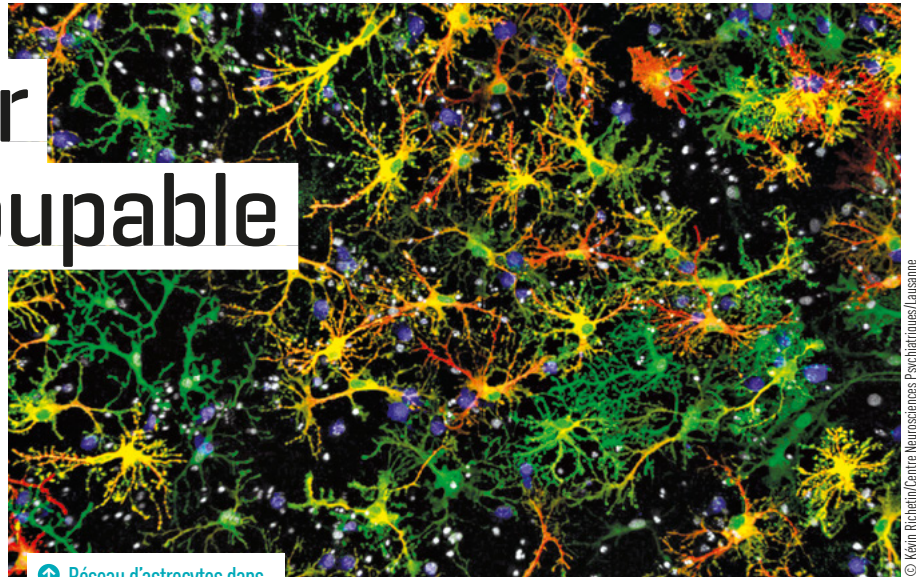


ALZHEIMER

Lumière sur
un canal coupable

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est encore, à l'heure actuelle, une perspective lointaine. Or, très tôt dans la maladie, l'hyperactivité des circuits neuronaux de l'hippocampe entraîne des troubles de la mémoire qui n'impactent pas la vie quotidienne. C'est sans doute dans cette fenêtre que l'on peut intervenir précocement pour contrer la neurodégénérescence. Et sur cette piste, les chercheurs ont fait une avancée.

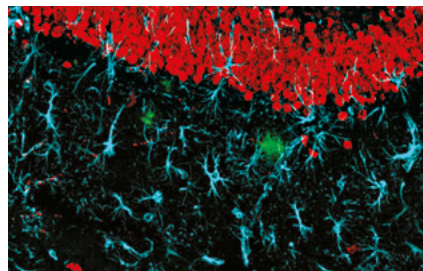
L'hyperactivité des neurones de l'hippocampe semble être un élément déclencheur de la maladie d'Alzheimer : ce comportement anormal initie en effet un cercle vicieux qui, paradoxalement, conduit à l'hypoactivité du neurone, puis à la mort de ce dernier. Il s'agit là du fameux processus de neurodégénérescence qui caractérise la maladie. Comment pourrait-on le bloquer, dès l'origine ? L'équipe Neuropathologies et dysfonctions synaptiques de l'Institut des neurosciences de Grenoble s'est penchée sur cette épineuse question. Les chercheurs ont observé, sur un modèle murin de la maladie d'Alzheimer, qu'un canal situé sur la membrane des astrocytes – ces cellules en forme d'étoiles qui assurent le support et la protection des neurones – contribuait à l'hyperactivité neuronale : le TRPA1. « Au niveau du système nerveux central[❧], ce canal calcique – c'est-à-dire qui laisse entrer du calcium dans les astrocytes – est encore mal connu. Ce que l'on sait, c'est qu'il est majoritairement exprimé dans l'hippocampe et qu'il est activé par la protéine β amyloïde, une molécule importante dans le déclenchement de la maladie d'Alzheimer. Une fois activé, il provoque une libération massive de gliotransmetteurs, des petites



➔ Réseau d'astrocytes dans l'hippocampe d'un rat

molécules qui régulent l'efficacité du transfert de l'information d'un neurone à l'autre. C'est à ce moment-là que les neurones deviennent hyperactifs... explique **Mireille Albrieux**, responsable de l'étude. En revanche, dans le système nerveux périphérique[❧], nous savons qu'il est intégré au système nociceptif, qui transmet les stimulations douloureuses. C'est ce dernier qui vous fait réagir lorsque vous mangez de la moutarde piquante, par exemple. Il est également impliqué dans les douleurs neuropathiques, consécutives à une atteinte du système nerveux. »

Les chercheurs ont montré qu'en inhibant l'activité de TRPA1 grâce à un médicament, on empêchait l'altération des astrocytes et des neurones. Pour aller plus loin, l'équipe a réalisé des tests de comportement sur les modèles murins de la maladie d'Alzheimer. « Nous avons traité un groupe de souris avec



➔ Dans l'hippocampe, l'accumulation du peptide amyloïde β (vert) affecte les interactions entre neurones (rouge) et astrocytes (bleu), conduisant à une hyperactivité délétère.

un inhibiteur du TRPA1 pendant six mois, et un autre avec un placebo. Dans le groupe TRPA1, les animaux n'ont montré aucun défaut de mémorisation, relate Mireille Albrieux. Ce qui est très intéressant, c'est l'innocuité totale du traitement chez les animaux sains. Cela en fait un bon candidat dans le traitement préventif de la maladie. »

Désormais, l'équipe grenobloise poursuit ces recherches sur deux axes : comprendre de quelle manière la protéine β amyloïde active le canal TRPA1, et décrypter le rôle exact de ce dernier dans l'activité neuronale de l'hippocampe. Les applications thérapeutiques potentielles de ces essais sont nombreuses et prometteuses. « Mais outre le développement du candidat médicament, il faudra réussir à diagnostiquer la maladie d'Alzheimer plus tôt, afin de la traiter avant les premiers symptômes, et donc le début de la neurodégénérescence, rappelle Mireille Albrieux. Aujourd'hui, les techniques diagnostiques sont encore trop invasives et onéreuses, puisqu'elles reposent sur l'imagerie médicale ou une ponction lombaire. Si d'autres recherches nous permettent un jour de détecter des biomarqueurs, dans le sang par exemple, le diagnostic précoce a de l'avenir. » **Julie Paysant**

❧ **Système nerveux central.** Composé du cerveau et de la moelle épinière

❧ **Système nerveux périphérique.** Composé de ganglions et des nerfs, il fait circuler l'information entre les organes et le système nerveux central.

Mireille Albrieux : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

📄 A. Paumier et al. *Brain*, 24 juillet 2021 ; doi : 10.1093/brain/awab281