue synthétique énantiomère de SPREG (*ent*-SPREG) a permis de révéler l'importance de ce type de composés. De façon surprenante, *ent*-SPREG est capable d'améliorer les performances de mémoire spatiale du rongeur adulte jeune, de manière plus puissante que le stéroïde naturel SPREG.

En ce qui concerne les effets neuroprotecteurs des neurostéroïdes (PREG, DHEA, SDHEA, progestérone, allopregnanolone), ils sont observés dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de toxicité neuronale induite par les acides aminés excitateurs (glutamate, NMDA) ou par les peptides α -amyloïde.

Chez l'humain, les données, bien qu'encore parcellaires, indiquent la présence de plusieurs neurostéroïdes dans le système nerveux central et démontrent l'activité d'enzymes stéroïdogènes impliquées dans leur biosynthèse et métabolisme. De plus, dans des échantillons de régions cérébrales de patients âgés atteints de la maladie d'Alzheimer, des corrélations significatives sont observées entre les concentrations basses de certains neurostéroïdes (SPREG, SDHEA, 7α -OH-PREG) et les taux élevés des protéines α -amyloïde et tau hyperphosphorylée.

En raison de leurs propriétés à la fois neuroprotectrices et de d'amélioration des capacités mnésiques, certains neurostéroïdes (stéroïdes naturels) ou énantiomères de stéroïdes (stéroïdes de synthèse) apparaissent comme de bons candidats pour la prévention ou le traitement pour la prévention et/ou le traitement de la maladie d'Alzheimer. Si la supplémentation en neurostéroïdes est envisageable, la stimulation de leur production endogène cérébrale ou l'utilisation de leurs analogues de synthèse de type énantiomère représentent des stratégies nouvelles et prometteuses de neuroprotection et de restauration de capacités mnésiques déficitaires.

REFERENCES

- Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 1-32.
- Akwa Y, Ladurelle N, Covey DF and Baulieu EE. The synthetic enantiomer of pregnenolone sulfate is very active on memory in rats and mice, even more so than its physiological neurosteroid counterpart: distinct mechanisms? *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 14033-37.
- Vallée M, Mayo W, Darnaudéry M, Corpéchet C, Young J, Koehl M, Le Moal M, Baulieu EE, Robel P and Simon H. Neurosteroids: deficient cognitive performance in aged rats depends on low pregnenolone sulfate levels in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14865-70.
- Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P, Robert F, Franklin RJ, Garcia-Segura LM, Lambert JJ, Mayo W, Melcangi RC, Parducz A, Suter U, Carelli C, Baulieu EE and Akwa Y. Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. *Prog Neurobiol* 2003; 71: 3-29.
- Weill-Engerer S, David, J-P., Sazdovitch V., Liere P, Eychenne B, Pianos A, Schumacher M, Delacourte A, Baulieu, EE and Akwa, Y. Neurosteroid Quantification in Human Brain Regions: Comparison between Alzheimer's and Nondemented Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5138-43.
- Weill-Engerer S, David JP, Sazdovitch V, Liere P, Schumacher M, Delacourte A, Baulieu, EE and Akwa Y. *In vitro* metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) to 7α -OH-DHEA and $\alpha 5$ -androstene- $3\alpha,17\alpha$ -diol in specific regions of the aging brain from Alzheimer's and non-demented patients. *Bra in Res* 2003; 969: 117-25.