

L'énergie des cellules contre Alzheimer

NEUROSCIENCES Une étude suisse, publiée dans «Nature», livre une cible inédite contre cette démence neurodégénérative. Les chercheurs ont boosté une réponse au stress mise en œuvre par les mitochondries, ces mini-centrales à énergie de nos cellules

FLORENCE ROSIER

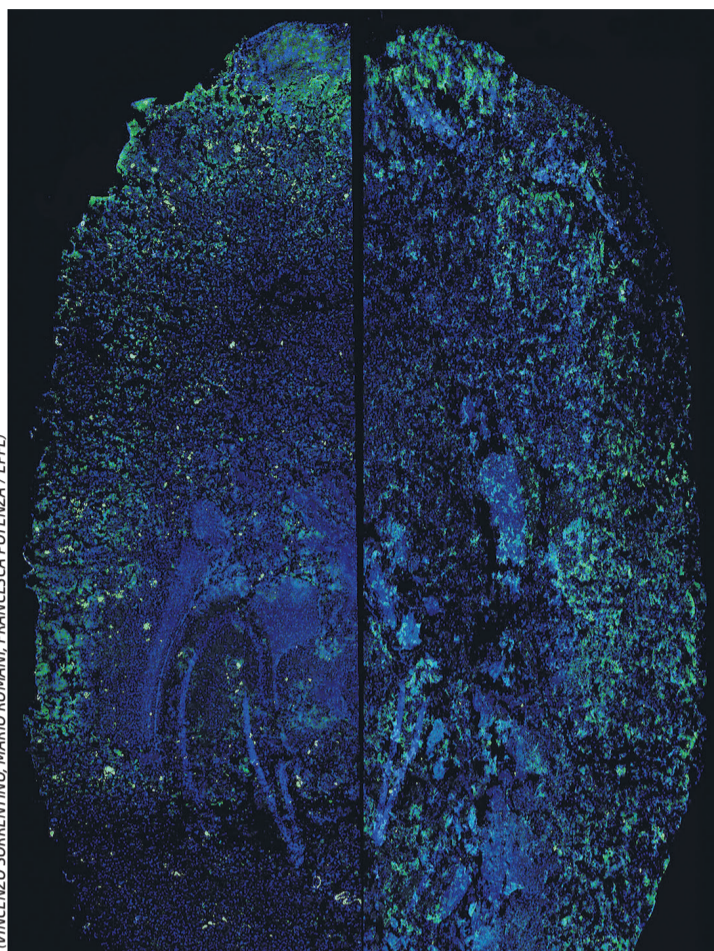
Une nouvelle cible vient d'être identifiée contre la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une voie originale, jamais explorée jusqu'ici: elle se niche dans nos mitochondries, ces minuscules structures enfouies dans nos cellules. En forme de haricots, ces organites atypiques sont les «usines à énergie» de nos cellules. Chaque jour, ces stakhanovistes fabriquent l'équivalent de notre propre poids en molécules d'adénosine triphosphate ou ATP, ce précieux carburant cellulaire.

La découverte est publiée le 6 décembre dans la revue *Nature*, par une équipe de l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL). Plusieurs études avaient déjà montré, dans les neurones de patients atteints d'Alzheimer, un fonctionnement altéré des mitochondries.

L'équipe de l'EPFL, dirigée par le professeur Johan Auwerx, a confirmé l'existence d'un «stress mitochondrial» associé aux processus moléculaires à l'œuvre dans la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ont d'abord observé ce stress dans les neurones de huit patients atteints de cette démence, comparés à huit personnes en bonne santé. Puis dans deux modèles animaux, le ver *Caenorhabditis elegans* et la souris, porteurs de mutations affectant la production ou la réparation d'une protéine, la bêta-amyloïde.

Sauver ce qui peut l'être

On le sait depuis le début du XXe siècle grâce à Aloïs Alzheimer: cette pathologie se caractérise par une première dégénérescence dans le cerveau. Des «plaques» s'accumulent autour des axones (les fins prolongements des neurones): ce sont des agrégats de la protéine bêta-amyloïde. Puis une seconde dégénérescence apparaît: une autre protéine, la Tau, prolifère à l'intérieur des neurones, finissant par les étouffer.



Sections de cerveaux de souris Alzheimer. A gauche, les plaques amyloïdes (en vert) sont bien visibles chez une souris n'ayant reçu aucun traitement. A droite, un traitement qui booste le stress mitochondrial a notablement réduit ces plaques.

Revenons à ce stress mitochondrial. Comment se caractérise-t-il? «La mitochondrie active un certain nombre de gènes pour réparer les éléments cellulaires défectueux», explique Laurent Mouchiroud, de l'EPFL, coauteur de ce travail. Ces gènes sont de deux types. Les premiers codent des «protéines chaperonnes»: leur mission est de reconfigurer correctement les protéines mal formées, c'est-à-dire mal repliées dans l'espace. En cas d'échec, une seconde catégorie de gènes prend le relais: ils sont chargés d'éliminer les mitochondries mises en défaut.

«Cette réponse au stress est a priori bénéfique. Elle vise à sauver ce qui peut l'être», poursuit Laurent Mouchiroud. Pour le démontrer, les chercheurs ont d'abord bloqué cette réponse, en inactivant un gène qui joue à un rôle de chef d'orchestre chez le ver.

Résultat: «les effets délétères de la maladie ont été encore plus marqués.»

Ovnis cellulaires

A l'inverse, que se passait-il lorsque cette réponse mitochondriale au stress était renforcée? L'équipe de Lausanne a utilisé deux molécules connues pour booster cette réponse. La première est un antibiotique, la doxycycline. Qu'elle stimule ce stress n'est pas une surprise: nos mitochondries sont des ovnis cellulaires. N'ont-elles pas pour lointain ancêtre une bactérie, qui fut avalée voici 2 à 2,5 milliards d'années par une cellule archaïque, elle-même ancêtre de nos propres cellules?

Bref. La seconde molécule capable de suractiver ce stress mitochondrial est proche de la vitamine B3: c'est le nicotinamide riboside (NR). En utilisant l'anti-

biotique ou le NR, les chercheurs sont parvenus à diminuer l'accumulation des plaques amyloïdes chez ce ver-modèle de la maladie d'Alzheimer. Mais aussi à rétablir ses comportements altérés par la maladie.

Et chez la souris? Bingo! Dans le cortex des rongeurs traités par le NR, les agrégats bêta-amyloïdes diminuaient. Et leurs troubles cognitifs s'amélioraient. Enfin, ces deux molécules réduisaient le nombre d'agrégats dans des lignées de cellules humaines en culture, porteuses de mutations affectant la bêta-amyloïde, et prédisposant à la maladie d'Alzheimer.

«Le potentiel thérapeutique de cette approche mérite d'être exploré»

AUTEURS DE L'ÉTUDE

«Pour la première fois, des éléments concordants issus de différents modèles, et de l'analyse d'échantillons cérébraux de patients, soutiennent un rôle d'un fonctionnement perturbé des mitochondries dans Alzheimer. C'est un résultat prometteur, même si on est encore loin d'une application en clinique humaine», estiment Stéphane Haik et Marie-Claude Potier, de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) à Paris. «Le potentiel thérapeutique de cette approche mérite d'être exploré», plaident les auteurs.

Cette piste aura-t-elle plus de succès que les précédentes? Jusqu'ici, toutes les stratégies visant à neutraliser cette démence neurodégénérative, ou à en limiter les ravages sur notre cerveau, ont été mises en échec. Ce n'est pas faute d'efforts réitérés.

Selon l'OMS, la maladie d'Alzheimer affecte 35 millions de personnes dans le monde. En 2050, elle devrait en toucher plus de 100 millions. Une flambée liée en grande partie à l'allongement de la durée de vie. Plus que jamais, la maladie d'Alzheimer est un défi sanitaire et social majeur. ■

Contrôle subtil de la reproduction

GROSSESSE Une étude menée en Suisse sur les juments a détecté les mécanismes que l'organisme des femelles actionne peu après la fécondation. Le succès de la gestation dépendrait du choix du partenaire et des chances de survie de l'embryon

ATS

L'organisme femelle contrôle la reproduction sur au moins deux plans, le choix du partenaire mais aussi la survie de l'embryon. C'est ce qu'indique une étude menée sur des juments par des chercheurs d'Agroscope et des universités de Lausanne, Berne et Hanovre (D). Les travaux sont publiés dans la revue britannique *Proceedings of the Royal Society B*.

De très nombreuses gestations se terminent par un avortement spontané, ayant souvent lieu entre la fécondation de l'ovule et la détection de la grossesse. Chez l'humain, on estime que 20% à 70% des ovocytes fécondés et des embryons précoces meurent spontanément pendant cette période. Les défauts génétiques de l'embryon ou des problèmes de santé de la mère expliquent probablement un grand nombre de ces pertes. Mais une autre hypothèse est que les embryons fécondés sont acceptés par l'organisme maternel en fonction de la préférence de ce dernier envers les différents pères potentiels.

Gènes et odeurs corporelles

Dominik Burger (Université de Berne/Agroscope) et Claus Wedekind (Université de Lausanne) ont voulu en avoir le cœur net. Ils se sont concentrés sur les gènes du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) du partenaire. Ces gènes, qui jouent un rôle très important dans le fonctionnement du système immunitaire, peuvent influencer les odeurs corporelles et donc le choix du partenaire.

Diverses études chez l'humain, la souris, le cheval et d'autres vertébrés ont montré que les odeurs corporelles d'individus possédant un type de CMH dissimilaire étaient préférées à celles provenant d'individus au CMH similaire. Ces préférences olfactives semblent cibler la production d'un mélange varié de gènes du CMH chez les descendants.

Or si les gènes du CMH affectent non seulement le choix du partenaire, mais aussi la fertilité, on pouvait s'attendre à ce que les couples avec des types de CMH similaires mettent plus de temps à atteindre une grossesse que les couples avec des types de CMH dissimilaires. Les scientifiques ont par conséquent testé cette hypothèse sur 191 juments du Haras national suisse à Avenches (VD). Résultat: les stimuli dépendant du CMH au moment de l'ovulation influencent réellement le succès de la gestation. Le taux de gestation chez les juments exposées à des étalons stimulateurs avec un type de CMH dissimilaire a été en moyenne de 20% supérieur à celui des juments exposées à des étalons avec un CMH similaire.

Selon les scientifiques, l'organisme femelle a un contrôle de la reproduction sur au moins deux plans: sur le choix du partenaire et par la résorption spontanée de l'embryon précoce, avant même que la gestation soit détectée. Ces conclusions devraient en principe s'appliquer généralement aux vertébrés à fécondation interne, y compris l'humain. ■

MAIS ENCORE

La pollution influe sur le cerveau des enfants

Les Nations unies ont tiré mercredi la sonnette d'alarme sur les dangers posés par la pollution atmosphérique pour le cerveau en développement des bébés. Ce fléau affecte particulièrement l'Asie. Sur ce continent, où se produisent régulièrement d'impressionnantes images de smog, vivent 16 des 17 millions d'enfants âgés de moins de 1 an dans le monde. Ils sont exposés à des niveaux critiques de pollution, au moins six fois supérieurs aux plafonds considérés comme sûrs pour la santé. ATS/LT

MÉTÉO

ÉPHÉMÉRIDE

Jeudi 7 décembre 2017



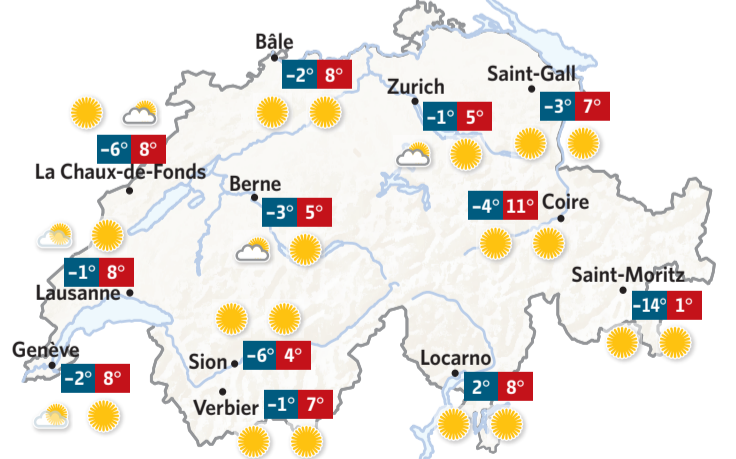
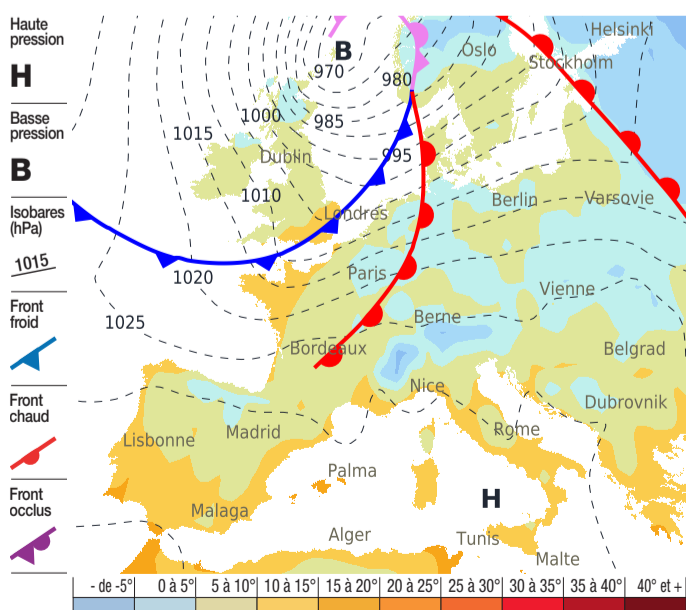
lever: 08h04
coucher: 16h50
1 minute de soleil en moins



lever: 21h25
coucher: 11h29

lune décroissante
taux de remplissage: 80%

Situation générale aujourd'hui à 13h



UN COURANT DU SUD-OUEST s'installe en altitude. Il entraîne une perturbation active vers la Suisse. Les bancs de grisaille qui recouvrent le Plateau ce matin se dissipent d'ici à la mi-journée pour faire place au soleil. En fin d'après-midi, les premiers nuages

aborderont nos régions, le ciel se couvrira en soirée. Les précipitations débuteront vers le milieu de la nuit sur le Jura, elles gagneront progressivement toutes les régions. Il neigera au-dessus de 1600 puis 1200 mètres en fin de nuit.

PRÉVISIONS À CINQ JOURS

	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE	LUNDI	MARDI
	80%	70%	60%	50%	40%
	1° 5°	-1° 2°	-2° 3°	-2° 3°	-1° 4°
Bassin lémanique, Plateau romand et Jura					
Limite du stratus	-	-	-	-	-
Alpes vaudoises et valaisannes (500 m)	-2° 3°	-1° 2°	-4° 1°	-2° 1°	-3° 4°
Limite du stratus	-	-	-	-	-
Suisse centrale et orientale	-2° 3°	-1° 2°	-4° 1°	-2° 1°	-3° 4°
Limite du stratus	-	-	-	-	-
Sud des Alpes	-2° 3°	-1° 2°	-4° 1°	-2° 1°	-3° 4°
Limite du stratus	-	-	-	-	-

Prévisions en Suisse pour le matin et l'après-midi. Les températures indiquées sont les valeurs minimales (en bleu) et maximales (en rouge)

MétéoSuisse tél. 0900 162 666 en ligne avec nos météorologues, 24 heures sur 24 (fr. 2.90 la minute)

www.MeteoSuisse.ch