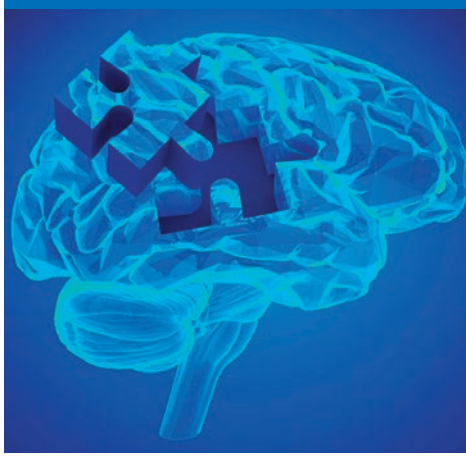
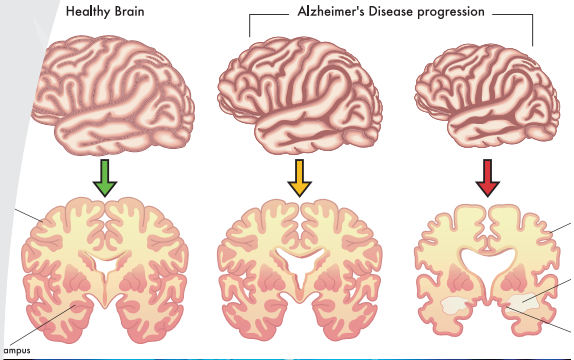
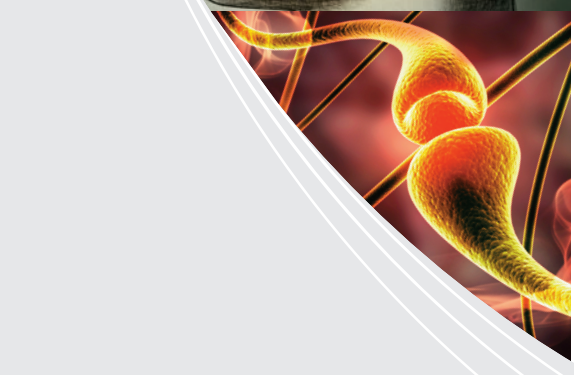
INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Conférence-débat







Les maladies neurodégénératives sont-elles d'origine infectieuse ?

Mardi 13 novembre 2018 de 15h00 à 16h45
Grande salle des séances de l'Institut de France
23, quai de Conti, 75006 Paris

Le terme « maladie neurodégénérative » fait peur. L'idée de vieillir n'est déjà pas très réjouissante. La perspective de perdre progressivement la mémoire, la conscience de soi, la motricité, la vue ou l'audition risque de gâcher une fin d'existence. Les mécanismes intimes qui sont à l'origine de ces affections commencent à être décrits dans le détail, mais les causes en sont inconnues, sauf dans les rares cas de maladies héréditaires. De fait, la quasi-totalité de ces maladies sont sporadiques. Autrement dit, s'il y a à l'évidence des facteurs de prédisposition génétique, des facteurs de l'environnement sont nécessairement contributifs. Jusqu'à présent, sauf exception, ces facteurs environnementaux étaient ignorés. Depuis quelques années, des protéines pathologiques ont été reconnues non seulement au sein du système nerveux mais aussi dans des organes périphériques comme l'intestin. Bien plus, ces protéines sont capables de migrer des organes périphériques vers le cerveau. Comment sont produites ces protéines anormales ? Comment migrent-t-elles ? Jouent-t-elles vraiment un rôle dans la genèse et l'évolution de ces pathologies ?

Les organisateurs de la conférence-débat

Yves AGID

Neurobiologiste, membre de l'Académie des sciences, membre fondateur de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière

Professeur émérite de neurologie et de biologie cellulaire à l'université Pierre et Marie Curie, médecin et scientifique, Yves Agid est un spécialiste de l'étude des maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer…) dont il a étudié les causes, les mécanismes et les conséquences cliniques afin de proposer de nouvelles thérapeutiques. Il est membre de l'Académie des sciences et membre fondateur de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière créé en 2004.

Alain FISCHER

Immunologiste, membre de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des sciences, directeur de l'Institut des maladies génétiques (Imagine)

Alain Fischer est médecin, spécialiste en pédiatrie et en immunologie. A partir de 1991, il a été directeur de l'unité intitulée « développement normal et pathologique du système immunitaire » à l'hôpital Necker-Enfants malades. Depuis 2009, il dirige l'Institut des maladies génétiques (Imagine) localisé sur le même site. Alain Fischer est aujourd'hui professeur au Collège de France, titulaire de la chaire de médecine expérimentale. Ses travaux concernent les maladies génétiques du système immunitaire et leur traitement, notamment par thérapie génique. La *Japan Prize Foundation* lui a décerné en 2015 son prestigieux prix pour ses travaux pionniers sur la thérapie génique. Alain Fischer est également lauréat du Grand Prix Inserm 2008.

Programme

15:00 **Ouverture de la séance**
Sébastien Candel, président de l'Académie des sciences
Pascale Cossart, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

15:10 **Les maladies neurodégénératives**
Yves Agid, neurobiologiste, membre de l'Académie des sciences, membre fondateur de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière

15:30 Discussion

15:40 **Propagation et amplification d'agrégats de protéines dans les maladies neurodégénératives**
Ronald Melki, biochimiste, directeur de recherche au CNRS, Institut François Jacob (MIRCen), CEA et laboratoire des maladies neurodégénératives, CNRS

16:00 Discussion

16:10 **La maladie de Parkinson commence-t-elle par le tube digestif ?**
Pascal Derkinderen, neurologue, professeur à l'université de Nantes, chercheur à l'unité « *the enteric nervous system in gut and brain disorsders* » (TENS)

16:30 Discussion

16:40 **Discussion générale et conclusion**

Résumés et biographies

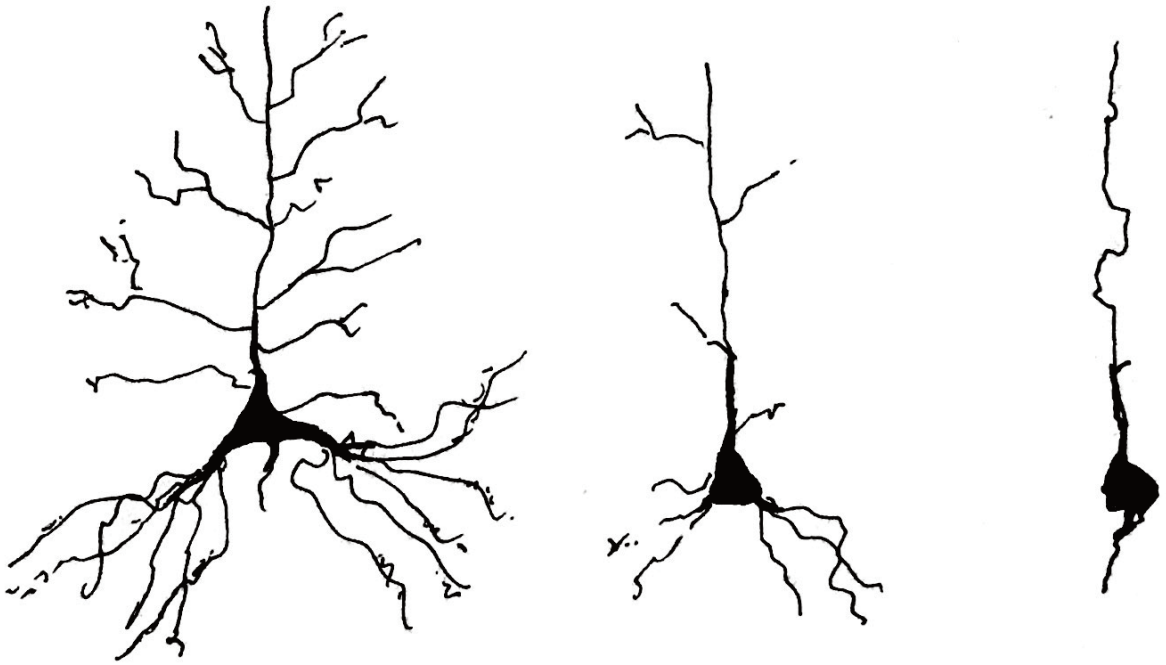
Yves AGID

Neurobiologiste, membre de l'Académie des sciences, membre fondateur de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière

Professeur émérite de neurologie et de biologie cellulaire à l'université Pierre et Marie Curie, médecin et scientifique, Yves Agid est un spécialiste de l'étude des maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer…) dont il a étudié les causes, les mécanismes et les conséquences cliniques afin de proposer de nouvelles thérapeutiques. Il est membre de l'Académie des sciences et membre fondateur de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière créé en 2004.

Les maladies neurodégénératives

Une maladie neurodégénérative est caractérisée par une perte de neurones qui est à la fois lente, mais plus rapide que dans le vieillissement normal, et sélective, touchant des circuits nerveux spécifiques (à la différence d'une encéphalopathie intéressant l'ensemble du cerveau). Par exemple, le cortex cérébral dans la maladie d'Alzheimer (troubles de la mémoire, modifications de la personnalité,…), les noyaux gris centraux dans la maladie de Parkinson (lenteur, raideur, tremblement de repos), la moelle épinière dans la sclérose latérale amyotrophique (fonte musculaire de tous les muscles), etc. La distinction avec le vieillissement normal n'est pas toujours évidente surtout au début de la maladie. Il s'y associe des signes observés au microscope, propres à chacune de ces affections, par exemple, les plaques séniles et dégénérescence neuro-fibrillaire dans la maladie d'Alzheimer, etc. Ces affections sont sporadiques, rarement héréditaires. Les symptômes peuvent être améliorés, mais il n'y a malheureusement pas encore de traitement préventif ou curatif, en dépit des progrès spectaculaires de la recherche scientifique dans le domaine. L'hypothèse selon laquelle un facteur environnemental jouerait un rôle favorisant ou déclenchant dans la genèse de certaines maladies neurodégénératives constitue une piste de recherche d'avenir.

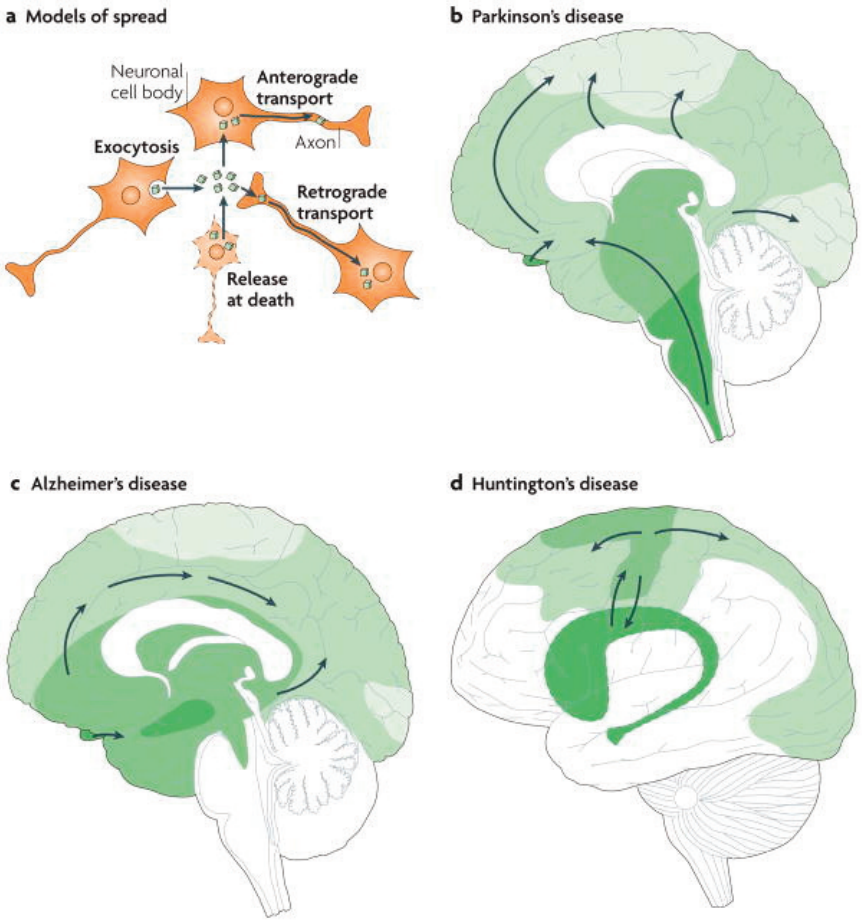


Ronald MELKI
Biochimiste, directeur de recherche au CNRS, Institut François Jacob (MIRCen), CEA et laboratoire des maladies neurodégénératives, CNRS

Ronald Melki est directeur de recherche au CNRS. Il a été recruté en 1990 par le CNRS immédiatement après avoir soutenu une thèse portant sur l'instabilité dynamique des microtubules. Après un séjour sabbatique à la *New York University* portant sur le repliement des protéines, il a créé une équipe focalisée sur les protéines infectieuses (prions) en 1997.
Il a montré, lors d'un séjour sabbatique à l'Université Stanford en 2008, que les agrégats protéiques impliqués dans les maladies de Huntington et Parkinson, sont infectieux. Son équipe a établi des bases moléculaires et structurales pour ces maladies.

Propagation et amplification d'agrégats de protéines dans les maladies neurodégénératives

La présence d'agrégats protéiques dans le système nerveux central est la signature moléculaire de maladies neurodégénératives liées au vieillissement. Nos travaux et ceux d'autres laboratoires ont établi que ces agrégats protéiques se forment et se propagent dans le système nerveux central à la manière d'agents infectieux.
Ces agrégats protéiques délétères s'amplifient pendant qu'ils se propagent de neurone à neurone. Je dissèquerai pour l'auditoire ce processus en expliquant comment ces assemblages « infectieux » se forment, comment ils se lient aux membranes des neurones, comment ils pénètrent dans les cellules et comment ils sont transportés le long des axones.
Je montrerai que des assemblages protéiques pathogéniques dont la structure diffère sont à l'origine de pathologies distinctes. J'expliquerai les bases moléculaires de cette découverte et présenterai brièvement des stratégies thérapeutiques ciblant la propagation des agrégats protéiques pathogéniques.



Brundin *et al*, Nat Rev Mol Cell Biol. **2010** Apr; 11(4): 301–307.

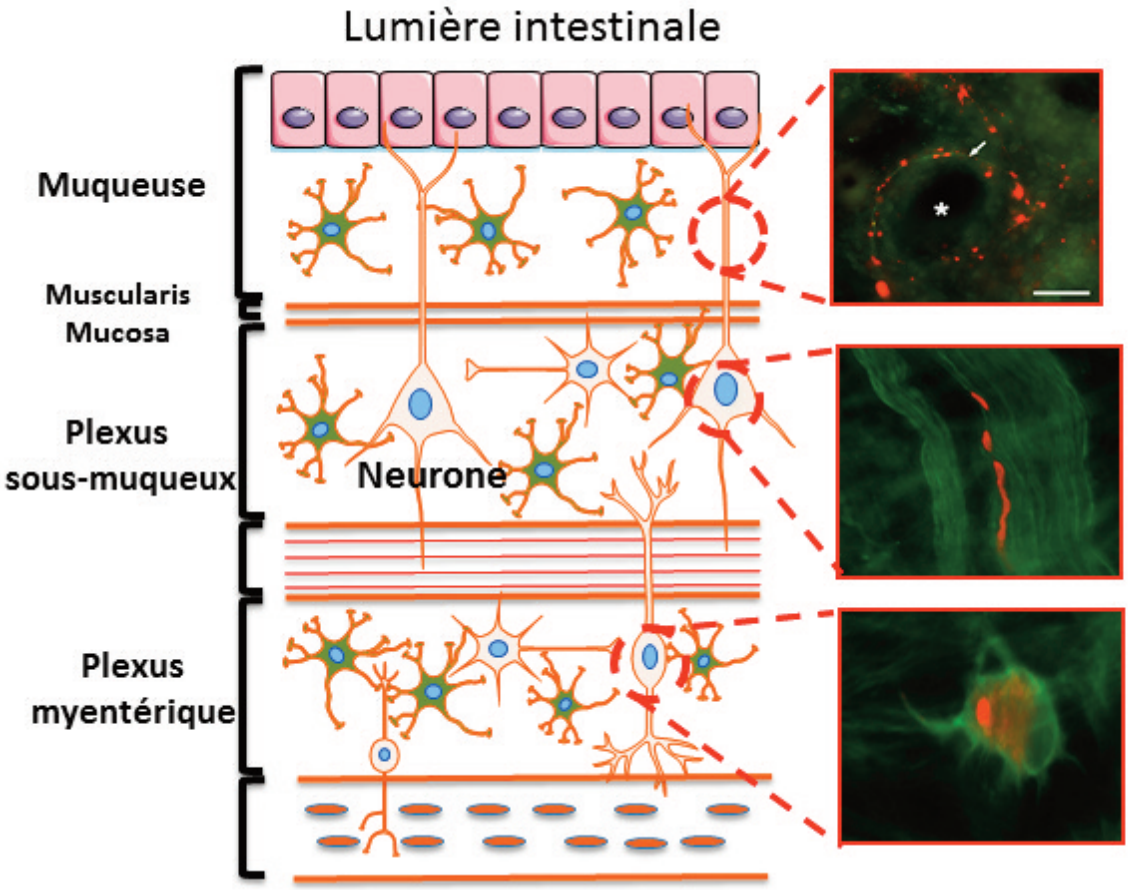
Pascal DERKINDEREN

Neurologue, professeur à l'université de Nantes, chercheur à l'unité « *the enteric nervous system in gut and brain disorsders* » (TENS)

Pascal Derkinderen a obtenu son doctorat en neurologie et son doctorat en neuropharmacologie moléculaire et cellulaire à l'université Paris 6 en 1997 et 1999, respectivement. Son travail de thèse réalisé dans le laboratoire du professeur Jacques Glowinski sous la direction de Jean-Antoine Girault a consisté à étudier les effets des endocannabinoïdes sur la phosphorylation sur tyrosine de protéines dans l'hippocampe. Au cours de son stage postdoctoral dans le laboratoire du professeur Brian Anderton à l'*Institute of Psychiatry* de Londres, il a étudié la régulation de la phosphorylation sur tyrosine de la protéine tau et a identifié une nouvelle kinase de tau. Il est actuellement professeur de neurologie à l'université de Nantes et dirige dans le laboratoire de Michel Neunlist (Inserm U1235) une équipe de recherche consacrée à l'étude du système nerveux entérique dans la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson commence-t-elle par le tube digestif ?

En neuropathologie, la maladie de Parkinson est caractérisée par la présence d'inclusions intraneuronales, appelées corps et prolongements de Lewy, dont le composant principal est une protéine neuronale, l'alpha-synucléine. Sur la base de la distribution topographique des corps et prolongements de Lewy dans des séries autopsiques, le neuropathologiste allemand Heiko Braak a émis l'hypothèse que les premières lésions neuropathologiques de la maladie toucheraient d'abord le tractus gastro-intestinal, pour ensuite se propager au cerveau par le nerf vague. Cette hypothèse a été renforcée par la découverte que l'alpha-synucléine peut se propager de neurone à neurone, fournissant ainsi une base mécanistique à l'hypothèse de Braak. Ce scénario « de l'intestin au cerveau » a provoqué d'intenses débats chez les neurologues et neurobiologistes et a entrainé un grand nombre d'études tant chez l'homme que chez l'animal visant à conforter ou à infirmer cette hypothèse. L'objectif de cette présentation est donc de faire une mise au point sur les arguments actuels en faveur ou en défaveur de l'origine digestive de la maladie de Parkinson. Nous verrons qu'il n'y a pas de réponse définitive et nous discutons des approches expérimentales qui pourraient être utilisées lors de recherches futures.



Notes

INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Inscriptions ouvertes au public dans la limite des places disponibles.
www.academie-sciences.fr
(rubrique «prochains évènements»)

stock.adobe.com : © goanovi / ©rob3000 / © ralwel / © Andrea Danti / ©RAJCREATIONZS
©DR