

Alzheimer : des cellules cérébrales modifiées pour s'attaquer aux plaques amyloïdes

Marguerite Jamet

Les CAR (récepteurs antigéniques chimériques) ouvrent des perspectives dans les maladies neurodégénératives.

Dans le courant de l'année 2025, trois nouvelles thérapies anti-Alzheimer ont été mises sur le marché. Ces molécules ciblent les plaques amyloïdes, des agrégats qui s'accumulent entre les neurones et sont suspects d'affecter leur fonctionnement. Elles ont permis pour la première fois une réduction efficace de ce marqueur pathologique ainsi qu'un léger ralentissement du déclin cognitif. Mais la technologie sous-jacente, basée sur l'utilisation d'anticorps, présente de nombreux inconvénients : il faut en injecter d'importantes quantités, et les effets secondaires sont potentiellement dramatiques.

Mais une étude publiée ce jeudi dans la revue *Science* présente une nouvelle stratégie pour détruire les plaques amyloïdes en se soustrayant à ces problèmes : les CAR (pour Chimeric Antigenic Receptor). Ces structures enracinées dans la membrane des cellules possèdent deux fragments dirigés l'un vers l'extérieur de la cellule, l'autre vers l'intérieur. Le premier, capable de reconnaître les plaques amyloïdes, les signale au second qui active au sein de la cellule un mécanisme destiné à les détruire.

Faire pénétrer de telles cellules modifiées dans le cerveau et les y maintenir relève de l'exploit. Mais une équipe de recherche de l'université de Washington propose une alternative : envoyer aux cellules cérébrales non ces cellules CAR elles-mêmes, mais le mode d'emploi de construction. Ces instructions sous forme de code génétique sont empaquetées dans une structure virale rendue inoffensive et injectée en intraveineuse. Contrairement aux anticorps, qui peinent à traverser la barrière séparant notre cerveau de notre circulation sanguine, ces structures accèdent facilement au cerveau. De plus, l'information génétique portée par la capsule est inoffensive. Ce n'est pas le cas des anticorps qui, bloqués à l'entrée du cerveau, peuvent attaquer progressivement l'amyloïde de la paroi des vaisseaux et favoriser l'apparition d'œdèmes et hémorragies cérébrales, l'une des raisons du retentissant refus de ces thérapies par la Haute Autorité de santé en France.

Pour fabriquer et porter les CAR, l'équipe de recherche a choisi de solli-

citer les astrocytes, des cellules capables de phagocytose très répandues dans le cerveau, et non les microglies, cellules immunitaires locales normalement chargées de détruire les agrégats. Un choix stratégique destiné à décharger en partie les microglies de leur tâche titanesque. En effet, ces dernières, lourdement sollicitées dans la maladie d'Alzheimer, manifestent au cours de la maladie des marques d'épuisement qui contribuent à l'environnement neurotoxique de la pathologie.

Les résultats, pour l'instant observés uniquement chez des souris modèles de la maladie d'Alzheimer, sont préliminaires mais encourageants : injectée après l'apparition des symptômes, la

molécule d'ADN « mode d'emploi » permet de réduire sensiblement les plaques amyloïdes. Et le résultat est encore plus significatif lorsque le traitement est appliqué avant le déclenchement de la maladie. Une observation qui souligne l'intérêt d'une prise en charge précoce. Cette diminution s'accompagne d'une consolidation des prolongements neuronaux et d'une amélioration globale de l'état d'épuisement des microglies.

Une technologie qui doit encore être ajustée

Cependant, les études menées sur les performances cognitives des animaux traités n'ont pas montré d'améliora-

tion significative. Cette observation soulève à nouveau la question de l'importance des plaques amyloïdes dans les manifestations symptomatiques de la pathologie. Par ailleurs, il semble que l'intense activité de destruction menée par les astrocytes portant les CAR puisse abîmer les synapses. Cette technologie nécessite donc encore d'être ajustée, afin de trouver l'équilibre idéal entre destruction des plaques et préservation des tissus cérébraux.

L'application de cette technologie au système nerveux central représente un espoir au-delà de la maladie d'Alzheimer, car les deux fractions du CAR sont modulables. En adaptant le

« mode d'emploi », il est possible d'imaginer la fabrication de récepteurs ciblant toutes sortes de structures : des plaques amyloïdes, mais aussi des agrégats d'alpha-synucléine présents dans la maladie de Parkinson ou d'autres types d'amas pathologiques caractéristiques des maladies neurodégénératives. De la même manière, la fraction interne du CAR peut activer diverses fonctions cellulaires, stimuler la destruction, ou moduler les actions de cellules voisines. Ces possibilités extrêmes d'ajustement vont nécessiter de vastes études, pour optimiser le plus finement possible les cibles et l'action des cellules qui porteront les CAR. ■

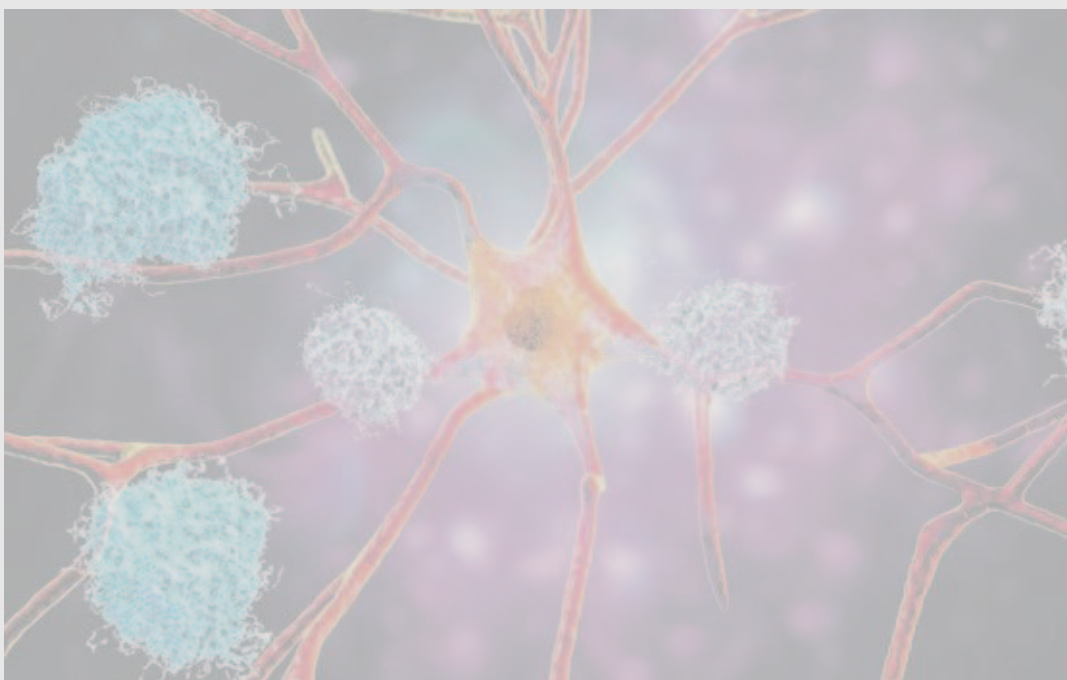


Illustration 3D montrant les plaques amyloïdes (en bleu) dans le tissu cérébral, responsables de la destruction des réseaux neuronaux. DR, MICROBE/STOCK ADOBE

Une IA française pour déboucher des nébuleuses planétaires

Tristan Vey

Photographier ces objets nécessite des dizaines d'heures de pose. Un algorithme tente de multiplier le nombre de nébuleuses identifiées.

En moins de vingt ans, les astronomes amateurs ont découvert des centaines de nébuleuses planétaires. Ces objets, qui résultent de l'expulsion des couches externes d'étoiles massives en fin de vie, sont souvent magnifiques. Mais les découvrir et les imager nécessite des dizaines d'heures de pose, ce qui constitue un vrai défi pour les astronomes professionnels, dont les temps de télescope sont très limités. Cela a ouvert la voie au monde amateur. La démocratisation des capteurs numériques, les progrès de l'informatique et la mise à disposition de tous des grands relevés systématiques du ciel ont conduit à un âge d'or. Plusieurs amateurs français ont joué, et jouent encore, un rôle important dans ce travail de longue haleine.

Depuis quelques années, le nombre de découvertes a toutefois tendance à décliner. Les spécialistes estiment pourtant que nous n'aurions identifié que 10 % des nébuleuses planétaires (environ 3000 sur les 30000 qui devraient être visibles sur le ciel). Aurait-on déjà trouvé les cibles les plus « évidentes » ? Où se cachent les autres ? Comment les déboucher ?

En 2024, Nicolas Outters, vice-président de l'association Astro Images Processing, qui a lui-même découvert une dizaine de nébuleuses planétaires, discute avec un adhérent, Dominique Daniel, qui a dirigé pendant deux ans un éditeur de logiciels d'IA. « Il m'explique que cette recherche se fait un peu au hasard, en regardant les photos de relevés professionnels », raconte l'amateur. J'ai tout de suite pensé qu'il y avait là un sujet révé pour le machine learning (apprentissage automatique par des réseaux de neurones, NDLR). L'idée de monter un projet collaboratif autour de cette thématique fait son chemin.

Le principe général est assez facile à comprendre : prenez les coordonnées des 3000 nébuleuses planétaires connues, trouvez les images correspondantes dans les relevés systématiques professionnels (où elles sont difficilement discernables), servez-vous-en pour apprendre à l'intelligence artificielle à repérer de nouvelles cibles potentielles dans ces mêmes relevés. Reste évidemment à mettre tout cela en musique.

L'association entre d'abord en contact avec Anne-Laure Meallier, ingénieur de recherche à Centrale Méditerranée affiliée à l'Institut Fresnel, qui met à contri-

bution un groupe d'étudiants pour défricher un peu le sujet. « Il existe déjà un projet d'IA de ce type mis au point par l'équipe de Quentin Parker, à l'université de Hongkong, qui tient à jour le catalogue officiel des nébuleuses planétaires », explique-t-elle. Mais celle-ci n'est pas publique, et donc pas utilisable directement par les adhérents de l'association AIP. « Nous nous sommes alors demandé si on ne pouvait pas réussir à faire quelque chose de mieux encore en utilisant une autre approche algorithmique. »

Le principe général est assez facile : prenez les coordonnées des 3000 nébuleuses planétaires connues, trouvez les images correspondantes dans les relevés systématiques professionnels, servez-vous-en pour apprendre à l'IA à repérer de nouvelles cibles potentielles dans ces mêmes relevés

Quand il lui est présenté à Paris lors des rencontres du Ciel et de l'Espace, le projet suscite immédiatement l'intérêt de Djaffar Ould Abdeslam, responsable de l'équipe de recherche Imtis (imagerie microscopique et traitement d'images et signaux) à l'Irimas (université de Haute-Alsace). Il met alors sur le sujet un jeune chercheur, Titouan Sérandon. Un peu plus d'un an plus tard, cette collaboration tripartite vient d'aboutir à une première version du logiciel, baptisé AIP-NP.

« Nous avons travaillé sur deux relevés mis à disposition par le Centre de données astronomiques de Strasbourg », explique Titouan Sérandon. Nous avons extrait des vignettes, de deux tailles, pour à peu près chaque nébuleuse planétaire, centrées ou non sur la nébuleuse, afin de construire une base de données contenant 5000 images. Les chercheurs ont alors entraîné leur IA sur les 20 % des données puis l'ont testé sur les 80 % restants. Les résultats sont très bons, avec une précision et un taux de rappel supérieurs à 95 %. Autrement dit, relativement peu de faux positifs et de faux négatifs. En théorie tout du moins.

Car il faut maintenant appliquer l'IA au relevé du ciel complet pour voir ce

qu'il en sort. « Nous l'avons passé sur 30 % d'un relevé et 60 % de l'autre et nous avons obtenu 20000 détections », poursuit Titouan Sérandon. Autrement dit, bien plus que le nombre de nébuleuses planétaires attendues sur cette quantité de ciel. « C'était assez attendu avec le choix algorithmique que nous avions fait », analyse Anne-Laure Meallier. Nous préférons avoir beaucoup de cibles potentielles et les trier a posteriori que de les manquer. Nous essayons maintenant de voir comment nous pouvons effectuer ce filtrage de manière automatique. »

Plusieurs pistes sont envisageables : utiliser un relevé supplémentaire afin de faire ressortir le contraste des cibles, ou essayer d'intégrer dans l'IA une « logique physique ». Ce dernier travail de classification des résultats et d'examen visuels est en cours. « Nous espérons trouver nos premières nébuleuses, en partenariat avec une cinquantaine d'amateurs photographes volontaires d'AIP qui feront les observations de vérification, dans les mois à venir », explique Djaffar Ould Abdeslam. Reste à savoir quelle sera l'ampleur de la moisson, et le temps que cela prendra. C'est peut-être un nouvel âge d'or qui s'ouvre pour la traque aux nébuleuses planétaires. ■