

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