

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.