

> 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 organe 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 organe, le lysosome.

