

POUR LA SCIENCE HORS-SERIE

Edition française de Scientific American

COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION DÈS MAINTENANT!



N° 108 (sept. 20)
réf. DO108



N° 107 (mai 20)
réf. DO107



N° 106 (févr. 20)
réf. DO106



N° 105 (nov. 19)
réf. DO105



N° 104 (juil. 19)
réf. DO104



N° 103 (avr. 19)
réf. DO103



N° 102 (fév. 19)
réf. DO102



N° 101 (nov. 18)
réf. DO101



N° 100 (août 18)
réf. DO100



N° 99 (mai 18)
réf. DO099



N° 98 (févr. 18)
réf. DO098



N° 97 (nov. 17)
réf. DO097

RETROUVEZ L'ENSEMBLE DES ANCIENS NUMÉROS SUR BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR/HORS-SERIE.HTML

À renvoyer accompagné de votre règlement à : Next2C – Service abonnements Pour La Science – 26 BD Président Wilson CS 40032 – 67085 Strasbourg CEDEX – email : pourlascience@abopress.fr



OUI, je commande des numéros de Pour la Science Hors-série, au tarif unitaire de 10,90 €.

1 / JE REPORTE CI-DESSOUS LES RÉFÉRENCES à 5 chiffres correspondant aux numéros commandés :

1^{re} réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 2^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 3^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 4^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 5^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €
 6^e réf. _____ x 10,90 € = _____ €

TOTAL À RÉGLER _____ €

Offre valable jusqu'au 31/12/20 en France Métropolitaine. Pour une livraison à l'étranger, merci de consulter boutique.pourlascience.fr

Les informations que nous collectons dans ce bon de commande nous aident à personnaliser et à améliorer les services que nous vous proposons. Nous les utiliserons pour gérer votre accès à l'intégralité de nos services, traiter vos commandes et paiements, et vous faire part notamment par newsletters de nos offres commerciales moyennant le respect de vos choix en la matière. Le responsable du traitement est la société Pour La Science. Vos données personnelles ne seront pas conservées au-delà de la durée nécessaire à la finalité de leur traitement. Pour la Science ne commercialise ni ne loue vos données à caractère personnel à des tiers. Les données collectées sont exclusivement destinées à Pour la Science. Nous vous invitons à prendre connaissance de notre charte de protection des données personnelles à l'adresse suivante : <https://rebrand.ly/charte-donnees-pls>. Conformément à la réglementation applicable (et notamment au Règlement 2016/679/UE dit « RGPD ») vous disposez des droits d'accès, de rectification, d'opposition, d'effacement, à la portabilité et à la limitation de vos données personnelles. Pour exercer ces droits (ou nous poser toute question concernant le traitement de vos données personnelles), vous pouvez nous contacter par courriel à l'adresse protection-donnees@pourlascience.fr.

2 / J'INDIQUE MES COORDONNÉES

☐ M. ☐ Mme

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

Code postal _____ Ville : _____

Téléphone _____

J'accepte de recevoir les offres de Pour la Science ☐ OUI ☐ NON

3 / JE CHOISIS MON MODE DE RÈGLEMENT

☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science

☐ Carte bancaire

N° _____

Date d'expiration _____

Clé (les 3 chiffres au dos de votre CB) _____

Signature obligatoire :

Groupe Pour la Science – Siège social : 170 bis, boulevard du Montparnasse, CS20012, 75680 Paris Cedex 14 – Sarl au capital de 32000 € – RCS Paris B 311 797 393 – Siret : 311 797 393 000 23 – APE 5814 Z



PLUS SIMPLE, PLUS RAPIDE
ABONNEZ-VOUS SUR BOUTIQUE.POURLASCIENCE.FR

L'ESSENTIEL

> À ce jour, aucun traitement contre la maladie d'Alzheimer ne s'est révélé efficace.

> Une raison est sans doute que l'on s'est concentré sur un aspect de la maladie : les agrégats de protéines anormales qui s'accumulent dans le cerveau.

> Pourtant, d'autres voies touchant la biologie fondamentale de la maladie sont prometteuses, comme l'étude des défauts d'élimination des protéines anormales ou des dégâts causés par l'inflammation cérébrale.

> Ces voies, entrecroisées, plaident pour une approche plus globale de la maladie.

L'AUTEUR



KENNETH S. KOSIK
chercheur et professeur
en neurosciences
à l'université
de Californie
à Santa Barbara

ALZHEIMER

Les voies du futur

La maladie d'Alzheimer ne se résume pas à la destruction de neurones liée à l'accumulation d'amas protéiques dans le cerveau. On s'aperçoit aujourd'hui que pour vaincre cette pathologie, il est indispensable de revenir à sa biologie fondamentale. Cinq voies suscitent ainsi de nouveaux espoirs.

Aucun obstacle fondamental ne nous empêche, en principe, de développer un traitement contre la maladie d'Alzheimer. D'autres troubles, qui se manifestent par de la violence, de l'avidité ou de l'intolérance par exemple, ont des origines bien plus diverses et complexes que cette maladie qui, par essence, est un problème de biologie cellulaire dont la solution devrait être à notre portée. Il existe même de fortes chances pour que la communauté scientifique dispose déjà – sans le savoir – d'un traitement potentiel stocké quelque part parmi les fioles d'un quelconque laboratoire. De même, des indices d'importance majeure pourraient se cacher dans les gigantesques bases de données, les registres de dossiers cliniques, les études menées en imagerie cérébrale, les analyses sanguines, les

génomomes, les enregistrements de l'activité neuronale, etc., attendant d'être repérés.

Si nous sommes passés à côté de ces éventuels indices, c'est parce que, depuis des décennies, nous avons systématiquement poursuivi, bille en tête, toute découverte un tant soit peu miroitante, au lieu d'explorer à fond la biologie qui sous-tend cette maladie. Seules quelques hypothèses ont piloté la recherche, dont celle qui accorde à un fragment de protéine nommé « bêta-amyloïde » un rôle majeur dans la maladie. Dès lors, plusieurs médicaments ont été conçus pour réduire les concentrations de ces « peptides amyloïdes » chez les patients. Malheureusement, aucun n'est parvenu à stopper le déclin cognitif de façon significative. Désormais, il apparaît simpliste de penser qu'il sera possible de guérir les patients en éliminant ou en inhibant ces peptides, sans comprendre véritablement comment ils se développent et >



> s'accumulent (voir l'encadré page 26). En suivant cette hypothèse, nous ne nous sommes pas nécessairement trompés de voie, mais notre zèle nous a amenés à en ignorer d'autres, voire les racines mêmes de cette voie-là.

Il est temps de revenir aux fondamentaux. Depuis trente ans, je mène des projets de recherche sur des familles présentant un risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer et sur des stratégies de prévention. Mes collègues et moi-même étudions également la physiologie des lésions des cellules cérébrales des patients atteints de la maladie. Nous qui travaillons dans des champs scientifiques et médicaux pourtant variés sommes unanimement convaincus qu'il est indispensable aujourd'hui de reconsidérer la biologie fondamentale de la maladie et de réexaminer les connaissances acquises à ce jour, pour y rechercher des indices que nous aurions négligés.

Au moins cinq voies, liées à d'importantes découvertes effectuées ces dernières années, méritent d'être explorées et pourraient fournir des pistes de nouveaux traitements. Ces voies concernent aussi bien les dysfonctionnements de l'élimination des protéines anormales dans le cerveau que les dégâts causés par l'inflammation cérébrale ou encore des perturbations dans la transmission des signaux électriques entre neurones. Des domaines différents, mais qui, en s'accumulant, provoquent diverses maladies du cerveau. Et lorsqu'un seul est présent – voire deux –, ils sont susceptibles d'engendrer la maladie d'Alzheimer.

VOIE N°1

COMPRENDRE POURQUOI DES PROTÉINES SONT MAL ÉLIMINÉES

Au début du ^{xx}e siècle, plusieurs neuropathologistes, dont Aloïs Alzheimer, qui a donné son nom à la maladie, ont décrit les lésions microscopiques observées dans le cerveau de patients décédés, atteints de différentes formes de démence. Aujourd'hui, on sait que ces lésions sont des amas de protéines malformées et non éliminées. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, certains sont composés de fragments de peptide bêta-amyloïde et se logent entre les cellules: ce sont les plaques séniles ou dépôts amyloïdes. D'autres amas, appelés dégénérescences neurofibrillaires, s'accumulent au sein même des neurones et sont composés d'une protéine appelée «tau» (pour *Tubulin associated unit*, protéine associée aux microtubules, de longs polymères du squelette des cellules).

Plus d'un siècle plus tard, nous ne savons toujours pas pourquoi les cellules ne parviennent pas à éliminer ces amas anormaux. Les mécanismes normalement à l'œuvre dans

EN CHIFFRES

50 MILLIONS

Dans le monde, on compte environ 50 millions de personnes atteintes de démence, c'est-à-dire d'un syndrome dans lequel on observe une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes.

60-70 %

La maladie d'Alzheimer serait la cause de 60 à 70 % des cas de démence.

10 MILLIONS

On estime que près de 10 millions de nouveaux cas de démence apparaissent chaque année dans le monde, dont 49 % en Asie, 25 % en Europe, 18 % en Amérique et 8 % en Afrique.

152 MILLIONS

Le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre 82 millions en 2030 et 152 millions en 2050, principalement à cause du nombre croissant d'individus concernés vivant dans les pays à faible ou moyen revenu.

27 MILLIONS

La démence frappe plus souvent les femmes que les hommes. En 2016, sur un total estimé de 43,8 millions de personnes atteintes dans le monde, 27 millions étaient des femmes, contre 16,8 millions d'hommes.

1 MILLION

En France, environ 1 million de personnes âgées de plus de 60 ans souffraient d'une démence en 2010. Entre les années 1990 et 2000, l'incidence de la maladie y a diminué de façon significative, mais seulement chez les femmes.

les cellules pour éliminer les protéines endommagées sont aussi anciens que la vie elle-même, mais, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, ils semblent tout bonnement enrayerés. Qu'est-ce qui dysfonctionne? Cette question s'avère aussi cruciale dans la maladie d'Alzheimer que celle de la prolifération anarchique des cellules dans le cancer. Des observations, menées notamment par Celeste Karch et ses collègues de l'université Washington de Saint Louis, indiquent que les protéines tau anormales semblent capables de s'extraire des cellules en déjouant les systèmes habituels de détection des molécules nuisibles. Il reste à découvrir comment elles y parviennent.

De façon générale, les cellules disposent de deux systèmes pour éliminer les protéines intracellulaires anormales: le système ubiquitine-protéasome (UbPr) et l'autophagie. Dans le premier cas, les protéines anormales sont insérées dans une structure cellulaire en forme de tonneau nommée «protéasome», où elles sont découpées en petites portions réutilisables. Dans le second cas, la cellule les capture, les enveloppe et les détruit complètement. Il arrive aussi que les neurones expulsent ces protéines anormales et confient leur destruction aux cellules microgliales, les principales cellules immunitaires du cerveau.

En fonction de sa taille, une protéine anormale sera traitée soit par le système UbPr, soit par autophagie. En effet, le protéasome

dispose d'une ouverture étroite à chaque extrémité, semblable à un pore, qui ne peut accepter que des protéines fines et filiformes. À l'intérieur de ce pore, des enzymes décomposent les protéines en acides aminés (leurs constituants), qui sont alors réutilisés dans la synthèse de nouvelles protéines. Les molécules trop volumineuses pour se faufiler dans un protéasome, telles que des amas de protéines ou des protéines particulièrement déformées, sont prises en charge par le système autophagique, où de puissants organites les détruisent : les lysosomes.

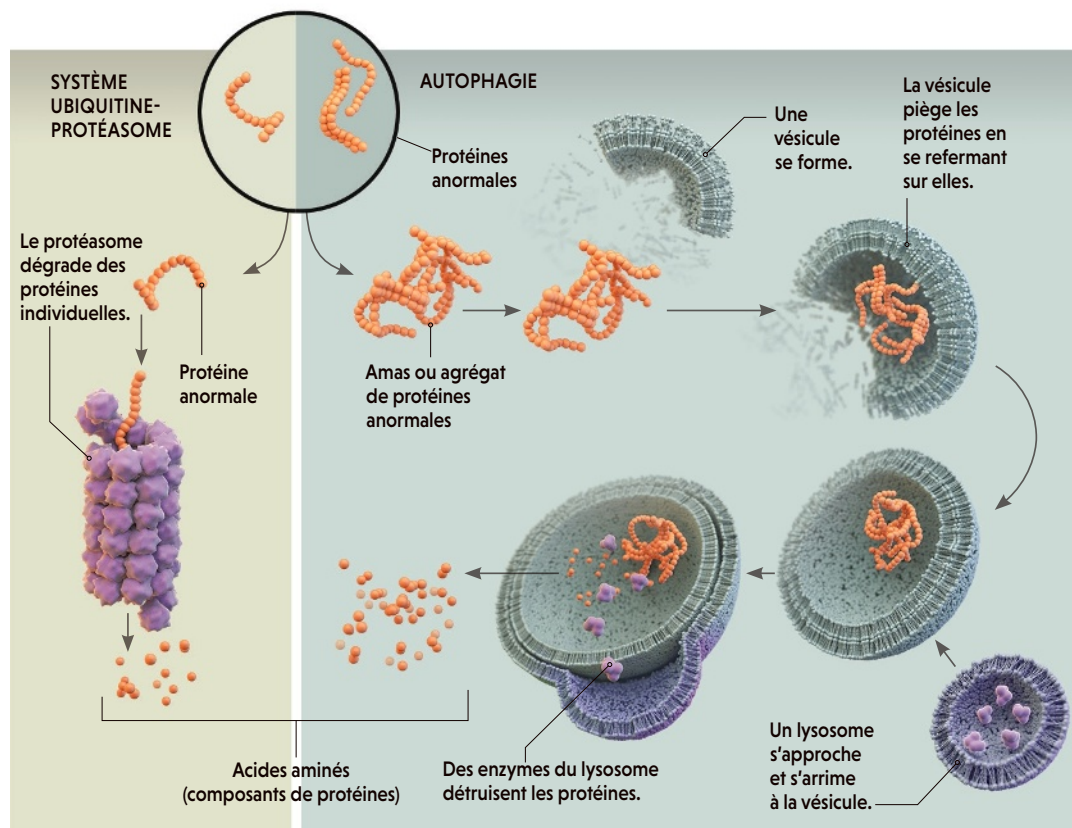
Dans la maladie d'Alzheimer, quelque chose déraile, de sorte que les cellules du cerveau ne parviennent plus à se débarrasser des amas amyloïdes et des protéines tau, qui en s'agglomérant les endommagent davantage ou les étouffent. C'est pourquoi il est essentiel de mieux comprendre le fonctionnement de ces

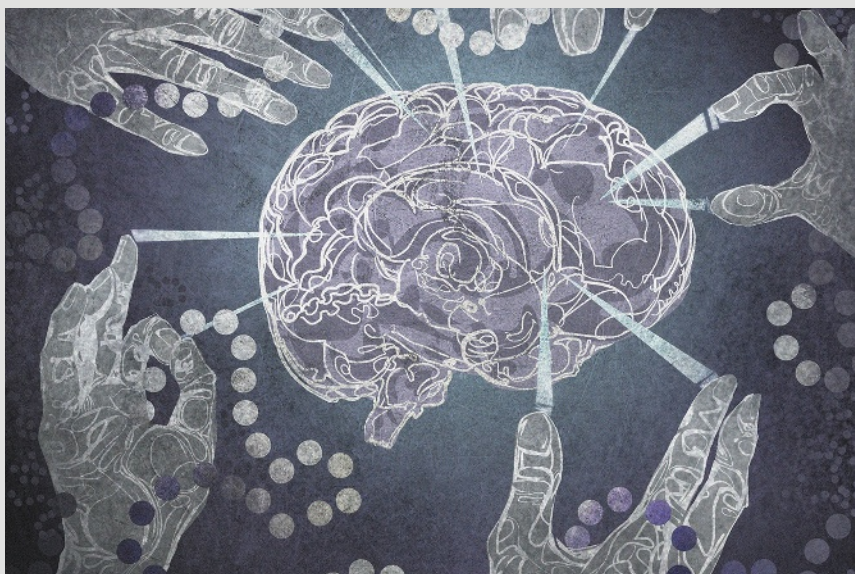
deux systèmes d'élimination, ainsi que le mécanisme grâce auquel ils détectent les protéines anormales. Les protéines malformées, comme tau, n'apparaissent en effet pas d'un seul coup. Elles subissent des mutations et accumulent des modifications qui les prédisposent à un mauvais repliement, puis s'agrègent en structures de plus en plus volumineuses et organisées. À quelle étape de ce processus les systèmes de surveillance sont-ils capables de détecter qu'une protéine est anormale?

Un élément intrigant est cette capacité des protéines tau de s'extraire des cellules et de se déplacer dans l'espace extracellulaire, où des cellules voisines les absorbent à leur tour. Nous ignorons la fonction de ce système de transit. L'échange de protéines tau entre cellules relève-t-il d'un mécanisme normal ou les cellules se débarrassent-elles des molécules nuisibles en exfiltrant les protéines tau anormales? Nous ➤

ÉLIMINER LES PROTÉINES ANORMALES

Les marqueurs classiques de la maladie d'Alzheimer sont des amas de fragments de protéines nommés « peptides bêta-amyloïdes » et des enchevêtrements d'une protéine nommée « tau » dans le cerveau. Chez les patients atteints de la maladie, les deux mécanismes que les neurones mettent habituellement en œuvre pour se débarrasser des protéines défectueuses sont défaillants. En temps normal, les petites protéines individuelles sont transportées vers le système ubiquitine-protéasome : un organite en forme de tonneau (le protéasome) découpe les protéines en acides aminés. Les amas sont traités par autophagie : ils sont encapsulés avant d'être décomposés par les enzymes d'un autre organite, le lysosome.





LA LUTTE LABORIEUSE CONTRE LES DÉPÔTS AMYLOÏDES

L'idée phare pour contrer la maladie d'Alzheimer se révèle de plus en plus difficile à mettre en œuvre.

En mars 2019, l'entreprise Biogen a mis fin à deux essais cliniques de grande ampleur, lancés pour évaluer l'efficacité de son médicament contre la maladie d'Alzheimer, l'aducanumab. Ce traitement s'était révélé sans effet sur la mémoire des patients. Plusieurs mois plus tard, surprenant volte-face : la société et son partenaire, le laboratoire pharmaceutique japonais Eisai, ont annoncé qu'ils allaient demander à l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux de valider le traitement. Selon Biogen, une nouvelle analyse avait montré que, dans l'un des essais, un sous-ensemble de personnes prenant les doses les plus élevées avait tiré des bénéfices du composé, lequel dissout les dépôts de peptides bêta-amyloïdes qui s'accumulent dans le cerveau durant la maladie. Ce retournement de situation, ainsi que les échecs répétés d'autres composés contre les dépôts amyloïdes, laissent les experts divisés : le traitement contre les dépôts amyloïdes – longtemps considéré comme la meilleure stratégie dans la maladie

d'Alzheimer – est-il toujours une approche prometteuse ?

Certains des scientifiques qui mettent en cause « l'hypothèse amyloïde » sont les mêmes qui ont contribué à la formuler jadis. « Elle tient sur pieds, mais boite », explique le généticien John Hardy, à la tête d'un programme de neurosciences moléculaires à l'University College de Londres et coauteur des études dont a émergé cette idée. « Le concept que nous avons esquissé en 1998 est trop simpliste. Il comportait, à l'époque, beaucoup de points d'interrogation, mais nous étions persuadés qu'ils seraient vite levés. Or, vingt ans plus tard, ces questions demeurent en suspens. » De nombreux experts continuent toutefois de penser que l'hypothèse amyloïde reste valable et que la recherche de traitements ciblant cette protéine doit être poursuivie.

Le peptide bêta-amyloïde se forme lorsque la protéine précurseuse de la protéine bêta-amyloïde (ou APP) est coupée par les enzymes bêta-sécrétase et gamma-sécrétase. Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, cette voie dysfonctionne et conduit à l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes autour des neurones. Des enchevêtrements d'une autre protéine, tau, se forment aussi à l'intérieur des neurones. Peu à peu, les cellules meurent et le cerveau dégénère. C'est pourquoi les neuroscientifiques ont supposé que le peptide bêta-amyloïde était une cause de la maladie.

D'autant que des patients atteints d'une forme génétique particulière portent des mutations sur un gène parmi trois impliqués dans la formation du peptide : l'un code l'APP, les deux autres des composants de la gamma-sécrétase. Or leurs neurones éliminent avec difficulté les peptides bêta-amyloïdes. L'importance de ces peptides a été confirmée

à la suite de recherches sur le syndrome de Down. Les personnes touchées portent une copie en trop du chromosome 21 – où se situe le gène de l'APP – et produisent ces peptides en excès. Elles présentent aussi un risque plus élevé que les autres de développer une démence avant l'âge de 50 ans. Toutes ces découvertes ont conduit à penser que la maladie d'Alzheimer était due à un mécanisme défectueux d'élimination des peptides bêta-amyloïdes.

Aujourd'hui, au vu des échecs thérapeutiques, certains chercheurs reconsidèrent l'efficacité des stratégies ciblant uniquement ces peptides. D'une part, ces derniers s'accumulent souvent pendant des années avant que les signes de démence n'apparaissent. D'autre part, toutes les personnes présentant des dépôts amyloïdes ne développent pas la maladie. De plus, en février, deux médicaments visant les peptides bêta-amyloïdes, le solanezumab (Eli Lilly) et le gantenerumab (Roche), ont échoué dans un essai clinique concernant une forme génétique précoce de la maladie d'Alzheimer supposée liée leur métabolisme.

Désormais, de nombreuses études montrent que l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes n'est qu'un élément d'une cascade complexe d'interactions. Des chercheurs comme Karen Duff, de l'université Columbia, défendent l'idée que les amas de protéines tau jouent un rôle aussi – voire plus – important que celui des dépôts amyloïdes. En effet, le degré de dysfonctionnement lié à la protéine tau est plus corrélé à la gravité des symptômes cognitifs.

D'autres pensent que l'inflammation ou des défauts dans la barrière hématoencéphalique joueraient un rôle critique. Mais les médi-

**Le concept que nous
avons esquissé en 1998
est trop simpliste**

caments ciblant tau et l'inflammation n'ont, à ce jour, pas montré leur efficacité non plus, comme le souligne Howard Feldman, neurologue à l'université de Californie à San Diego et directeur d'un consortium de laboratoires universitaires et gouvernementaux américains menant des essais cliniques de traitements contre la maladie d'Alzheimer, qui prône une combinaison d'approches : « Une seule approche pourrait ne jamais suffire, en dehors des formes génétiques [à apparition précoce] de la maladie. »

Il y a d'autres idées. Ces dernières années, John Hardy et ses collègues en sont venus à considérer que les formes tardives de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurodégénératives résultent d'une mauvaise gestion des lésions. Selon eux, l'accumulation précoce de peptides bêta-amyloïdes endommagerait la membrane des neurones (ces peptides se nichent dans la membrane). Si, pour une raison ou une autre, les cellules immunitaires du cerveau nommées « cellules microgliales » ne parvenaient plus à éliminer ces protéines défectueuses et les membranes endommagées, les neurones n'arriveraient plus à réguler correctement le surplus de peptides bêta-amyloïdes, entraînant un cercle vicieux de détériorations. Cette hypothèse est corroborée par le fait que la majorité des gènes identifiés comme facteurs de risque dans la forme tardive de la maladie d'Alzheimer sont impliqués dans le métabolisme des cellules microgliales ; d'autres codent pour des protéines qui aident à construire et à réparer... les membranes cellulaires.

Cependant, d'autres scientifiques comme David Holtzman, neurologue à l'université Washington de Saint Louis, pensent toujours que les peptides bêta-amyloïdes jouent un rôle primordial tant leur agrégation est corrélée à la gravité des symptômes. Pour John Hardy, bien que plus sceptique qu'il y a vingt ans, l'hypothèse repose sur des données solides et les médicaments contre les peptides bêta-amyloïdes mènent à de mauvais résultats parce qu'ils sont prescrits bien trop tard dans l'évolution de la maladie. Quand les cliniciens seront capables de prédire le risque de développer la maladie en mesurant des biomarqueurs génétiques, sanguins ou issus du liquide céphalo-rachidien, on pourra traiter les futurs malades avant qu'ils ne développent les symptômes...

D'ailleurs, pour certains, c'est en tant que biomarqueurs de la maladie que les peptides se révéleront vraiment intéressants. « C'est un marqueur d'une importance capitale pour évaluer le risque et déterminer à quel stade la maladie peut être diagnostiquée », déclare Denise Park, spécialiste du vieillissement du cerveau à l'université du Texas à Dallas. À l'avenir, il semble donc peu probable que l'hypothèse amyloïde soit abandonnée. En revanche, les scientifiques paraissent enfin prêts à adopter une approche plus globale de la maladie.

TANYA LEWIS

rédaCTRICE en chef adjointe
du magazine Scientific American,
en charge de la santé et la médecine

pensons que, dans la maladie d'Alzheimer, une partie de ces protéines tau situées en dehors des cellules présentent un repliement anormal. De fait, lorsque de telles protéines tau anormales pénètrent dans une cellule voisine, elles transmettent l'anomalie de leur conformation à d'autres protéines tau. Ce phénomène de mimétisme conformationnel permet la propagation de formes anormalement repliées de tau aux cellules environnantes, en un funeste effet boule de neige.

Pour le stopper, des scientifiques envisagent de profiter de ce que ces protéines sont en dehors des cellules pour les intercepter et les éliminer à l'aide d'anticorps donnés au patient. Mais cette approche ne fonctionnera qu'à condition de savoir exactement comment les protéines tau sont déformées afin de concevoir un anticorps spécifique. Il s'agira aussi de déterminer où elles ont migré dans l'espace, complexe, entre les cellules. En particulier, atteignent-elles les synapses, ces zones de connexion entre les neurones ? Les synapses sont des fentes étroites difficiles d'accès pour les anticorps. Une approche peut-être plus prometteuse consiste à comprendre avec précision comment les cellules exfiltrent les protéines tau et à l'aide de quels récepteurs les cellules voisines les happent de nouveau ; de récentes expériences menées au laboratoire suggèrent que nous sommes sur la voie d'un tel récepteur.

VOIE N°2

IDENTIFIER COMMENT LES PROTÉINES SONT MODIFIÉES

Une deuxième voie concerne les protéines elles-mêmes. En 2017, Anthony Fitzpatrick, alors au laboratoire de biologie moléculaire du Medical Research Council, à Cambridge, en Grande-Bretagne, et ses collègues ont réalisé une des avancées majeures de ces dernières années sur la maladie d'Alzheimer. Ils sont parvenus à obtenir une image de protéines tau anormales, enchevêtrées sous la forme d'une dégénérescence neurofibrillaire, avec un niveau de détail jamais atteint jusqu'alors. Cette image, obtenue par cryomicroscopie électronique, montre des milliers de protéines alignées par paires et verrouillées dans une configuration en forme de C. Il est envisageable d'exploiter les caractéristiques de ces inclusions solides pour concevoir de petites molécules capables de s'insérer dans les interstices des protéines anormales et de les désintégrer. Cependant, détruire ces structures est un défi pour plusieurs raisons, à commencer par la nécessité de déterminer quelle force maintient l'enchevêtrement. Une autre piste serait de déterminer les étapes par lesquelles les protéines tau passent de leur état fluide naturel à un état rigide tel celui observé par ➤

► cryomicroscopie, ainsi que les modifications qui les prédisposent à ce changement.

Le passage de l'état liquide à l'état solide s'appelle une «transition de phase». Les biologistes s'intéressent de plus en plus à ces transitions de phase dans les cellules vivantes en raison de leur éventuel rôle dans la maladie. Depuis des années, les physicochimistes étudient les séparations de phase, par exemple la coalescence de gouttelettes d'huile dans l'eau. L'huile et l'eau sont liquides à température ambiante. Pourtant, elles restent séparées en raison de l'équilibre entre les forces d'attraction et de répulsion qui s'exercent entre les molécules. Dans les cellules vivantes, grâce à des séparations similaires de phase, un ensemble spécifique de molécules peut être concentré en un seul endroit, ce qui favorise certaines activités cellulaires. Par exemple, des protéines près d'un gène sont capables d'en contrôler l'expression, ainsi que Benjamin Sabari, de l'institut de technologie du Massachusetts (MIT), aux États-Unis, et ses collègues l'ont montré en 2018. Dans cette configuration, bien qu'à l'état liquide, les protéines restent groupées, comme les molécules au sein d'une gouttelette, sous l'effet des interactions physiques faibles. Cette configuration permet à des ensembles de protéines de se déplacer et de fonctionner de conserve sans être enveloppés dans une membrane, ce qui serait plus coûteux en énergie pour la cellule.

Toutefois, dans certains cas, comme avec la protéine tau, il arrive que la concentration des protéines soit si forte dans une gouttelette que les molécules s'agrègent en un enchevêtrement. De telles protéines, capables d'une transformation de phase, sont dites «intrinsèquement désordonnées». Comme le dieu grec Protée, elles prennent de nombreuses formes, contrairement aux protéines dites «ordonnées», qui n'en prennent qu'un nombre limité. Chaque forme est associée à un niveau d'énergie. Certaines protéines intrinsèquement désordonnées se replient parfois dans un état d'énergie si bas qu'elles ne peuvent plus en sortir, ce qui accroît leur rigidité et leur tendance à s'enchevêtrer.

Par ailleurs, les cellules regroupent diverses protéines et d'autres molécules, comme les ARN messagers (les intermédiaires de production des protéines à partir de l'ADN), dans des organites sans membrane appelés «granules de stress» et «granules d'ARN messager». Bien que tassées, ces molécules restent, généralement, à l'état liquide. Cependant, au-delà d'une certaine concentration, il arrive qu'elles s'agglomèrent et entament une transition de phase vers un état solide, ce qui les rend plus difficiles à éliminer par les cellules et ce qui accroît le risque qu'elles provoquent des lésions cérébrales. Autant de raisons de mieux comprendre les conditions qui favorisent ce processus.



La maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez les femmes

VOIE N°3

CERNER L'INFLUENCE DES GÈNES

Une troisième voie consiste à rechercher, dans les génomes, des prédispositions à la maladie. Chez les personnes âgées de moins de 65 ans, la maladie d'Alzheimer résulte parfois de mutations génétiques dans l'un des trois gènes *APP*, *PSEN1* et *PSEN2*, provoquant une forme familiale rare, dramatique héritage transmis d'une génération à l'autre. Mais, dans la plupart des cas, la maladie d'Alzheimer apparaît chez les individus de plus de 65 ans et n'implique alors pas ces gènes. En passant au peigne fin des dizaines de milliers de génomes, des généticiens ont découvert d'autres modifications de l'ADN associées à la maladie d'Alzheimer. Jusqu'à présent, ils ont identifié une vingtaine de gènes présentant des variants qui augmentent ou diminuent le risque de développer la maladie. Le variant le plus connu et le plus fréquent lié à la maladie d'Alzheimer est le variant *e4* du gène *APOE*. Une combinaison de plusieurs variants de ces gènes de susceptibilité augmente la

probabilité de contracter la maladie. À noter que, comme ces variants génétiques sont aussi associés à l'origine ethnique, nous aurions besoin, pour faire une évaluation fiable du risque génétique dans toutes les populations, de données beaucoup plus complètes que les analyses de gènes et les registres actuellement disponibles, essentiellement fondés sur des individus caucasiens.

Chacun de ces variants ouvre une voie pour explorer comment une petite modification génétique peut augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Certains parmi les plus fréquemment rencontrés, menant donc potentiellement aux pistes les plus intéressantes, sont des gènes ou des segments d'ADN jouant un rôle dans le fonctionnement des cellules microgliales. Ainsi, en 2019, Alexi Nott, de l'université de Californie à San Diego, et ses collègues ont identifié un variant associé au risque de contracter la maladie d'Alzheimer au sein d'un gène connu sous le nom de *BIN1*. En temps normal, ce gène est impliqué dans le mécanisme qui permet aux cellules microgliales de phagocyter des molécules extérieures nocives et, ce faisant, de protéger les neurones voisins. Le variant identifié influencerait sur l'efficacité avec laquelle les cellules microgliales éliminent les protéines parasites.

Certains variants, parmi la vingtaine mise en évidence, sont associés à l'âge et au sexe des individus. Même en tenant compte de la différence de durée de vie entre les hommes et les femmes, la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez ces dernières. Les effets combinés de ces variants pourraient expliquer, au moins en partie, cette différence en fonction du sexe. Chaque variant associé à la maladie d'Alzheimer contribue probablement, de façon limitée, aux différences observées d'un individu à l'autre. Il reste à comprendre pourquoi et comment chacune de ces contributions agit.

VOIE N°4

APPRIVOISER L'INFLAMMATION

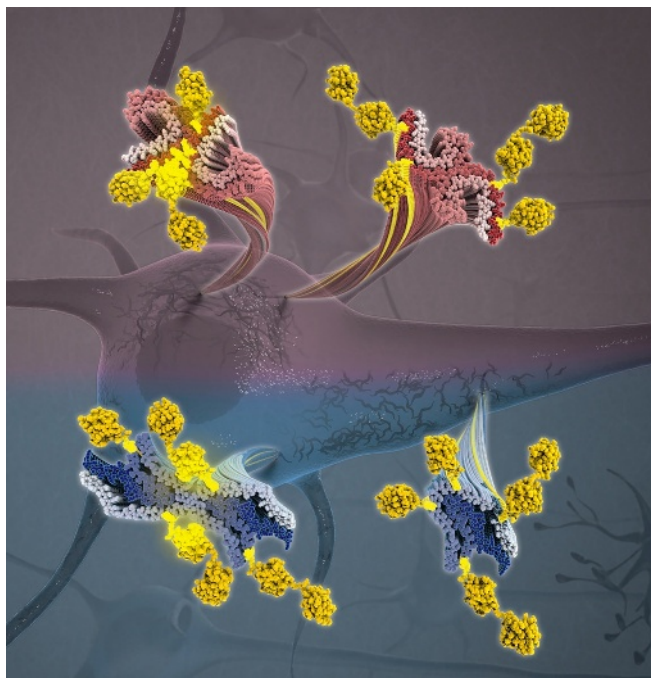
L'étude des réactions immunitaires du cerveau est aussi une voie prometteuse. Quand le cerveau détecte une source de lésions, comme des dépôts amyloïdes ou des dégénérescences neurofibrillaires, il lance une alerte et met en place un barrage immunitaire constitué de cellules de défense et de molécules du système immunitaire appelées « cytokines ». Cette réponse provient, en grande partie, des cellules microgliales et entraîne une réaction inflammatoire destinée à détruire tout tissu qui présenterait des anomalies. Ce système « inné » constitue la première barrière de défense. Il tire quelque peu tous azimuts et fonctionne très différemment du système immunitaire « adaptatif », plus subtil, qui produit des

cellules immunitaires et des anticorps ciblant uniquement des envahisseurs spécifiques, tels que des bactéries ou des virus.

Le système adaptatif monte une défense plus adaptée, mais, dans le cerveau, et donc dans la maladie d'Alzheimer, c'est le système inné qui prédomine. Lorsque les lésions prolifèrent au-delà de la capacité interne d'un neurone à se débarrasser des débris ou de celle des cellules microgliales à éliminer les amas de peptides amyloïdes, cette réponse inflammatoire s'emballe et touche aussi des cellules encore saines du cerveau. En 2015, Kim Green, de l'université de Californie à Irvine, et son équipe ont montré que l'élimination des cellules microgliales anciennes chez des souris âgées incitait les animaux à en produire de nouvelles. Ce renouvellement des ➤

UNE PROTÉINE TAU PARTICULIÈRE

Dans la maladie d'Alzheimer (*en rouge*) et dans la dégénérescence corticobasale (*en bleu*), deux maladies liées à une agrégation de protéines tau anormales en filaments, la structure des protéines tau diffère. C'est ce qu'ont récemment montré Anthony Fitzpatrick, de l'université Columbia, aux États-Unis, et ses collègues en combinant cryomicroscopie électronique et spectrométrie de masse. Ces différences sont dues à des modifications de la protéine tau survenant juste après la traduction de son gène en séquence protéique : des ajouts, à différents endroits de la protéine tau, de chaînes d'ubiquitine (*en jaune*), une protéine connue pour changer les propriétés de sa cible.



> cellules microgliales a amélioré la mémoire spatiale des souris, inversé les modifications liées à l'âge dans l'expression des gènes des neurones et même favorisé la naissance de nouveaux neurones tout en accroissant la densité de leurs prolongements (dendrites).

Cette réaction inflammatoire plutôt brutale, déclenchée par la présence de dépôts amyloïdes ou de dégénérescences neurofibrillaires, s'ajoute probablement à une inflammation à bas bruit qui apparaît de façon naturelle avec le vieillissement. En effet, de nombreuses personnes âgées présentent des concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale TNF, ce qui suggère un état légèrement inflammatoire dans le corps entier à ce stade de la vie, ainsi que l'ont montré Martin Michaud et ses collègues du Gérotopôle de Toulouse en 2013. Personne ne vieillit de façon identique. De même, les effets de la maladie d'Alzheimer et sa progression varient d'un individu à l'autre, ce qui provient probablement des caractéristiques du système immunitaire propres à chacun. D'une part, chaque personne hérite d'une configuration singulière de gènes impliqués dans les réponses immunitaires. D'autre part, le système immunitaire est modifié tout au cours de la vie, car il est exposé à des microbes symbiotiques, présents, par exemple, dans les intestins, et à des microbes pathogènes de l'environnement. Finalement, les caractéristiques génétiques d'un individu, ainsi que l'exposition du système immunitaire aux divers agents pathogènes, définissent un profil immunitaire individuel ou « immunotype » qui influe sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Pour les chercheurs qui tentent de réduire les dégâts causés dans le cerveau par une inflammation généralisée, le défi consiste à distinguer des autres réponses immunitaires celle, souhaitable, que le cerveau met en place pour combattre les lésions et la dégradation ordinaire que le vieillissement induit.

VOIE N°5

DÉCRYPTER LES DÉCONNEXIONS ÉLECTRIQUES

La cinquième voie qui me paraît cruciale est la compréhension des perturbations de transmission du signal électrique dans les neurones. Le cerveau est un organe électrique, capable de coder et de transmettre des informations sous forme de signaux électriques entre les neurones, grâce à des substances chimiques, les neurotransmetteurs. Jusqu'à présent, nous n'avons pas suffisamment exploré comment la maladie d'Alzheimer perturbe ce processus et l'organisation des cellules en circuits de mémoire fonctionnels. Mais grâce aux progrès

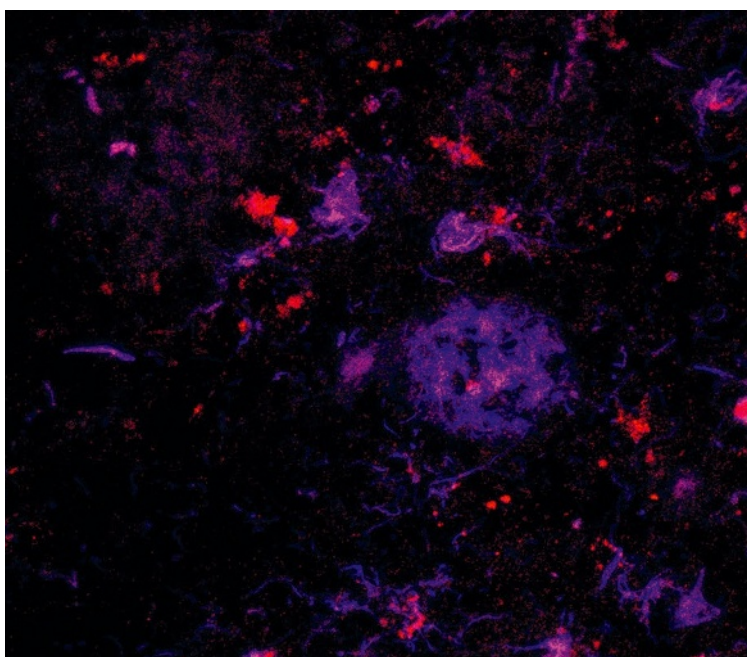
techniques, il est désormais possible de visualiser les connexions structurelles et fonctionnelles avec une précision inégalée.

Certaines de ces avancées s'appuient sur l'optogénétique, une technique que les chercheurs utilisent pour stimuler des neurones spécifiques dans le cerveau d'un animal (une souris, le plus souvent) à l'aide de lumière. Le principe est le suivant. D'abord, on modifie génétiquement des neurones de l'animal que l'on souhaite étudier afin de les rendre sensibles à la lumière grâce à l'expression d'une protéine « photoactivable ». Puis on les active ou inhibe à l'aide d'une fibre optique implantée dans le cerveau de l'animal.

C'est ainsi qu'en 2012, Susumu Tonegawa (Prix Nobel de physiologie en 1987) et ses collègues du MIT ont réussi, chez la souris, à observer et à manipuler la trace d'un souvenir spécifique dans le cerveau, ou « engramme »,

CIBLER LA PROTÉINE APOE ?

Une piste pour détruire les dépôts amyloïdes (*ici en bleu dans un tissu cérébral issu d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer*) est de cibler la protéine APOE à l'aide d'un anticorps spécifique (*en rouge*). En effet, la protéine APOE intervient dans le métabolisme du peptide bêta-amyloïde et son agrégation, et reste associée aux dépôts amyloïdes. En 2018, chez des souris modifiées pour produire la protéine APOE humaine, David Holtzman, de l'université Washington de Saint Louis, et ses collègues ont découvert un tel anticorps, nommé HAE-4, qui non seulement se lie préférentiellement aux protéines APOE associées aux dépôts amyloïdes (la protéine APOE joue aussi un rôle de transporteur de lipides dans le sang), mais diminue aussi l'accumulation du peptide dans le cerveau des souris. Reste à savoir si cet anticorps est transposable chez l'humain.



c'est-à-dire la population de neurones qui encode ce souvenir (en l'occurrence une expérience désagréable – une décharge électrique – suscitant la peur). L'équipe avait repéré la zone du cerveau qui s'activait lors de l'expérience initiale. Elle a donc modifié génétiquement les neurones de cette zone chez des souris avant qu'elles ne subissent cette expérience, puis, une fois ce souvenir créé, elle a stimulé la population de neurones à l'aide de lumière. Elle a ainsi montré que cette stimulation était suffisante pour susciter la peur chez les souris.

Ce n'est pas tout. Cette année, Chao Wang, de l'université de médecine du Zhejiang, à Hangzhou, en Chine, et ses collègues ont réalisé une autre avancée majeure. Ils ont découvert que les cellules microgliales jouent probablement un rôle dans l'oubli des engrammes. On savait qu'une de leurs fonctions est d'éliminer les synapses en trop dans le cerveau en développement et de réguler la dynamique des connexions synaptiques entre neurones tout au long de la vie, mais on ignorait si l'oubli était lié à cette activité. Chao Wang et ses collègues ont montré chez des souris adultes que les cellules microgliales éliminent des synapses dans l'hippocampe, une région clé pour la mémoire, et qu'en bloquant cette activité, ils empêchaient les souris d'oublier des souvenirs.

Par ailleurs, on sait que les protéines anormales en jeu dans la maladie d'Alzheimer perturbent les neurones de différentes façons. Par exemple, les protéines tau s'accumulent plus spécifiquement dans les neurones qui utilisent le glutamate comme neurotransmetteur et produisent des signaux d'excitation, et beaucoup moins dans ceux qui inhibent les signaux en libérant un autre neurotransmetteur, GABA. Il est important de mieux comprendre les fondements de cette sélectivité cellulaire et ses conséquences, encore mal connus. En 2014, l'équipe de David Holtzman, de l'université Washington de Saint Louis, a aussi observé que l'activité neuronale augmente la dispersion de la protéine tau hors des neurones. L'équilibre entre libération de ces protéines dans le milieu extracellulaire et nettoyage de ce milieu pourrait donc être une autre pièce importante du puzzle, puisque certaines formes de protéines tau extracellulaires semblent contribuer à la propagation des agrégats de tau à d'autres neurones.

Non seulement la maladie touche différemment les cellules selon leur fonction excitatrice ou inhibitrice, mais ses effets varient aussi selon les zones du cerveau. Par exemple, les régions liées à la mémoire, aux émotions et au sommeil sont gravement affectées, tandis que celles des fonctions motrices et sensorielles primaires sont relativement épargnées. Par ailleurs, ses effets pourraient dépendre aussi de l'activité cérébrale. Même quand notre cerveau est au

La privation de sommeil augmente la production de protéines amyloïdes

repos, il reste actif (il vagabonde toujours plus ou moins). En 2017, Lorenzo Pasquini, de l'université de Californie à San Francisco, et ses collègues ont montré que, dans cet état appelé «état de repos» ou «mode par défaut», les zones actives sont celles où, lorsque l'on développe la maladie d'Alzheimer, les agrégats amyloïdes se déposent en premier. Ce qui ne signifie pas pour autant qu'avoir un esprit vagabond favorise les dépôts amyloïdes.

Le sommeil est un autre état électrique du cerveau dont le rôle dans la maladie d'Alzheimer est de plus en plus reconnu. Les concentrations en protéines bêta-amyloïdes et tau varient au cours du cycle normal veille-sommeil. La privation de sommeil augmente drastiquement la production de protéines bêta-amyloïdes et diminue leur élimination. En revanche, le sommeil profond est caractérisé par des oscillations lentes de grande amplitude dans le liquide céphalorachidien (le fluide qui baigne le cerveau et la moelle épinière) qui interviendraient dans l'élimination des toxines comme les peptides amyloïdes. Cette activité rythmique oscillatoire induirait en effet des changements d'état des cellules, des flux d'ions et de liquide qui pourraient favoriser l'élimination des toxines. Malheureusement, la durée du sommeil profond tend à diminuer avec l'âge. Ce constat pourrait stimuler des recherches sur des approches pharmacologiques pour rétablir le sommeil profond.

Il existe certainement de nombreuses autres pistes. Mais ces cinq voies sont toutes si liées qu'elles peuvent déjà être explorées de façon croisée et féconde. Souhaitons que cela incite les chercheurs des différents domaines à travailler ensemble! Un de mes espoirs est qu'à mesure que les lacunes seront comblées, des théoriciens interviendront pour modéliser les effets de la maladie d'Alzheimer sur les circuits cérébraux et les voies de signalisation cellulaire. C'est en partageant nos idées que nous réussirons à faire reculer cette terrible maladie. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. A. Josselyn et S. Tonegawa, **Memory engrams : Recalling the past and imagining the future**, *Science*, vol. 367, article eaaw4325, 2020.

C. Wang et al., **Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination**, *Science*, vol. 367, pp. 688-694, 2020.

B. R. Sabari et al., **Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control**, *Science*, vol. 361, article eaar3958, 2018.

A. W. P. Fitzpatrick et al., **Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease**, *Nature*, vol. 547, pp. 185-190, 2017.

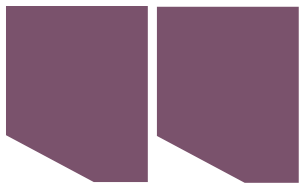
M. Michaud et al., **Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases**, *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, vol. 14(12), pp. 877-882, 2013.

BRUNO DUBOIS

est professeur de neurologie à Sorbonne Université, et chef du service des maladies cognitives et comportementales à l'hôpital de la Salpêtrière, à Paris, au sein duquel il dirige aussi l'unité de recherche Inserm « Cognition, neuro-imagerie et maladies du cerveau », à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière. En 2019, il a publié chez Grasset un ouvrage intitulé *Alzheimer. La vérité sur la maladie du siècle*.




Tous les porteurs de lésions n'auront pas Alzheimer



Dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer, un défi de taille consiste à diagnostiquer la maladie plus tôt. Des facteurs de risque commencent à émerger d'études épidémiologiques et offrent ainsi des pistes pour mieux cibler les personnes susceptibles de développer la maladie. Le point avec Bruno Dubois, qui coordonne l'une de ces études, nommée Insight.

En 2013, vous avez lancé Insight, une vaste étude sur les conditions de survenue de la maladie d'Alzheimer, dont la première phase vient de s'achever. En quoi consiste cette étude ?

L'objectif était de recruter quelques centaines d'individus âgés sans aucun trouble cognitif qui accepteraient d'être suivis sur plusieurs années, avec des examens réguliers. L'idée était de repérer, parmi toutes les caractéristiques mesurées, des indices susceptibles d'indiquer à un stade préclinique, c'est-à-dire avant que des symptômes cognitifs n'apparaissent, si l'on a un risque plus élevé de

développer la maladie, afin d'agir tôt pour réduire ce risque.

Une question en particulier nous intéressait : la présence de marqueurs lésionnels de la maladie d'Alzheimer – des agrégats de la protéine bêta-amyloïde ou de la protéine tau dans le cortex – signifie-t-elle systématiquement que l'on va développer la maladie ? Pour répondre à cette question de façon statistiquement satisfaisante, nous devons avoir, parmi les participants, au moins 88 personnes présentant des lésions amyloïdes (à l'époque, on ne savait détecter les dépôts de tau avec certitude que *post mortem*) et au moins autant de personnes sans lésions.