



www.cnrs.fr

---

DOSSIER DE PRESSE

---

# ALZHEIMER, OÙ EN EST LA RECHERCHE ?

Conférence de presse  
Mercredi 15 février 2017 à 10h  
au CNRS

Contact

---

Presse CNRS | Priscilla Dacher | T 01 44 96 46 06 / 51 51 | [priscilla.dacher@cnrs-dir.fr](mailto:priscilla.dacher@cnrs-dir.fr)



[www.cnrs.fr](http://www.cnrs.fr)

## Sommaire

---

- > [Invitation presse](#)
- > [Les intervenants \(biographies\)](#)
- > [Leurs présentations](#)
- > [Dossier CNRS Le journal](#)
- > [Article sur les travaux Ronald Melki](#)
- > [Planche photos](#)  
*Ces visuels sont disponibles en haute définition sur demande.*
- > [Ressource vidéo](#)



www.cnrs.fr

INVITATION PRESSE | PARIS | 1<sup>er</sup> FEVRIER 2017

## Alzheimer, où en est la recherche ?

Conférence de presse  
Mercredi 15 février 2017 à 10h  
au CNRS – 3, rue Michel-Ange – Paris 16<sup>e</sup>  
*Métro Michel-Ange Auteuil (Lignes 9, 10)*

Avec plus de 200 000 nouveaux cas par an en France, la maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Grâce aux tests biologiques, son diagnostic est aujourd'hui obtenu avec une bonne fiabilité. La recherche progresse à grands pas, même si, pour l'instant, la maladie résiste à toutes les tentatives thérapeutiques...

Dans son prochain numéro publié le 16 février, CNRS Le Journal consacre un dossier à ce sujet révélant les travaux les plus récents conduits notamment par le CNRS en la matière. À cette occasion et en amont de la Semaine du cerveau qui se déroulera du 13 au 19 mars prochain, nous vous invitons à une conférence de presse mercredi 15 février à 10h.

### Programme

*Introduction* par Catherine Jessus, directrice de l'Institut des sciences biologiques du CNRS

*Alzheimer : l'hypothèse qui circule* par Sylvie Lorthois, chercheur CNRS à l'Institut de mécanique des fluides de Toulouse (IMFT, CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier/INP Toulouse) et lauréate en 2013 d'une bourse Consolidator de l'ERC

*Alzheimer : la piste des protéines infectieuses* par Ronald Melki, chercheur CNRS à l'Institut des neurosciences Paris Saclay (CNRS/Université Paris-Sud)

*Maladie d'Alzheimer : nouveau concept, nouvelle approche thérapeutique* par Bruno Dubois, professeur UPMC à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (CNRS/UPMC/Inserm)

*L'accompagnement par les proches des personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer* par Martine Bungener, chercheur CNRS émérite au Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (CNRS/Inserm/Univ. Paris Descartes/EHESS)

Pour assister à la conférence de presse, merci de vous inscrire avant le 10 février en indiquant votre nom, prénom, nom du média, téléphone portable et mail à : [priscilla.dacher@cnrs-dir.fr](mailto:priscilla.dacher@cnrs-dir.fr)

*En raison du plan Vigipirate, une pièce d'identité (CNI, passeport) vous sera demandée à l'entrée. Les cartes de presse ne sont pas acceptées comme cartes d'identité.*



www.cnrs.fr

---

## Contact

Presse CNRS | Priscilla Dacher | T 01 44 96 46 06 | [priscilla.dacher@cnrs-dir.fr](mailto:priscilla.dacher@cnrs-dir.fr)



www.cnrs.fr

## Les intervenants (biographies)

---



Catherine Jessus est directrice de recherche au CNRS. Elle dirige l'Institut des sciences biologiques du CNRS qui regroupe l'ensemble des laboratoires et des chercheurs en sciences de la vie du CNRS. Agrégée de sciences de la vie et de la terre, elle a mené des travaux de recherche en Belgique, aux États-Unis et en France. Elle a dirigé le Laboratoire de biologie du développement (CNRS/UPMC) à Paris. Elle y est responsable d'une équipe de recherche, qui étudie la division des cellules reproductrices femelles, ou division méiotique des ovocytes, la dernière étape qui transforme cette cellule en gamète fécondable. Ses travaux ont conduit à la découverte et au décryptage de nouvelles voies de signalisation mises en œuvre par cette cellule, qui éclairent la biochimie de la division cellulaire, les effets non-génomiques des hormones stéroïdes, la plasticité des réponses cellulaires et la robustesse globale d'un mécanisme tel que la méiose face aux contraintes.

### Contact

T 01 44 96 40 71 / [insb.di@cnrs.fr](mailto:insb.di@cnrs.fr)



Directrice de recherche au CNRS, Sylvie Lorthois travaille à l'Institut de mécanique des fluides de Toulouse (CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier/INP Toulouse). Après une formation d'ingénieur, elle s'est tournée vers la recherche. Elle a notamment obtenu deux DEA (aujourd'hui master recherche), le premier en dynamique des fluides et le deuxième en biologie des vaisseaux. Ses travaux portent sur la biomécanique des micro- ou macro-circulations cérébrales, à la frontière entre mécanique des fluides et médecine. Depuis son arrivée au CNRS en 2001, elle s'intéresse tout particulièrement aux relations entre structure et fonction en micro-circulation, normale ou pathologique, et aux implications concernant l'imagerie fonctionnelle cérébrale. Elle a été sélectionnée par l'ERC en 2013 pour recevoir une bourse « Consolidator » sur son projet intitulé 'BrainMicroFlow' qui étudie la micro-circulation sanguine cérébrale chez l'homme. Une attention particulière y est portée sur le rôle des anomalies vasculaires dans la maladie d'Alzheimer.

### Contact

T 05 34 32 28 74 / [lorthois@imft.fr](mailto:lorthois@imft.fr)



www.cnrs.fr



Ronald Melki est directeur de recherche au CNRS. Il travaille à l'Institut des neurosciences Paris Saclay (CNRS/Université Paris-Sud) sur le repliement incorrect des protéines et leur agrégation. Ces événements génèrent des dépôts protéiques dans le système nerveux central qui sont la signature moléculaire de maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington ou de Creutzfeldt-Jacob. Avec son équipe, Ronald Melki a démontré en 2009 que les protéines dont l'agrégation est associée aux pathologies neurodégénératives se transmettent de cellule en cellule dans le cerveau, à la manière d'un agent infectieux, contribuant à la dégénérescence de proche en proche des neurones. Ils ont de plus établi, à l'échelle moléculaire, que l'agrégation d'une même protéine peut entraîner des maladies distinctes. Son travail consiste aujourd'hui à comprendre les événements conduisant à l'agrégation de ces protéines et à identifier les mécanismes de cette propagation.

#### Contact

T 01 69 82 35 03 / [ronald.melki@cnrs.fr](mailto:ronald.melki@cnrs.fr)



Professeur de neurologie à la faculté de médecine de l'UPMC, Bruno Dubois est co-responsable de l'équipe « FRONTlab : systèmes frontaux : fonctions et dysfonctions » à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (CNRS/Inserm/UPMC). Titulaire d'un doctorat (1984), il a consacré l'essentiel de sa carrière à l'étude des bases neuronales des grandes fonctions du cerveau (mémoire, planification, motivation...) et à leur dysfonctionnement dans les maladies neurodégénératives. Avec son équipe, il a contribué à l'identification, la description et la reconnaissance des démences sous-corticales. Il s'est spécialisé dans la neuro-imagerie et la détection de marqueurs génétiques de la maladie d'Alzheimer et contribue à en améliorer de manière significative le diagnostic. Il a publié plus de 650 articles dans des revues internationales. Il est le coordinateur de plusieurs instances de référence dont le centre de référence des Démences rares et le centre national de référence « Malades Alzheimer jeunes ». Bruno Dubois dirige par ailleurs l'Institut de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (IM2A).

#### Contact

[bruno.dubois@psl.aphp.fr](mailto:bruno.dubois@psl.aphp.fr)



www.cnrs.fr



©Delporte@

Directrice de recherche émérite au CNRS, Martine Bungener travaille au Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société (Cermes, CNRS/Inserm/Univ. Paris Descartes/EHESS). Après des études de sociologie et d'économie, elle a participé à la création du Laboratoire d'économie et de gestion des organisations de santé (Legos). Recrutée par le CNRS en 1978, elle rejoint ensuite le Cermes à sa création en 1986, laboratoire qu'elle a dirigé de 1998 à 2009 puis co-dirigé jusqu'en décembre 2013. Martine Bungener s'est fortement impliquée pour soutenir la pluridisciplinarité entre les sciences humaines et sociales et les sciences biologiques et médicales. Elle s'est pour cela investie dans différentes structures (en particulier le ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur, le CNRS, l'Inserm et les alliances Aviesan et Athena). Elle est membre du conseil scientifique de la Fondation Plan Alzheimer et travaille sur l'implication des familles auprès de personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer ou souffrant de schizophrénie chronique, vivant à domicile. Elle est auteur, avec Catherine Le Galès, de l'ouvrage « Alzheimer, préserver ce qui importe » (avril 2015).

#### Contact

[bungener@vjf.cnrs.fr](mailto:bungener@vjf.cnrs.fr)



[www.cnrs.fr](http://www.cnrs.fr)

---

## Leurs présentations

---

Voir les présentations de Sylvie Lorthois, Ronald Melki, Bruno Dubois, et Martine Bungener, imprimées à part.



[www.cnrs.fr](http://www.cnrs.fr)

---

## Dossier CNRS Le journal

---

Ce dossier sera publié dans le journal papier CNRS Le journal en date du 16 février 2017.



DIAGNOSTIC, TRAITEMENT, VIE QUOTIDIENNE...

# *Alzheimer: où en est la*

VIVANT

SOCIÉTÉS

Avec plus de 200 000 nouveaux cas par an en France, Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Si aucun traitement n'a été trouvé à ce jour, la recherche avance. Où en sont les connaissances ? Quelles innovations ont récemment vu le jour pour améliorer le diagnostic et l'assistance aux patients ? À l'occasion de la Semaine du cerveau et d'un congrès international sur cette maladie qui se tiendront en mars, *CNRS Le journal* dresse l'état des lieux.

E

lle fait peur, évoque la perte de soi, la mort sociale... La maladie d'Alzheimer touche 5 % des plus de 65 ans, soit près d'un million de Français. Et « *c'est sans compter les aidants ! Un malade est souvent entouré par deux ou trois proches* », précise Martine Bungener, économiste et sociologue. Directrice de recherche émérite au CNRS, elle s'intéresse de près aux malades depuis des années.

Si elle n'a pas abouti à ce jour à un traitement, la recherche sur la maladie d'Alzheimer, de plus en plus médiatisée et financée, avance quant à elle à grands pas. Et depuis 2007, la définition même de la maladie a été totalement bouleversée, grâce à l'instauration d'un cadre précis pour l'identifier. « *Un nouveau monde s'est offert*

à nous, on est sorti de la préhistoire », résume le neurologue Bruno Dubois, responsable du Centre des maladies cognitives et comportementales à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, qui a grandement contribué à l'émergence de ces nouvelles définitions.

### Bienvenue dans l'ère moderne !

Il y a encore une quinzaine d'années, le diagnostic d'Alzheimer se mêlait à celui d'autres démences. « *On pensait que c'était une maladie très hétérogène, mais pas du tout !* » explique le neurologue. Désormais, les critères cliniques sont bien définis. Par exemple, la maladie atteint l'hippocampe dès le début, provoquant un syndrome amnésique qui s'étend ensuite au cortex cérébral. Dorénavant, Alzheimer est définie par trois lésions majeures : la perte neuronale, l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes (qui forment les plaques amyloïdes) et enfin l'agrégation des protéines tau, qui engendrent une dégénérescence neurofibrillaire. « *Ce cadre moderne change tout !* » s'enthousiasme Bruno Dubois, précisant qu'avant cela, les faux diagnostics pouvaient atteindre 35 %...

Depuis, de nombreuses recherches s'intéressent aux mécanismes aboutissant à cette maladie mise en lumière au début du XX<sup>e</sup> siècle par Alois Alzheimer. Ronald Melki, directeur de recherche à l'Institut des neurosciences Paris-Saclay<sup>1</sup>, fait partie, lui aussi, de ceux qui ont permis d'y voir plus clair. En 2008, il a montré, avec son équipe, que des agrégats protéiques responsables de la dégénérescence pouvaient se transmettre d'une cellule à l'autre, « *comme une infection* », précise-t-il. « *Au bout d'un certain moment, cette propagation, qui s'accompagne d'une amplification, atteint une grande partie du cerveau. En réalité, c'est quelque chose que l'on connaît très bien pour les maladies à prion, comme celle de la vache folle* », indique-t-il. La maladie d'Alzheimer pourrait-elle dès lors être ...

UN DOSSIER RÉALISÉ PAR LÉA GALANOPOULO, STÉPHANIE BELAUD,  
FUI LEE LUK ET CARINA LOUART

# recherche?

1. Unité CNRS/Univ. Paris-Sud/CEA/INRA/Inserm/Univ. Jean-Monnet.

... contagieuse ? « Pour l'instant, nous n'avons pas montré de transmission, il faudrait qu'il y ait un contact de cerveau à cerveau », tempère le chercheur, ce qui paraît plus qu'improbable.

De plus, hormis pour les formes génétiques de la maladie, « il n'y a pas de surproduction de peptides amyloïdes, mais une baisse de leur dégradation due à une perte dépendante de l'âge », ajoute Frédéric Checler, directeur de recherche à l'Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire<sup>2</sup> (IPMC), à Nice. L'âge intervient donc de manière directe dans la mort neuronale.

#### Les biomarqueurs, un « changement de paradigme »

Agrégat protéique, modification de l'hippocampe, perte neuronale... Ces signes, s'ils sont visibles, aident-ils à poser un diagnostic ? Oui, et les innovations en la matière ont connu un réel tournant ces cinq dernières années, notamment avec l'arrivée des tests biologiques. Auparavant, l'établissement du diagnostic se faisait grâce à un faisceau d'indices : IRM et tests cognitifs notamment. « On donnait des résultats au doigt mouillé. L'objectif était surtout d'éliminer les autres pathologies, et ensuite on estimait une probabilité que ce soit la maladie d'Alzheimer », raconte Bruno Dubois. Désormais, les médecins possèdent une preuve biologique du vivant des patients : les biomarqueurs, détectés grâce à une analyse du liquide céphalorachidien, recueilli par ponction lombaire. « Par exemple, chez une personne malade, on retrouve la protéine tau dans ce liquide à des taux anormalement élevés. Et à l'inverse, il devrait y avoir des peptides amyloïdes, mais on ne

les observe pas en cas d'Alzheimer, car ils restent enfermés dans les plaques amyloïdes », détaille le neurobiologiste Luc Buée, directeur de recherche au Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert, à Lille.

Autre avantage des biomarqueurs, et pas des moindres : ils sont détectables à n'importe quel stade de la maladie, même lorsqu'elle est encore silencieuse. « C'est

un changement total de paradigme », assure Bruno Dubois. Seulement, détecter Alzheimer alors que les pertes de mémoire ou la confusion ne sont pas encore installées pose de réels problèmes éthiques, car aucun traitement curatif ne pourra être proposé au malade. « Les biomarqueurs doivent rester un complément diagnostique, lorsqu'il y a un doute, ou chez des personnes jeunes par exemple », prévient le neurologue.

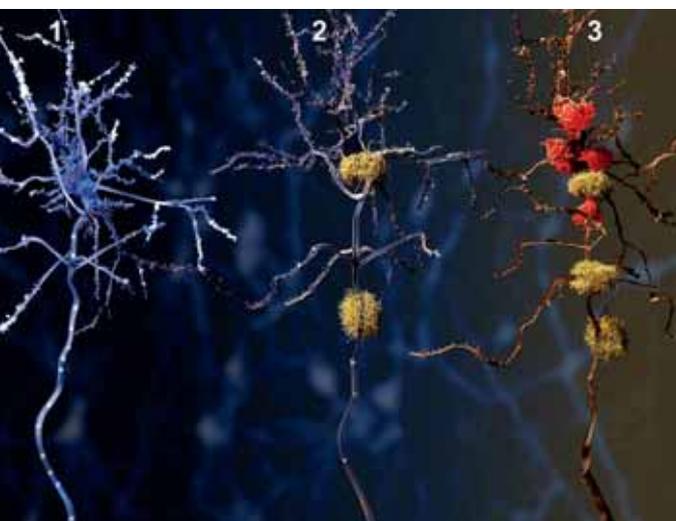
Sans traitement, et malgré les progrès de la recherche, le diagnostic de la maladie tombe toujours comme un couperet. Martine Bungener raconte que ce douloureux moment est souvent vécu « comme une annonce de

mort sociale, comme si tout le regard de la société pesait sur le patient ». Et les premières interrogations des malades ne sont pas tournées vers la médecine ou la science, mais bien vers les difficultés de la vie quotidienne à venir. « Les patients ont l'impression qu'ils vont bientôt devenir quelqu'un qui n'existe pas, mais ils n'ont pas envie qu'on les stigmatise, ce qu'ils veulent c'est une liberté de choix de vie, encore », insiste la sociologue. Ainsi, certains poussent leur proche malade à continuer de cuisiner, de lire, voire de conduire !

#### Des facteurs de risque mieux connus

« Pourquoi moi ? » Voici l'une des questions qui reviennent le plus souvent à l'annonce du diagnostic, rapporte Martine Bungener. Dans certains cas, les facteurs de risque sont bien identifiés, comme la forme génétique. « Il existe des mutations génétiques très rares qui provoquent la maladie, mais ces patients ne représentent que 0,3 % des formes d'Alzheimer. Ces mutations sont portées par des gènes impliqués dans la genèse des peptides amyloïdes », indique Luc Buée. Par ailleurs, une mauvaise hygiène de vie, et les pathologies qui y sont associées, comme le diabète ou l'hypertension, « conduit à une fragilisation du cerveau favorisant la maladie », ajoute-t-il. Plus curieusement, la recherche a récemment montré que « des symptômes très proches d'Alzheimer se développaient chez des boxeurs, des joueurs de football américain ou encore de hockey », relève le chercheur.

“Avant, on donnait des résultats au doigt mouillé. L'objectif était surtout d'éliminer les autres maladies.”



Illustrations d'un neurone sain (1), d'un neurone chargé de plaques amyloïdes (2, en jaune) et d'un neurone mort que digèrent des cellules microgliales (3, en rouge).

© SFR/ESP

Le facteur de risque le mieux identifié reste néanmoins l'âge. « *Avec le temps, les protéines vont s'agréger dans le cerveau. Et plus la vie dure longtemps, plus la probabilité d'accumulation des protéines augmente* », résume Ronald Melki. D'autres pistes explicatives ont été explorées, telles que l'infection bactérienne ou virale, mais elles restent aujourd'hui peu concluantes. « *L'un des meilleurs moyens de prévention est de faire fonctionner son cerveau, avec de la lecture ou des discussions. À cela il faut ajouter un exercice physique régulier et constant, qui va oxygéner le cerveau et lui apporter des nutriments* », conseille le spécialiste.

### Des pistes thérapeutiques à la peine

Mieux connaître les facteurs de risque et les lésions d'Alzheimer pourrait permettre d'interférer sur ces mécanismes et de développer un traitement efficace. Beaucoup de molécules et de stratégies thérapeutiques ont été testées ces dernières années, à commencer par l'immunothérapie. L'idée paraît simple : créer des anticorps qui iront cibler le peptide amyloïde et ainsi détruire les plaques. « *C'est ce que l'on a appelé le vaccin* », indique Luc Buée. Une stratégie qui s'est révélée décevante car elle ne ralentissait pas la dégénérescence, malgré une chute effective de la présence des plaques dans le cerveau. « *Cibler les plaques et s'en servir d'indicateur de succès lors d'essais cliniques explique peut-être la somme considérable d'échecs* », avance Frédéric Checler.

Deuxième stratégie : intervenir plus en amont, avant la formation des plaques, pour empêcher leur développement. Ainsi, « *la connaissance en matière de maturation de précurseur des peptides amyloïdes révèle de nouveaux acteurs* », explique Frédéric Checler. Une enzyme est particulièrement ciblée : la bêta-sécrétase, qui participe à la formation des peptides amyloïdes. En bloquant cette enzyme grâce à un inhibiteur, la cascade de réactions entraînant la maladie serait stoppée. « *Chez l'homme, on a montré que cela inhibait l'enzyme à 70 %* », précise Bruno Dubois. Frédéric Checler se veut optimiste : « *Seule cette compréhension des mécanismes impliqués, et de leurs dysfonctions, permettra d'identifier des pistes pharmacologiques visant à bloquer le développement de la pathologie ou, tout au moins, d'interférer dans sa progression* », estime-t-il.

Enfin, la dernière manœuvre à l'essai consiste à éviter l'agrégation de tau, en utilisant une molécule qui stabiliserait la protéine et l'empêcherait d'entraîner des dégénérescences neurofibrillaires. « *Pour cela, on s'intéresse beaucoup aux polyphénols par exemple, présents dans le thé vert, le curcuma ou même le vin* », indique Ronald Melki.

Mais si cette piste est exploitée à fond par l'industrie, les polyphénols restent difficilement métabolisables par le foie.

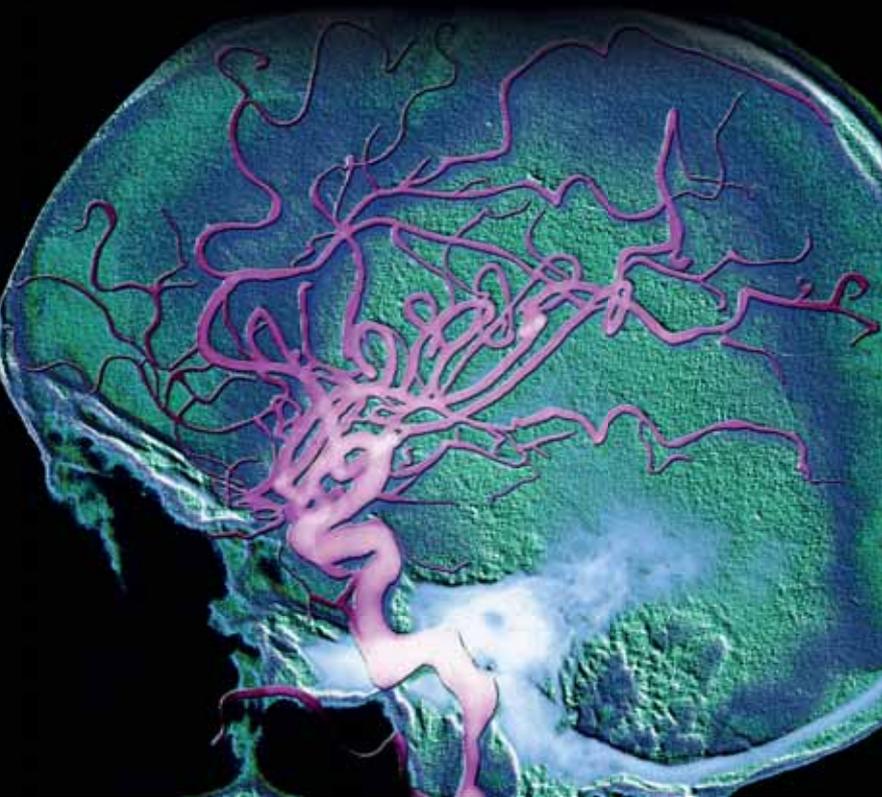
Pour l'instant, la majorité des pistes thérapeutiques curatives s'avèrent décevantes. « *Beaucoup d'efforts et d'espoirs ont été mis sur l'immunothérapie notamment, avec quatre ou cinq molécules prometteuses, qui n'ont finalement pas été assez efficaces. Nous sommes très déçus pour les patients* », reconnaît Bruno Dubois. « *Ça fait presque 20 ans que l'on cherche à trouver une bonne combinaison*, déclare Ronald Melki. *Dans 10 ou 15 ans, nous aurons sûrement beaucoup plus de solutions* ». Pour sa part, Frédéric Checler espère que « *la maladie d'Alzheimer sera, si ce n'est vaincue, tout au moins contrôlée dans son évolution* ».

### Mieux accompagner les patients

Et si la réponse se trouvait finalement aussi dans la vie quotidienne des patients ? La stimulation leur permet en effet de garder une certaine autonomie. « *Les proches et les malades font preuve d'une inventivité extraordinaire, c'est fascinant !* » s'enthousiasme Martine Bungener, qui relève que les aidants « *ne veulent pas retirer ce qui a été important auparavant pour le malade, comme faire encore la cuisine. Et ça marche ! Les malades sont plus calmes, moins agressifs* ». L'image dramatique de la maladie s'efface peu à peu... « *Il faut comprendre que les gestes vont être lents, mais que ce n'est pas grave* », renchérit-elle. Et le corps médical est en progrès constant pour améliorer l'annonce du diagnostic et l'accompagnement des patients. « *Tout l'objectif est d'accompagner, sans perdre de vue la vie d'avant* », résume ainsi la chercheuse. ■ L. G.



Échantillons de plasma et de liquide céphalo-rachidien humains en vue de doser les peptides bêta-amyloïdes et les protéines tau (Centre de recherche Jean-Pierre-Aubert, à Lille).



Et si la maladie d'Alzheimer était due à une mauvaise irrigation du cerveau ?

# Les espoirs de la piste sanguine

En modélisant la circulation sanguine dans les vaisseaux les plus fins du cerveau, des chercheurs en mécanique des fluides tentent d'expliquer l'origine de la maladie d'Alzheimer. Avec, à la clé, un diagnostic plus précoce et peut-être des nouvelles pistes de traitement.

**B**ien que, depuis plus de dix ans, plusieurs pistes aient été explorées, aucun traitement n'existe à l'heure actuelle pour guérir la maladie d'Alzheimer ni même en ralentir l'évolution. Devant cette impasse, des voies de recherche alternatives et parfois inattendues émergent. Parmi elles, la mise en cause de dysfonctionnements précoces au niveau de la circulation sanguine du cerveau. Cette hypothèse soutenue par l'équipe du projet BrainMicroFlow<sup>3</sup> pointe précisément le rôle des capillaires qui irriguent le cerveau, un réseau d'environ mille milliards de vaisseaux sanguins, chacun dix fois plus fin que le diamètre d'un cheveu, et qui viendraient à s'obstruer par milliers dès le stade initial de la maladie.

## Une origine vasculaire de la maladie ?

« Notre hypothèse a de quoi surprendre puisque, depuis longtemps, la maladie d'Alzheimer est classée parmi les maladies neurodégénératives sans origine vasculaire », commente Sylvie Lorthois, chercheuse à l'Institut de mécanique des fluides de Toulouse<sup>4</sup> et porteuse du projet. Une hypothèse pourtant prise très au sérieux : le projet

s'est vu attribuer en 2014 un prix du Conseil européen de la recherche (ERC), qui récompense des travaux de recherche de pointe, originaux et porteurs d'idées en rupture. Avec à la clé 2 millions d'euros sur cinq ans, de quoi donner un véritable coup d'accélérateur aux travaux initiés depuis plusieurs années par la chercheuse.

« Actuellement, on estime à environ 30 % la baisse du débit sanguin cérébral chez les patients à un stade avancé de la maladie, soit une baisse équivalente à ce que nous pouvons expérimenter lorsque, assis au sol, nous nous relevons d'un seul coup, explique Sylvie Lorthois. Ce ralentissement de l'écoulement sanguin est connu depuis longtemps, mais il était considéré jusqu'à présent comme une conséquence de la mort des neurones observée dans la maladie

d'Alzheimer, et non comme une des causes possibles. »

Seulement voilà : l'IRM, la technique d'imagerie médicale la plus utilisée pour observer le cerveau, ne permet pas de voir à l'échelle de ces réseaux de capillaires.

Pour étudier leur rôle dans la survenue de la maladie d'Alzheimer, les chercheurs ont donc misé sur la modélisation. Et leurs modèles de mécanique des fluides, qui

simulent la circulation sanguine dans ces réseaux ultrafins, constituent une vraie première. Ils reproduisent en laboratoire l'écoulement du sang à travers des réseaux de canaux en silicone d'environ 10 micromètres de diamètre<sup>5</sup>, l'équivalent du diamètre réel des capillaires.

« Concrètement, nous faisons circuler des globules rouges à l'intérieur d'un réseau de canaux qui peuvent être organisés selon différentes géométries, en nid d'abeille par exemple. Grâce à un microscope équipé d'une caméra rapide capable d'acquérir plusieurs milliers d'images par seconde, nous pouvons suivre le déplacement des globules rouges dans les mailles du réseau et quantifier le débit sanguin à n'importe quel point du réseau, en y mesurant la concentration et la vitesse des globules rouges, explique la chercheuse. Ces expériences nous permettent d'étudier le lien entre l'organisation des capillaires et leur fonction, à savoir transporter le sang et donc l'oxygène et les nutriments jusqu'aux cellules du cerveau. Mais nous analysons également les conséquences d'un changement de cette organisation, lorsqu'un des canaux s'obstrue par exemple. »

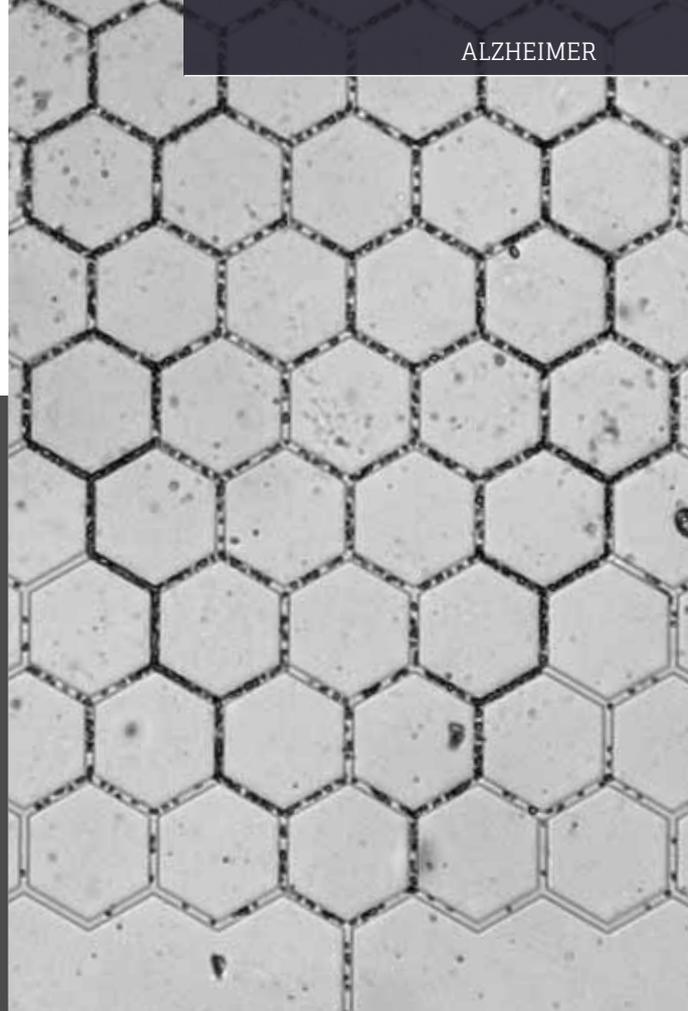
En intégrant les données issues de ces situations simplifiées mais fidèles à la réalité des écoulements sanguins, les chercheurs peuvent les extrapoler à des situations plus complexes. Ils ont ainsi déjà élaboré des modèles numériques de l'écoulement du sang dans un vaisseau mais aussi dans des réseaux composés de 15 000 à 1 000 000 de vaisseaux ! L'originalité de ces modèles réside dans la prise en compte, à chaque échelle, des phénomènes physiologiques complexes prépondérants, comme la présence des globules rouges par exemple dans les modèles d'écoulement du sang.

### Une base de données anatomiques unique au monde

Pour s'approcher davantage de la réalité de la microcirculation sanguine chez l'humain, les scientifiques s'appuient sur deux ressources très spécifiques : des données anatomiques humaines ainsi que des expériences d'imagerie chez l'animal.

Le projet BrainMicroFlow bénéficie en effet d'une base de données anatomiques unique au monde. Initiée par l'équipe Inserm du Centre de neuro-imagerie de Toulouse, elle renferme des coupes anatomiques du système capillaire de cerveaux humains, issues de prélèvements *post-mortem* sur des personnes saines. Autant de photographies qui livrent de précieuses informations sur l'architecture normale des capillaires. À terme, cette bibliothèque devrait être enrichie de tissus prélevés cette fois-ci sur des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, ce qui permettrait de comparer les architectures.

Réseaux de canaux simulant les capillaires (les plus fins vaisseaux sanguins du corps humain). À l'aide d'un microscope, les chercheurs y observent la circulation de véritables globules rouges (ici en noir).

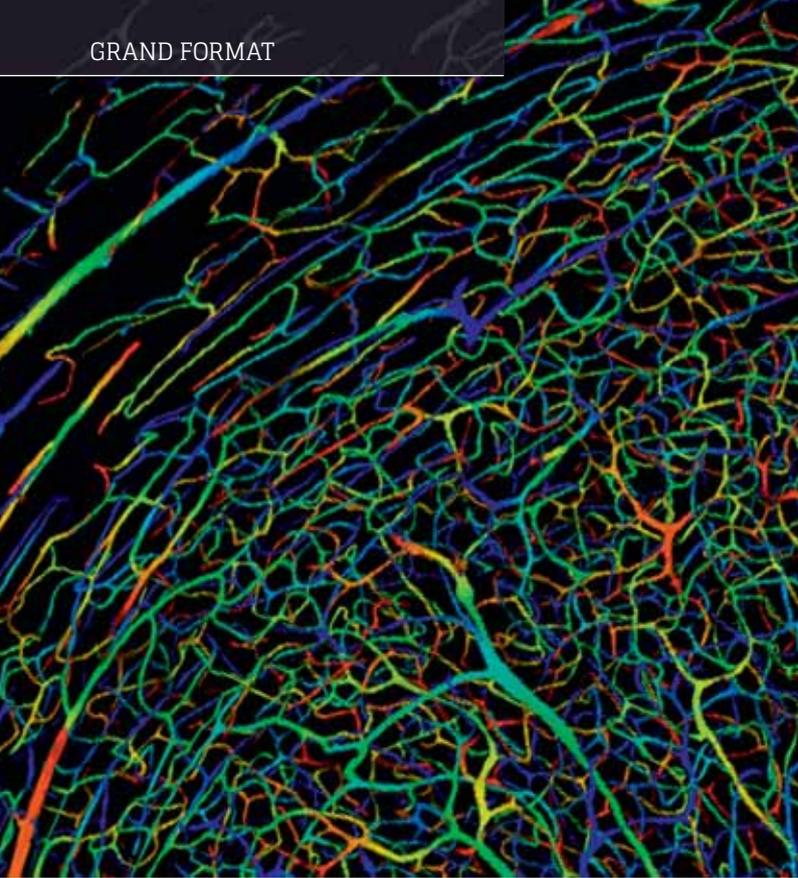


Par ailleurs, pour disposer de données sur la fonction des capillaires, les chercheurs recourent à l'imagerie *in vivo* chez la souris. La technique, développée par les partenaires américains du projet, permet d'observer en direct le déplacement des globules rouges dans le cerveau. Pionniers dans cette technique d'imagerie laser, ils sont aussi capables de boucher sélectivement un seul vaisseau préalablement choisi et de mesurer en temps réel l'impact de cette occlusion sur l'écoulement sanguin. « Ce sont des données précieuses pour valider nos modèles, d'autant qu'elles correspondent précisément aux perturbations que nous mettons en cause dans notre approche de la maladie d'Alzheimer. »

À mi-parcours du projet, les chercheurs voient plus loin. Leur prochain objectif est de mettre au point, grâce aux modèles de simulation de la microcirculation sanguine cérébrale, des modèles décrivant les échanges moléculaires (oxygène, nutriments, déchets métaboliques) qui ont lieu entre le sang et les cellules du cerveau. L'enjeu serait de déterminer comment les altérations de l'architecture des capillaires (réduction de leur nombre, obstructions, etc.) induisent des baisses de performances fonctionnelles du système microvasculaire, elles-mêmes susceptibles d'entraîner la dégénérescence des neurones.

« Ainsi, grâce à l'ensemble de nos simulations numériques, nous pourrions comprendre et mettre en images l'écoulement sanguin à différentes échelles du cerveau ainsi que les échanges moléculaires, explique Sylvie ...

3. Collaboration IMFT, Inserm/UPS Tonic, Cornell University (États-Unis). 4. Unité CNRS/INP de Toulouse/Université Toulouse Paul-Sabatier. 5. 1 micromètre = 0,001 millimètre.



Ensemble des vaisseaux sanguins (artères, veines, capillaires) d'un cerveau humain *post-mortem*, dans une zone de 300 micromètres × 2 millimètres × 5 millimètres.

© F. LAUVERSINSERN

... Lorthoïs. Une fois ces modèles validés à partir des mesures *in vivo* réalisées chez la souris, nous les transposerons à l'humain grâce à nos données anatomiques, en prenant en compte les différences d'architecture cérébrales entre les deux espèces. »

Ces travaux devraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de diagnostic et de suivi du fonctionnement cérébral, qu'il s'agisse de cas de vieillissement normal, de la maladie d'Alzheimer ou même d'autres pathologies neurologiques. Si les chercheurs parviennent à relier les changements dans l'organisation physique des vaisseaux capillaires à des modifications biologiques, comme une baisse du débit sanguin, il deviendra possible en détectant ces signaux biologiques de déduire l'existence d'altérations dans le maillage des capillaires et, *in fine*, d'y remédier. De nouvelles stratégies de traitement pourraient alors voir le jour... **II S. B.**

“Grâce à nos simulations, nous pourrions comprendre l'écoulement sanguin et les échanges moléculaires.”

# De nouveaux au

Les chercheurs ne cessent de développer des techniques pour détecter plus tôt la maladie et aider les patients à mieux vivre avec. De l'oculomètre à l'humanoïde Juliette, tour d'horizon de ces nouveaux outils.

L'un des premiers défis posés par l'Alzheimer est son diagnostic. Si des progrès majeurs ont été réalisés récemment (*lire page 14*), la détection précoce de la maladie reste essentielle pour stimuler les patients et les aider à maintenir leurs capacités cognitives le plus longtemps possible.

Le besoin en méthodes de diagnostic simples et fiables a motivé l'équipe Kiwi<sup>6</sup> du Loria<sup>7</sup>, en Lorraine, qui s'efforce d'adapter les services de type informatique aux besoins et préférences des usagers. Cela l'a conduite à chercher de nouveaux moyens de diagnostiquer les personnes souffrant de troubles neurodégénératifs comme Alzheimer, tout en sachant que les réactions de l'utilisateur face aux données d'un écran (clics, pages visitées, etc.) dépendent en grande partie de l'état de sa mémoire.

## Des tests modernisés

Kiwi a développé une version numérisée de tests neuropsychologiques qui n'étaient jusqu'ici utilisés qu'en version papier. C'est le cas par exemple du TMT (Trail Making Test), au cours duquel le sujet doit relier un ensemble de points le plus rapidement possible. « *Concevoir des tests adaptés aux sujets visés – en l'occurrence des personnes âgées peu familiarisées avec les ordinateurs et souffrant d'altérations de leurs capacités physiques, visuelles ou motrices – s'est révélé assez complexe* », reconnaît Sylvain Castagnos, de Kiwi. Cependant, la numérisation des tests permet aux chercheurs de disposer d'un outil de diagnostic fiable et automatisé, susceptible de réduire le risque d'erreurs humaines dans la collecte des données.

La démarche de Kiwi a aussi permis d'améliorer les tests classiques en intégrant d'autres méthodes et outils d'exploration. Par exemple, l'utilisation d'un oculomètre – qui permet de suivre la direction du regard – peut se révéler utile pour déceler d'éventuels liens entre des gestes ou

# outils service des malades

des mouvements oculaires atypiques et la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ont d'ailleurs l'intention d'exploiter cet outil pour stimuler les patients par des exercices cérébraux susceptibles de ralentir la progression de la maladie.

En collaboration avec l'unité de gériatrie du CHU de Nancy, les chercheurs de Kiwi souhaitent collecter et comparer les données de trois populations de patients – Alzheimer, amnésiques non Alzheimer et sujets témoins – afin d'isoler les variables les plus à même de révéler la pathologie du patient. L'étape suivante consistera à élaborer les modèles mathématiques qui permettront de classifier le comportement des utilisateurs en temps réel et d'aboutir à un diagnostic précoce de la maladie.

## Un diagnostic basé sur l'écriture

Parallèlement, à Évry, l'équipe Armedia<sup>8</sup>, du laboratoire Samovar<sup>9</sup>, développe actuellement une méthode de diagnostic différente des tests neuropsychologiques et de l'imagerie, basée sur l'écriture. « *L'écriture manuscrite constitue une activité de haut niveau qui fait appel à des facultés mentales de planification, d'anticipation et de régulation* », souligne la chercheuse Sonia Garcia-Salicetti. « *Une maladie*

*neurodégénérative va détériorer ces facultés, ce qui aura un effet visible sur la façon d'écrire* », complète son collègue Mounim El-Yacoubi.

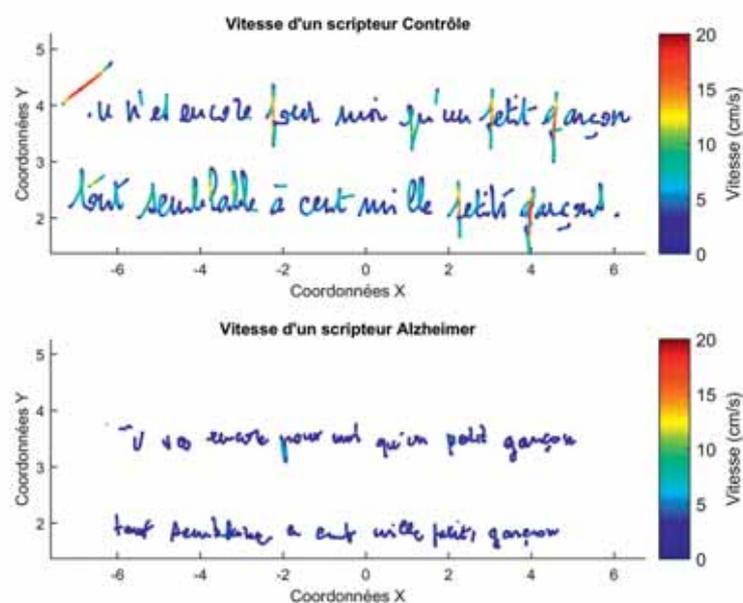
Le dispositif d'Armedia est constitué d'une tablette tactile recouverte d'une feuille de papier sur laquelle le sujet peut écrire. Bâti sur ce que l'équipe appelle une « activité naturelle », ce dispositif présente l'avantage d'être à la fois simple à utiliser et non invasif. La tablette numérise et enregistre la trajectoire du stylo en temps réel ; le dispositif est ainsi en mesure d'extraire et d'analyser des informations cinématiques dont l'interprétation va permettre de détecter toute dégradation significative des capacités d'écriture. Ainsi, le système peut reconnaître des symptômes moteurs couramment associés à Alzheimer tels qu'une lenteur, un tremblement, une raideur ou des saccades liées à une perte de la fluidité du geste d'écriture. La tablette enregistre non seulement les mouvements du stylo, mais aussi ceux produits à un centimètre de la surface, ce qui permet d'indiquer les hésitations de la personne.

En partenariat avec l'unité gériatrique de l'hôpital Broca, à Paris, l'équipe Armedia analyse les données provenant de malades d'Alzheimer, de personnes souffrant ...



Ci-dessus, version numérisée du Trail Making Test (test consistant à relier des points le plus vite possible), conçue par le Loria.

Ci-contre, test d'écriture sur tablette, développé par le Samovar, montrant une altération du tracé chez le sujet Alzheimer.



6. Knowledge, Information and Web Intelligence. 7. Laboratoire lorrain de recherche en informatique et ses applications (CNRS/Univ. de Lorraine/Inria). 8. Applied Research for (multi) Media Enrichment, Diffusion, Interaction and Analysis. 9. Services répartis, architectures, modélisation, validation, administration des réseaux (CNRS/Institut Mines-Télécom/Télécom SudParis).

... d'un déficit cognitif léger et de sujets neurotypiques. Les chercheurs étudient en outre l'impact de l'âge sur la réalisation des tâches d'écriture afin de différencier les effets d'un vieillissement normal de ceux dus à un état pathologique. L'analyse statistique de ces données permet d'élaborer des modèles mathématiques qui serviront pour de futurs outils diagnostiques.

### Juliette, un robot compagnon

Le diagnostic d'Alzheimer une fois posé, on sait que la maladie est, pour le moment, irréversible. Aider les patients à vivre avec elle au quotidien s'avère donc essentiel. C'est l'ambition d'un autre projet développé au sein d'Armedia par Mounim El-Yacoubi, en collaboration avec Mossaab Hariz.

Équipée d'une caméra lui permettant d'analyser le comportement des patients, Juliette est un robot humanoïde de type Nao. À l'heure actuelle, ce robot est capable d'identifier onze types d'actions apprises et modélisées en observant de manière répétitive des individus différents les effectuer ; par exemple, l'ouverture d'une porte ou la marche. Cet apprentissage permettra au robot de repérer comme pathologiques des mouvements ou des actions s'écartant du modèle « normal » ; ceci afin d'éventuellement alerter le personnel soignant. Juliette peut notamment être entraînée à reconnaître quand un malade a oublié de

prendre son traitement. « Le robot peut aussi détecter la chute d'un patient, s'enquérir de son état et prévenir l'équipe médicale ou la famille d'un éventuel danger », détaille Mounim El-Yacoubi.

### Des pense-bêtes intelligents

Accompagner les patients Alzheimer est également l'objectif d'une autre équipe du Samovar, l'Acmes<sup>10</sup>, qui a développé des dispositifs d'assistance et d'accompagnement des activités routinières, tant à domicile qu'à l'extérieur. « Lorsque les patients évoluent dans un environnement peu familier (et même parfois familier), la désorientation et la déambulation sont des symptômes fréquents des troubles de mémoire et de cognition », explique l'informaticien Daqing Zhang, membre de l'équipe. Un appareil équipé d'un GPS a ainsi été conçu pour suivre les patients et modéliser leurs itinéraires sous forme de graphes. L'algorithme développé par l'équipe reconnaît en temps réel un itinéraire qui s'écarte trop du trajet habituel et envoie des alertes à l'utilisateur pour qu'il retrouve le bon chemin.

“La désorientation et la déambulation sont des symptômes fréquents des troubles de la mémoire et de la cognition.”

Pour l'intérieur, l'Acmes a mis au point des « pense-bêtes intelligents » capables de remédier aux troubles mnésiques. Ainsi, des capteurs « sensibles au contexte » disposés dans la maison peuvent reconnaître l'activité du patient pour y réagir intelligemment. Un message peut être envoyé via un haut-parleur ou un téléphone à une personne qui oublie de refermer la porte du four après avoir répondu au téléphone, par exemple. Une autre méthode consiste à agir sur la planification des tâches. Si un usager oublie de fermer la porte d'entrée à clé par exemple, le dispositif le lui rappellera en tenant compte de l'urgence et des autres tâches en cours. Dans l'attente de leur commercialisation, les prototypes de l'Acmes sont testés *in situ* dans plusieurs pays européens.

Le but poursuivi est d'offrir « des solutions à la fois peu coûteuses et peu intrusives », insiste Daqing Zhang. À défaut de disposer rapidement d'un traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer, elles permettront d'améliorer la vie de ceux qui en sont affectés et celle de leurs proches. ■ F. L. L.



© CONTEXTES/ÉCOLE TÉLÉCOM-SUD PARIS

Juliette est un robot de type Nao, conçu par le Samovar, qui peut détecter la chute d'un patient et prévenir le personnel soignant (ici, à l'école Télécom SudParis).



© B. SMITH/ZUMA/REA

Les étonnantes aptitudes musicales des personnes atteintes d'Alzheimer ont favorisé la mise en place de nouvelles méthodes de prise en charge. Ici, une chorale organisée pour les patients, aux États-Unis.

Grâce aux travaux des neurosciences, on sait aujourd'hui que l'exposition à la musique a des effets positifs sur la mémoire, notamment chez les personnes atteintes d'Alzheimer. Le point sur les dernières découvertes.

# Mémoire: le pouvoir de la musique

La musique aurait-elle ce pouvoir extraordinaire de s'enraciner profondément dans notre mémoire et de réactiver des capacités cognitives qu'on croyait perdues à jamais ? Dans les institutions qui accueillent les malades d'Alzheimer, il est fréquent de voir des patients entonner avec une vitalité inattendue *La Java bleue* et autres chansons apprises dans leur jeunesse, alors qu'ils ne se souviennent plus de leur prénom. Dans le même registre, les cliniciens ont depuis longtemps constaté que certaines personnes victimes d'accident vasculaire cérébral (AVC) et atteintes d'aphasie (troubles de la parole) étaient capables de fredonner les paroles de

leurs chansons favorites sans difficulté d'élocution, ou encore que des patients atteints de la maladie de Parkinson parvenaient à se déplacer lorsqu'ils synchronisaient leur marche sur un rythme ou un tempo musical. Comment expliquer ce phénomène ?

## Une « symphonie neuronale »

« Lorsque la musique nous parvient, notre cerveau l'interprète à une vitesse de 250 millièmes de seconde, au cours de laquelle se joue une véritable symphonie neuronale », indique Emmanuel Bigand<sup>10</sup>, professeur de psychologie cognitive à l'université de Bourgogne et directeur du ...

10. Algorithmes, composants, modèles et services pour l'informatique répartie. 11. Il a coordonné l'ouvrage *Le Cerveau mélomane*, paru en 2014 aux éditions Belin.

... Laboratoire d'étude de l'apprentissage et du développement<sup>12</sup>. Concrètement, le son est d'abord traité par le système auditif, puis interviennent différentes aires cérébrales impliquées dans la mémoire, les émotions, la motricité (la musique nous donne envie de battre du pied), le langage... sans compter l'activation des circuits neuronaux de la récompense (production de la dopamine) lorsque nous écoutons une musique plaisante.

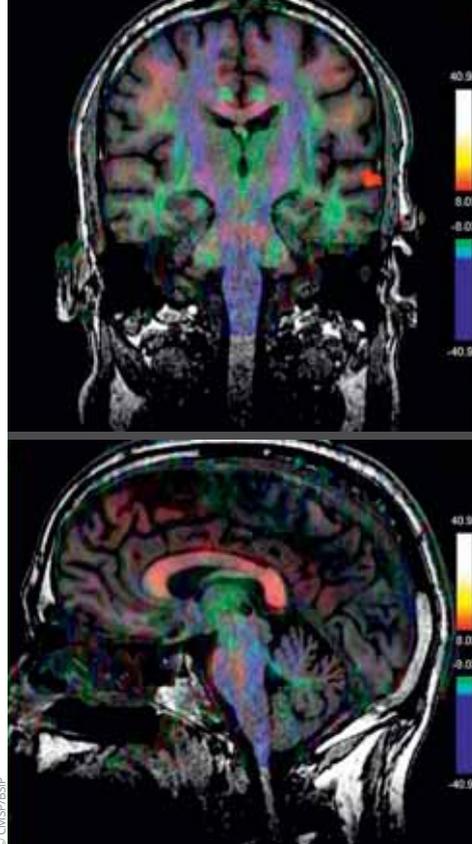
La musique est traitée par notre cerveau de manière automatique, sur un mode involontaire, et stockée dans notre mémoire « implicite ». « *Beaucoup de nos connaissances et de nos représentations musicales sont acquises par exposition naturelle*, précise Emmanuel Bigand. *Bien avant de naître, le bébé mémorise les œuvres musicales et est capable de les reconnaître un an après sa naissance, sans les avoir réentendues. À l'autre extrémité de la vie, même lorsque les activités linguistiques disparaissent, notamment aux stades avancés de la maladie d'Alzheimer, la musique reste accessible. Non seulement elle redonne le goût de communiquer, de sourire et de chanter, mais elle parvient à réveiller la mémoire et les événements qui lui sont associés.* »

Hervé Platel<sup>13</sup>, professeur de neuropsychologie à l'université de Caen, est l'un des premiers chercheurs, dans les années 1990, à avoir observé le cerveau exposé à la musique. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), il a identifié les réseaux du cerveau impliqués dans la perception et la mémoire musicale. Jusqu'alors, et de manière empirique, on considérait que le cerveau gauche était celui du langage (notamment l'aire de Broca et de Wernicke) et le droit, celui de la musique. Or la réalité est plus compliquée.

### La persistance de la mémoire musicale

La mémoire musicale partage ainsi avec celle des mots des zones de l'hémisphère gauche, qui permet notamment de nommer l'œuvre musicale, alors que l'hémisphère droit assure l'analyse perceptive (reconnaissance d'une mélodie). « *Cette spécificité confère à la mémoire musicale une supériorité par rapport à la mémoire verbale*, détaille le chercheur. *Lorsqu'un malade présente une lésion à l'hémisphère gauche (langage), les aires homologues droites ne compensent généralement pas ce déficit. En revanche, le malade pourra généralement toujours percevoir, mémoriser la musique (sans la nommer) et en retirer du plaisir.* »

Cette persistance de la mémoire musicale s'observe particulièrement chez les malades d'Alzheimer, y compris dans les situations d'apprentissage. Des travaux réalisés par l'équipe d'Hervé Platel, en collaboration avec le docteur Odile Letortu, médecin dans l'unité Alzheimer de la maison de retraite Les Pervenches (Calvados), ont en effet montré que des patients (cas modérés et sévères de la maladie), a priori



Le son est d'abord traité par le système auditif (en rouge sur cette IRM), puis par les aires cérébrales impliquées dans la mémoire, les émotions, la motricité ou encore le langage.



“*Les sujets âgés ayant une pratique musicale auraient moins de risque de développer une maladie neuro-dégénérative.*”

incapables de mémoriser une nouvelle information, réussissaient à apprendre des chansons nouvelles (d'une dizaine de lignes) en moins de huit semaines (huit séances d'une heure trente). Et, fait encore plus étonnant : certains d'entre eux s'en souvenaient et pouvaient entonner les mélodies quatre mois après l'arrêt de l'atelier.

Ces résultats ont conduit les chercheurs caennais à répliquer l'expérience. Ils ont fait écouter à des malades de nouveaux extraits musicaux et verbaux (poèmes et livres audio) pendant huit jours (à raison d'une fois par jour). Et, une fois encore, ils ont constaté que « *les malades éprouvaient un sentiment de familiarité avec les mélodies écoutées deux mois et demi plus tôt. En revanche, ils ne gardaient plus aucun souvenir des poèmes et des histoires entendus, ce qui confirme l'étonnant pouvoir de la musique à s'inscrire durablement dans le cerveau* », détaille le chercheur.

Une étude est en cours, incluant un groupe de 40 malades d'Alzheimer (stades modérés et sévères) et un autre de 20 patients appareillés, pour identifier les aires impliquées dans l'acquisition de nouvelles informations. « *La question qui se pose*, explique Hervé Platel, qui pilote cette étude avec la chercheuse Mathilde Groussard, *est de savoir si cette capacité d'apprentissage est liée aux zones cérébrales qui fonctionnent encore ou à un circuit de mémoire alternatif qui prendrait le relais.* »



La pratique de la musique stimule les circuits neuronaux de la mémoire. Ainsi, des malades, *a priori* incapables de mémoriser une nouvelle information, réussissent à apprendre des chansons.

© P. ALLARD/REXIA

Quoi qu'il en soit, la mise en évidence de ces étonnantes aptitudes musicales chez les patients atteints d'Alzheimer a favorisé la mise en place de nouvelles méthodes de prise en charge. Certaines structures d'accueil proposent désormais des dispositifs fondés sur la familiarisation, comme l'utilisation d'une mélodie familière pour aider à la ritualisation de l'activité toilette, ou la mise en place de bornes de musique spécifique à chaque salle d'activité afin d'aider les patients à se repérer dans l'espace et dans le temps.

### Un frein au vieillissement cérébral

Mais pour autant, peut-on parler d'effets thérapeutiques ? De nombreux travaux indiquent que, en cas de lésions cérébrales, la sollicitation des aires du cerveau impliquées dans le traitement de la musique avait un effet positif sur les aptitudes cognitives (attention, mémoire, traitement du langage) et contribuait à favoriser la plasticité cérébrale. « *La répétition de stimuli musicaux contribue à favoriser les échanges d'informations entre les deux hémisphères et à augmenter le nombre de neurones qui assure cette communication, ce qui a pour effet de modifier la structure du cerveau. Chez les musiciens, ces modifications se traduisent par des changements visibles, sur le plan anatomique par exemple : une plus forte densité du corps calleux (réseau de fibres qui relie les deux hémisphères) par rapport aux non-musiciens* », note Emmanuel Bigand.

En 2010, Hervé Platel et Mathilde Groussard ont pour la première fois mis en évidence l'effet de la pratique

musicale sur la mémoire. Ils ont observé chez les musiciens une plus forte concentration de neurones dans l'hippocampe, région des processus mnésiques.

« *Ce résultat confirme que la pratique de la musique stimule les circuits neuronaux de la mémoire et suggère qu'elle permettrait de contrer efficacement les effets du vieillissement cérébral. Plusieurs études ont ainsi montré que les sujets âgés ayant une pratique musicale de quelques années ont moins de risque de développer une maladie neurodégénérative* », souligne le chercheur.

### Des bénéfices à tout âge

De même, la musique a des effets sur les aphasies (perte de l'usage de la parole) majoritairement consécutives aux AVC. En 2008, l'équipe de Teppo Sarkamo, du Centre de recherche sur le cerveau, à Helsinki en Finlande, mettait en évidence les effets de récupération du fonctionnement cognitif et émotionnel de l'écoute musicale chez les victimes d'AVC.

Des travaux similaires ont lieu actuellement au CHU de Dijon sur l'impact d'une stimulation musicale précoce chez les patients touchés par un AVC. « *Les premières observations montrent non seulement que les patients éprouvent du plaisir à écouter des musiques qui leur rappellent des souvenirs, mais qu'ils se mettent spontanément à fredonner ces mélodies*, explique Emmanuel Bigand, qui pilote cette recherche. *Cette réaction pourrait faciliter la réorganisation fonctionnelle indispensable à la restauration des compétences linguistiques.* »

Alors, devrions-nous tous écouter de la musique en boucle, chanter ou pratiquer un instrument pour stimuler notre cerveau et l'aider à lutter contre le vieillissement ? « *Cela ne fait aucun doute* », répondent de concert les chercheurs. « *Les bénéfices sur le fonctionnement cognitif global du cerveau peuvent être observés à tous les âges, y compris chez les personnes âgées qui débutent tardivement la musique* », précise Emmanuel Bigand, qui milite pour que, au même titre que le sport, la musique soit enseignée dès le plus jeune âge. **II C. L.**

### AGENDA

**Du 13 au 19 mars, aura lieu la 19<sup>e</sup> édition de la Semaine du cerveau.** Conférences, expositions, spectacles, ateliers et débats seront organisés dans plus de trente villes de France pour sensibiliser le grand public à l'importance des recherches en la matière. L'événement dont le CNRS est partenaire est coordonné par la Société des neurosciences.

» [www.semaineducerveau.fr/2017](http://www.semaineducerveau.fr/2017)

**Du 29 mars au 2 avril, se déroulera à Vienne la 13<sup>e</sup> conférence internationale sur les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.** Plusieurs chercheurs français font partie du comité scientifique de l'événement.

» <http://adpd2017.kenes.com>





www.cnrs.fr

## Article sur les travaux de Ronald Melki

---

Article publié le 12 mai 2015 sur [CNRS le Journal](#)

# Ces protéines folles qui minent notre cerveau

12.05.2015, par [Meryem Tizniti](#) et [Yaroslav Pigenet](#)

Mis à jour le 10.06.2015

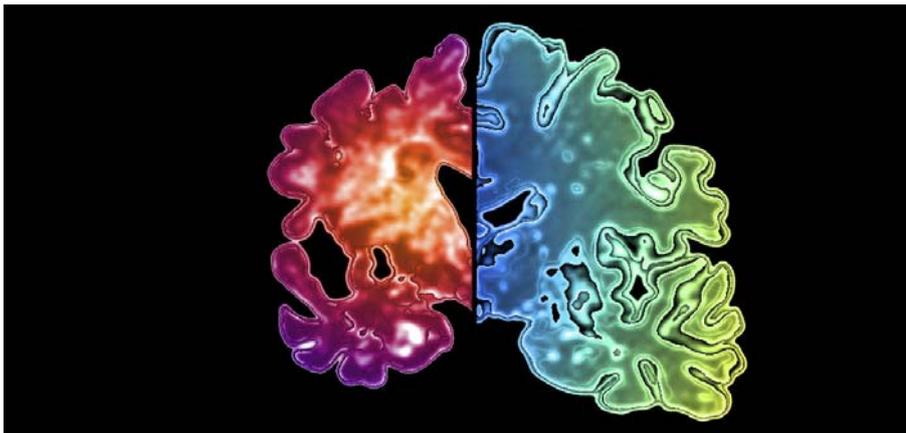


Image d'un hémisphère cérébral atteint d'Alzheimer et d'un hémisphère sain.

© PASIEKA/SPL/CORBIS

Des protéines corrompues sont à l'origine d'Alzheimer, de Parkinson, Charcot, Creutzfeldt-Jakob et bien d'autres maladies neurodégénératives. Une étude parue en juin montre que des formes différentes d'une même protéine entraînent des pathologies différentes.

Elles affectent plus de 47 millions de patients dans le monde, évoluent si discrètement qu'elles sont très difficiles à diagnostiquer avant que leurs dégâts ne deviennent vraiment handicapants, et demeurent à ce jour incurables. Considérées comme le mal du XXI<sup>e</sup> siècle, les maladies neurodégénératives sont, comme leur nom l'indique, causées par une dégénérescence des cellules neuronales. Elles se manifestent par une dégradation progressive mais irréversible des fonctions cognitives du sujet, ce qui les rend si terrifiantes tant pour le malade que pour son entourage. Parmi ces maladies, on compte bien sûr les maladies d'Alzheimer, de Charcot ou de Creutzfeldt-Jakob -forme humaine de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), plus connue sous le nom de maladie de la « vache folle ». Mais aussi la maladie de Parkinson et l'atrophie multi-systématisée (AMS) dont une étude qui vient d'être publiée dans la revue *Nature* montre qu'elles sont chacune causées par deux configurations différentes de la même protéine déficiente.

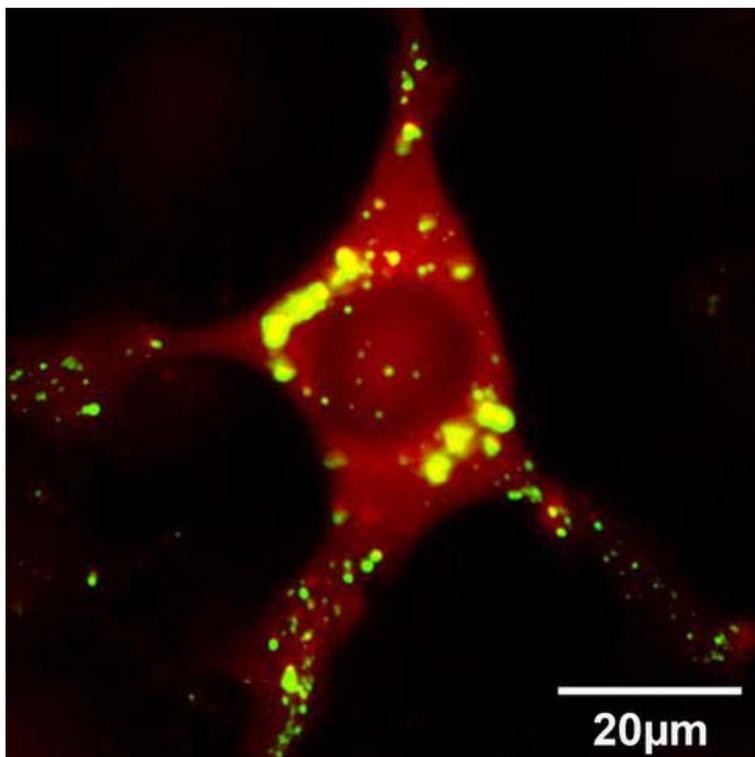


www.cnrs.fr

### Un nouvel agent infectieux

Les travaux menés sur l'ESB ont été les premiers à mettre en évidence un nouvel agent infectieux qui n'était ni une bactérie ni un virus mais une protéine de forme anormale : le prion. Les chercheurs savent désormais que la plupart des maladies neurodégénératives sont dues à une accumulation pathologique dans le cerveau de protéines défectives. Raison pour laquelle on les nomme aussi protéinopathies. C'est le cas de la maladie d'Alzheimer, dont on sait depuis longtemps qu'elle est liée à une accumulation de protéines Tau anormales dans les neurones.

Mais c'est aussi le cas de la maladie de Parkinson, qui touche 1 % des Français de plus de 65 ans et se place ainsi au deuxième rang des maladies neurodégénératives en France, juste après la maladie d'Alzheimer. Heiko Braak, anatomiste et histologiste allemand, et son équipe ont montré en 2003 que la maladie de Parkinson était due à des dépôts nommés « corps de Lewy », qui s'accumulent d'abord dans les tissus du bulbe olfactif et du tronc cérébral avant d'envahir tout le cerveau. Ces corps de Lewy sont des agrégats d'une protéine naturellement présente dans le cerveau mais dont on ne connaît pas encore la fonction exacte, l'alpha-synucléine. Cette dernière devient toxique pour les cellules nerveuses lorsqu'elle s'agglomère en agrégats ou en fibrilles.



Agrégation de fibres de la protéine alpha-synucléine (couleur or) dans des cellules neuronales.  
© L. BOUSSET et R. MELKI/NEUROPSI

En 2008, Jeffrey H. Kordower, Patrik Brundin et leurs équipes ont prouvé l'importance de l'alpha-synucléine dans le processus de dégradation de tissus cérébraux chez des patients parkinsoniens<sup>1</sup>. Ils ont constaté que des greffes de tissus sains finissaient, au bout de plusieurs années, par être envahies par des corps de Lewy. Ce type de propagation jamais observé auparavant pour l'alpha-synucléine et les corps de Lewy est, selon ces équipes, à rapprocher de celui observé avec les protéines de type prion.

### Une protéine, deux conformations

À Gif-sur-Yvette, Ronald Melki et son équipe se sont penchés de plus près sur la propagation des agrégats d'alpha-synucléine qu'ils ont donc injecté dans le bulbe olfactif et la paroi intestinale de souris adultes. Ces agrégats ont été retrouvés dans les neurones et leurs prolongements. Ils avaient donc migré depuis les terminaisons nerveuses situées près de la zone où avait été réalisée l'injection jusqu'aux corps des neurones situés dans le cerveau.

En 2013, en étudiant la polymérisation de l'alpha-synucléine<sup>2</sup>, ils ont constaté que, dans une même solution, plusieurs conformations coexistaient, donnant un grand nombre d'assemblages possibles (des isoformes). En contrôlant, de façon stricte, les conditions dans lesquelles les assemblages ont lieu, l'équipe est parvenue à isoler deux structures particulières de l'alpha-synucléine : l'une ressemble « à des pâtes larges en forme de ruban, comme des linguines », l'autre « à des pâtes cylindriques pleines, comme des spaghettis ». À cette occasion, les chercheurs ont remarqué qu'il n'était pas possible de passer d'une conformation à l'autre ; une fois les structures réalisées, on ne peut revenir en arrière. De plus ces deux isoformes agissent tel un moule : elles imposent leur conformation aux protéines alpha-synucléine non agrégées. Ce phénomène permet de comprendre le mécanisme par lequel les corps de Lewy se propagent à tout le cerveau à partir des régions du bulbe olfactif et du tronc cérébral.

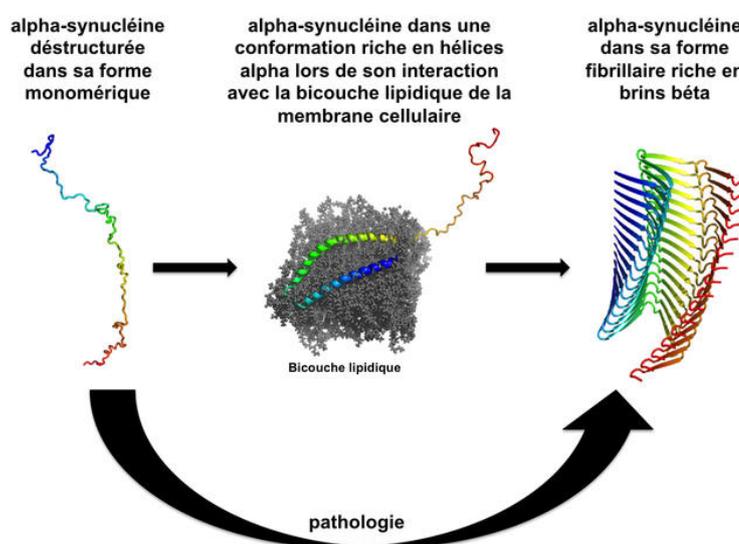


Schéma montrant comment l'alpha-synucléine s'assemble dans des conditions pathologiques en fibrilles, composant majeur des corps de Lewy. © L. BOUSSET et R. MELKI/NEUROPSI



www.cnrs.fr

En outre, ces deux conformations manifestent des propriétés fonctionnelles différentes : elles ne présentent ni les mêmes capacités à s'attacher aux cellules ni la même toxicité. Une étude menée conjointement par Ronald Melki et une équipe belge et publiée dans *Nature*<sup>3</sup> vient en effet de montrer que les fibres d'alpha-synucléine qui diffèrent structurellement aboutissent également à des pathologies différentes. Ainsi quand ils ont injecté dans le cerveau de rats des fibres de forme cylindrique, semblables à des spaghettis, ceux-ci ont développé une maladie de Parkinson; tandis que l'injection de fibres en ruban amenait les animaux à développer une atrophie multi-systématisée.

### Une piste thérapeutique

Le comportement de l'alpha-synucléine rappelle beaucoup celui de la protéine prion de l'ESB : remontée de la protéine le long des trajets nerveux jusqu'au cerveau et modification de protéines alpha-synucléine saines qui vont former des agrégats. Comment agir pour circonscrire ces agrégats ? Ronald Melki est optimiste : « *Il y a deux façons d'interférer avec leur propagation : on cible soit la formation des fibrilles, soit leur propagation. Dans notre laboratoire, on étudie cette seconde possibilité et j'ai beaucoup d'espoir dans cette voie.* » Pour réduire le champ d'action des agrégats et leur propagation, il suffirait, selon lui, de les lier à des molécules modifiant leurs propriétés fonctionnelles. En effet, « *avec mon équipe, continue Ronald Melki, on cherche les molécules qui, une fois qu'elles sont liées aux fibrilles, changent leurs propriétés de surface, ce qui bloque ainsi leur propagation.* »

La recherche sur l'alpha-synucléine continue. Un effort important est mené pour, à terme, permettre de ralentir ou d'arrêter la dégradation du tissu neuronal des malades voire, peut-être à très long terme, d'aboutir à une reconstruction des zones endommagées.

### Notes

<sup>1</sup> *Nature Medecine*, mai 2008, vol. 14 (5) : 467-585.

<sup>2</sup> Structural and functional characterization of two alphasynuclein strains, L. Bousset et al. *Nature communications*, 10 octobre 2013. doi:10.1038/ncomms3575

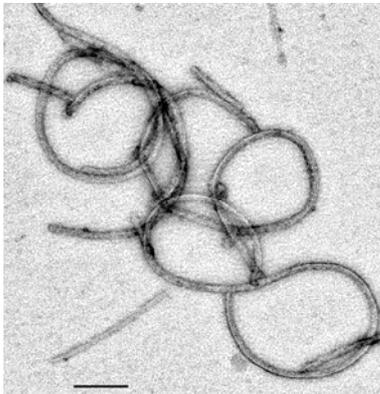
<sup>3</sup>  $\alpha$ -Synuclein strains cause distinct synucleinopathies after local and systemic administration, W. Peelaerts, L. Bousset, A. Van der Perren, A. Moskalyuk, R. Pulizzi, M. Giugliano, C. Van den Haute, R. Melki, V. Baekelandt. *Nature*, 10 juin 2015. DOI : 10.1038/nature14547



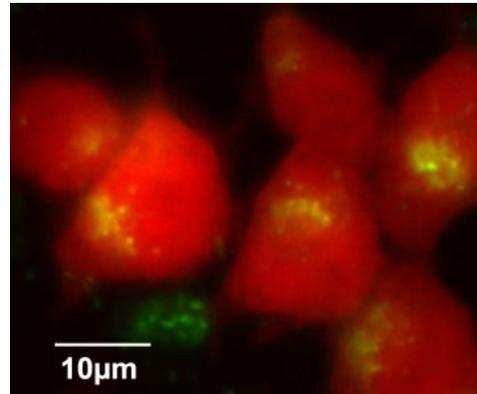
www.cnrs.fr

## Planche Photos

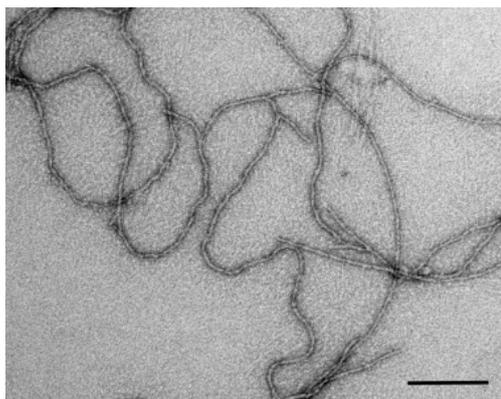
Ces visuels sont disponibles sur demande auprès du bureau de presse et/ou à la photothèque du CNRS ([phototheque@cnrs.fr](mailto:phototheque@cnrs.fr)).



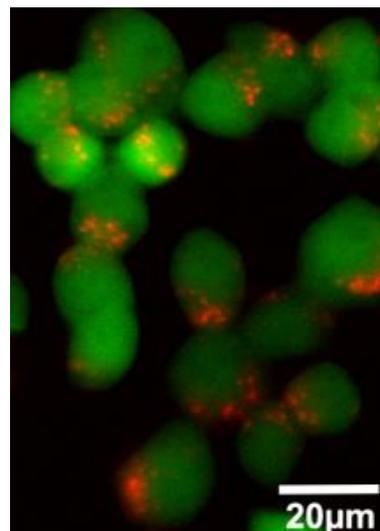
Forme fibrillaire pathologique de la protéine tau observée au microscope électronique à transmission. La barre noire en bas à droite représente 0,2 micromètre (millionième de mètre).  
© Karine Madiona, CNRS



Agrégation des fibres de Tau (couleur or) dans ces cellules neuronales (rouge).  
© Karine Madiona, CNRS



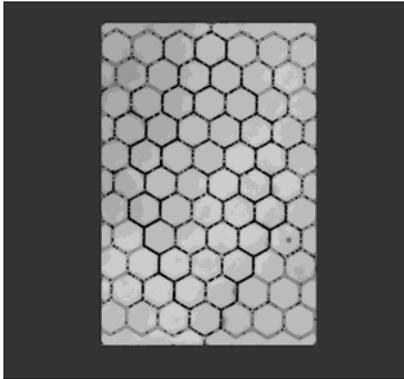
Fibres pathologiques du peptide A-beta a une meilleure résolution. La barre noire en bas à droite représente 0,2 micromètre.  
© Luc Bousset, CNRS



Fibres pathologiques de la protéine tau (couleur rouge) dans des cellules neuronales (colorées en vert).  
© Karine Madiona, CNRS



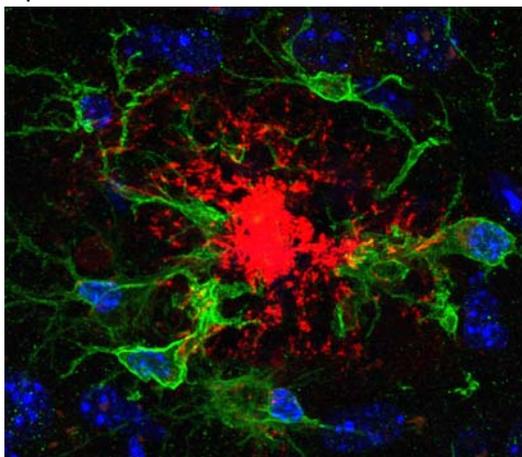
www.cnrs.fr



Les chercheurs fabriquent des réseaux de canaux comme celui-ci pour simuler les capillaires, vaisseaux sanguins les plus fins du corps humain. Ils y observent ensuite la circulation de véritables globules rouges (ici en noir) grâce à un microscope.  
© A.MERLO/IMFT



Lecture de plaques d'échantillons de plasma / liquide céphalo-rachidien humains pour doser les peptides A Bêta ou les protéines Tau.  
© Cyril FRESILLON/CNRS Photothèque



Nombreuses cellules microgliales inflammées entourant une plaque amyloïde dans un cerveau de souris.  
© Santiago RIVERA/NICN/CNRS Photothèque



www.cnrs.fr

---

## Ressource vidéo

---

### [Regards sur Alzheimer](#)

Equipe Alzheimer et Tauopathies (Lille)

2012

07 min

Grand public

Couleur, Sonore

Version : Français

Auteur : FERLITA Céline (CNRS Images, UPS CNRS, Meudon)

Réalisateur : FERLITA Céline (CNRS Images, UPS CNRS, Meudon)

Photographe : FRESILLON Cyril (CNRS Images, UPS CNRS, Meudon)

Producteur : CNRS Images

La maladie d'Alzheimer est très présente dans notre société et le sera encore dans les années à venir. Le laboratoire Alzheimer et Tauopathies étudie l'un des mécanismes neurologique entrant en jeu dans la maladie d'Alzheimer : la dégénérescence neurofibrillaire et particulièrement l'un de ses acteurs principaux : la protéine TAU. Cette recherche fondamentale n'en demeure pas moins proche des professionnels de santé pour une meilleure prise en charge des patients.

POM ("Petite oeuvre multimédia") : photographies en couleur, extraits de films, illustrations et textes explicatifs.  
Interventions des chercheurs en voix off. Musiques.

Discipline : Biologie - physiologie humaines, Médecine

Mot clé : Neurobiologie ; Maladie d'Alzheimer ; Médecine ; Cerveau ; Recherche médicale ; Protéine ; Mémoire

Intervenant : BUEE Luc (Centre de Recherche Jean-Pierre AUBERT, UMR CNRS, Lille) ; COLIN Morvane (Alzheimer & Tauopathies, Inserm, Lille) ; EDDARKAOUI Sabiha (Alzheimer & Tauopathies, Inserm, Lille) ; PASQUIER Florence (Centre de la mémoire, CHU Lille) ; SERGEANT Nicolas (Inserm)

Date création : 04/10/2012

N° notice : 3646