



MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE, MÉDECIN ET JOURNALISTE,
PRÉSENTATRICE DU « MAGAZINE DE LA SANTÉ » SUR FRANCE 5.

Chaque trimestre, Marina Carrère d'Encausse vous invite à découvrir un chercheur et ses travaux de recherche à travers un entretien exclusif.

Les mystères du vieillissement de notre cerveau

➔ Le Pr Alain Prochiantz, neurobiologiste, président du comité de la recherche de la FRM, dirige le Centre interdisciplinaire de recherche en biologie du Collège de France, à Paris. Il a consacré sa carrière à l'étude du développement cérébral, notamment aux voies de communication entre les cellules nerveuses. Cette année, il anime un cours sur la longévité cérébrale au Collège de France.

MARINA CARRÈRE D'ENCAUSSE : **Sait-on pourquoi le cerveau vieillit ?**

Alain Prochiantz : Tout le corps vieillit, pas seulement le cerveau ! Mais il faut changer notre façon de voir les choses. Cessons de voir l'organisme comme étant à un état de perfection à un moment donné puis se dégradant progressivement. En réalité, nous sommes face à une dynamique perpétuelle : l'ADN se casse et se répare, nos cellules se renouvellent en permanence. S'agissant du cerveau, nous savons désormais avec certitude qu'il possède au moins une région où des neurones se renouvellent même à l'âge adulte : l'hippocampe, où siège la *mémoire de travail* 🧠. Ce renouvellement constant existe aussi au niveau des connexions entre neurones dans l'ensemble du cerveau. Tout au long de la vie, des connexions se créent, évoluent, se

renforcent, disparaissent... Cette dynamique implique notamment des mécanismes de copies de l'ADN mais aussi de réparation. Ce sont très probablement ces mécanismes qui, avec l'âge, deviennent moins efficaces. Des erreurs s'accumulent alors et conduisent à des dysfonctionnements des neurones eux-mêmes.

M.C.E. : Peut-on mesurer ces dysfonctionnements, évaluer en quelque sorte le vieillissement cérébral ?

A. P. : Ce que l'on observe, c'est le déclin cognitif : avec l'âge, on se souvient moins bien de certaines choses, on met plus de temps à raisonner, les pensées sont moins organisées. D'ailleurs, c'est la mémoire de travail qui est touchée en premier. Avec certaines techniques d'imagerie cérébrale, on peut observer chez les

personnes âgées des modifications au niveau des structures cérébrales et de leur fonctionnement. Pour autant, il n'existe pas de lien explicite entre le déclin cognitif, d'une part, et les modifications structurelles visibles par imagerie, d'autre part. Par exemple, chez les patients atteints d'Alzheimer, la quantité de molécules toxiques (*plaques séniles* 🧠) présentes dans un cerveau n'est pas proportionnelle au déclin cognitif. Peut-être ne dispose-t-on pas aujourd'hui des bons *biomarqueurs* 🧠 ou d'une imagerie médicale suffisamment efficace pour mesurer avec précision le vieillissement du cerveau ? Il reste beaucoup à explorer.

M.C.E. : L'intérêt croissant de la recherche pour le vieillissement cérébral n'est-il pas lié au vieillissement de la population ?

A. P. : Oui, sans aucun doute, du moins dans nos pays développés, où l'espérance de vie a doublé ces 150 dernières années. Autrefois, on mourait avant de vieillir. C'est donc une préoccupation sociétale et scientifique assez récente. Mais l'important, c'est de ne pas déconnecter le vieillissement normal et les maladies. Il faut non seulement étudier les processus pathologiques mais aussi

BIOGRAPHIE DU PR ALAIN PROCHIANTZ

1976 : soutient sa thèse de doctorat en science à l'université Paris-Diderot

1990 : devient directeur de l'unité CNRS « Développement et évolution du système nerveux »

2002 : prend la direction du département de biologie de l'École normale supérieure, à Paris

2007 : devient titulaire de la chaire « processus morphogénétiques » du Collège de France

2009 : président du comité de la recherche de la Fondation pour la Recherche Médicale

2011 : est lauréat du Grand Prix de la recherche médicale de l'Inserm

« Il n'existe pas, aujourd'hui, de lien explicite entre le déclin cognitif et les modifications du cerveau visibles par imagerie... »

s'intéresser au cerveau sain qui vieillit. La maladie résulte d'une physiologie qui « déraille ». C'est pourquoi la recherche fondamentale doit conserver une place très importante.

M.C.E. : Comment étudie-t-on le vieillissement ?

A. P. : Nous disposons de très nombreux outils. Le vieillissement du cerveau peut en effet s'observer sous un angle génétique, moléculaire, physiologique, cognitif, comportemental... Nous travaillons essentiellement sur des modèles animaux, mais il est parfois difficile de les rapprocher de l'Homme. Il est possible d'étudier directement les mécanismes de vieillissement chez l'Homme, en s'intéressant aux patients atteints de *progeria*, une maladie génétique rare qui se traduit par un vieillissement accéléré.

M.C.E. : Quelle piste vous semble la plus prometteuse ?

A. P. : Il est très difficile de répondre à cette question. Toutes les pistes qui s'offrent à notre curiosité sont prometteuses ! Parmi les observations récentes, l'instabilité des *génomés*, y compris dans les cellules du cerveau, ouvre des perspectives intéressantes. La structure des assemblages d'ADN et de protéines joue un rôle important dans la régulation des gènes, voire dans la protection et la réparation du génome. Or cette structure est dynamique, elle varie en permanence, sous le contrôle de nombreux mécanismes physiologiques mais aussi de situations pathologiques. C'est fascinant, il existe probablement des centaines d'autres sujets d'étude très prometteurs !

M.C.E. : Existe-t-il des animaux dont le cerveau ne vieillit pas ? Pourrions-nous nous en inspirer ?

A. P. : Prenez un poisson et détruisez une partie de son cerveau. Celle-ci va se reconstituer, en apparence à l'identique, un peu comme la queue du lézard. Le cerveau des mammifères [le nôtre, NDLR] n'a pas cette plasticité. On peut supposer que la stabilité de notre cerveau est nécessaire à la mémoire, donc en partie à notre cognition. Mais trop de stabilité serait synonyme d'incapacité à s'adapter, à évoluer. Il faut donc comprendre la nature de cet équilibre entre les structures stables et celles qui se modifient au cours de notre vie. Cela nous ramène à la question des mécanismes de réparation et de renouvellement, sur lesquels se penche la recherche. |

Q Biomarqueur : molécule biologique que l'on peut doser, caractéristique d'un état ou d'une pathologie.

Génome : ensemble du matériel génétique (ADN) présent dans chacune des cellules d'un organisme.

Mémoire de travail : mémoire à court terme qui

permet de retenir des informations utiles au raisonnement ou à l'action en cours.

Plaques séniles (ou plaques amyloïdes) : Agrégats d'une molécule, appelée bêta-amyloïde, retrouvés en abondance dans le

cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et toxiques pour les neurones.

Progeria : maladie génétique très rare dont les symptômes ressemblent à un vieillissement accéléré dès la première année de vie des malades.