

MALADIES DU CERVEAU, DE NOUVELLES VOIES D'EXPLORATION

À l'occasion de la Journée mondiale de la maladie d'Alzheimer, **Yves Agid** montre, à la lumière des progrès de la recherche, que l'origine des maladies du système nerveux ne doit pas être cherchée seulement au sein des cellules nerveuses affectées.

Aujourd'hui, on sait traiter les affections du système nerveux qui intéressent aussi le reste du corps, par exemple les infections. On est moins à l'aise pour les maladies qui concernent exclusivement le cerveau, qui représentent le principal budget de l'assurance-maladie, par exemple : la schizophrénie, l'autisme, l'épilepsie, la sclérose en plaques, chez le sujet jeune ; les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les maladies neurodégénératives, les troubles de la marche et les chutes, chez la personne âgée...

TRIBUNE

Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciens nous montrent comment des théories, des résultats ou des applications peuvent dépasser ce qui avait été imaginé par les chercheurs... ouvrant ainsi de nouvelles et insoupçonnables perspectives.

On sait soulager : médicaments contre les douleurs, l'épilepsie, la dépression, la maladie de Parkinson... On peut parfois prévenir, par exemple, les AVC ou la poliomyélite. On peut exceptionnellement ralentir l'évolution d'une maladie (ainsi, les poussées de sclérose en plaques...). Mais on ne sait toujours pas guérir, notamment aux âges extrêmes de la vie, qu'il s'agisse des maladies génétiques de l'enfant ou des maladies neurodégénératives au grand âge.

Comment cela se fait-il, alors qu'on vient à bout de la plupart des infections, qu'on sait traiter l'hypertension artérielle et le diabète, qu'on guérit plus de la moitié des cancers, qu'on répare les fractures,

qu'on transpose des organes ? La raison tient au fait que, à la différence des autres organes, notre cerveau (1 350 g) est d'une complexité inimaginable : 200 milliards de cellules nerveuses dont la moitié de neurones, sachant qu'un seul de ces neurones a près de 10 000 à 50 000 connexions avec ses voisins et produit près de 1 000 signaux par seconde ! Alors, dira-t-on, c'est comme un super-« super-ordinateur » ? Eh bien non, cette machine, qui consomme dix fois plus d'énergie que les autres organes, est infiniment plus sophistiquée qu'un ordinateur, essentiellement parce que ses éléments constitutifs bougent en permanence... ce qui nous permet de moduler en direct nos émotions, nos pensées, notre langage, bref, nos comportements.

PROGRÈS SPECTACULAIRES

C'est ce qui explique que, lorsque le cerveau est malade, les conséquences se voient et/ou s'entendent immédiatement : paralysie d'un ou plusieurs membres, insensibilité ou douleur, perte de mémoire, troubles du langage, délires, mouvements anormaux, perte de vision ou de l'audition, etc. Ces maladies sont malheureusement sévères car souvent d'évolution prolongée, source de handicaps, voire de perte d'autonomie et de dépendance.

Et pourtant, au cours des dernières années, des progrès spectaculaires ont été obtenus pour comprendre comment fonctionne le cerveau et comment il dysfonctionne. Et cela, grâce à une approche rigoureuse,



PROFIL

Médecin et scientifique, professeur émérite de neurologie et de biologie cellulaire à l'université Pierre-et-Marie-Curie, membre de l'Académie des sciences, 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 thérapies.

fondée sur des observations validées par la science. La génétique a permis l'identification d'un nombre incalculable de mutations dans les gènes à l'origine de ces affections, soit directement (maladie héréditaire), soit indirectement (prédisposition à des maladies multifactorielles). La neurophysiologie a fourni la description des millions de circuits de cellules nerveuses dans le cerveau. La biologie cellulaire a révélé les innombrables substances qui participent au fonctionnement des cellules nerveuses, aussi diverses soient-elles. La neuro-imagerie, avec l'avènement de l'IRM cérébrale, permet de mieux visualiser les circuits contrôlant nos fonctions mentales et de faciliter le diagnostic des principales maladies neurologiques. L'intelligence artificielle permet à la fois de proposer des modèles originaux du fonctionnement cérébral et d'imaginer de nouveaux moyens thérapeutiques (réparation de la moelle épinière, utilisation de robots en neurochirurgie...).

Notre cerveau, qui consomme dix fois plus d'énergie que les autres organes, est infiniment plus sophistiqué qu'un « super-ordinateur », essentiellement parce que ses éléments constitutifs bougent en permanence...

À cette foison de découvertes et d'innovations technologiques s'ajoute la finesse de l'examen clinique, résultant de ces progrès scientifiques, qui concourt à une meilleure prise en charge des malades.

De fait, la science dans le domaine du système nerveux avance si vite que demain le parcours de soins des malades n'aura plus rien à voir avec les pratiques médicales d'aujourd'hui : médecine connectée ; interface cerveau-machine ; nanomédecine ; immunothérapie ; thérapie génique, etc. Autant de secteurs où la médecine avance comme une « Panzerdivision » grâce à l'accumulation exponentielle de découvertes fondées sur une expérimentation rigoureuse (par exemple, le traitement spectaculaire de formes rares de maladie de Parkinson par implantation d'électrodes au sein du cerveau).

MORT NEURONALE ET CHAÎNE D'ANOMALIES

Malgré toutes ces avancées, on ne sait toujours pas ralentir l'évolution d'affections neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique... Alors que les anomalies biologiques à l'origine de la perte des neurones commencent à être connues, les centaines d'essais thérapeutiques entrepris au cours de ces dernières années se sont soldés par des échecs.

Aujourd'hui, tous les scientifiques sont d'accord pour penser que les symptômes caractéristiques de ces maladies sont la conséquence directe de la perte accélérée de neurones au sein de certaines parties du cerveau (par exemple, le cortex cérébral temporal dans la maladie d'Alzheimer, ce qui explique que cette affection commence le plus souvent par des troubles de mémoire). Or la perte neuronale s'accompagne toujours de dépôts caractéristiques visibles au microscope, ce qui fait que la plupart des investigateurs essaient actuellement d'éliminer ces stigmates histologiques pour ralentir l'évolution du processus pathologique. De fait, il est possible d'éliminer ces dépôts (dans ce cas, la protéine bêta-amyloïde) à l'aide d'anticorps spécifiques, ce qui est bien, mais les derniers essais thérapeutiques ont montré que, malheureusement, l'état mental des malades continuait de s'aggraver.

D'où ce double questionnement. Est-ce l'accumulation des dépôts histologiques qui entraîne la mort neuronale ou, à l'inverse, ces dépôts ne sont-ils que les déchets de la mort neuronale ? Si tel est le cas, rien ne sert de s'attaquer exclusivement à la conséquence de la mort neuronale, ce qui n'exclut pas que l'accumulation de ces déchets finisse par contribuer à la souffrance cellulaire. Mais, alors, quelles sont la ou les causes de cette mort neuronale ? Il peut s'agir de mutations spontanées mais ces maladies sont peu héréditaires »

Il faut probablement considérer la maladie neurodégénérative non comme un processus pathologique circonscrit au cerveau, mais comme le résultat d'une chaîne d'anomalies successives incluant l'environnement.

» (moins de 2 % des cas pour la maladie d'Alzheimer).

Il y a donc tout lieu de penser qu'un ou plusieurs facteurs environnementaux sont contributifs. Autrement dit, il faut probablement considérer la maladie neurodégénérative, non pas comme un processus pathologique purement circonscrit au cerveau, mais comme le résultat d'une chaîne d'anomalies successives incluant l'environnement. À titre d'exemple, tout le monde sait que la tuberculose est due au bacille de Koch, ce qui a conduit à guérir cette affection à l'aide d'antibiotiques spécifiques dans les années 1950. Mais ce qu'on sait moins, c'est qu'elle s'était déjà largement éteinte depuis qu'on avait interdit de cracher dans le métro (1900)... tout simplement parce que le bacille ne se développe et ne se transmet que dans des environnements propices. Alors, objectera-t-on, la tuberculose est une infection et, autant qu'on le sache, les maladies neurodégénératives n'en sont pas...

PROTÉINES ANORMALES ET ORGANES PÉRIPHÉRIQUES

Pourtant, dans cette perspective, il y a du nouveau. On a récemment montré que certaines protéines anormales caractéristiques de ces pathologies (protéine bêta-amyloïde pour Alzheimer, alpha-synucléine pour Parkinson) pouvaient être transportées à partir des organes périphériques vers le cerveau, puis se répandre

dans le cerveau en passant de neurones en neurones... comme une protéine infectieuse. Ces maladies neurodégénératives commenceraient-elles dans les organes périphériques (poumon, tube digestif, muqueuses...), et notamment le microbiote de l'intestin ? (1). En supposant que tel soit le cas, rien n'est pourtant résolu : comment ces protéines pathologiques sont-elles arrivées là ? Y a-t-il d'autres facteurs permettant leur pullulation ? Autrement dit, il n'y aurait pas une cause à l'origine d'une maladie du système nerveux, il y aurait un ensemble de facteurs dont l'interaction complexe provoquerait l'affection. Notamment des facteurs de l'environnement, les uns certainement délétères (microbes, virus, toxiques...), les autres pas nécessairement (un ou des composés de l'environnement, inoffensifs pour la plupart des citoyens, mais pathogènes pour un petit nombre de personnes vulnérables), qui pourraient déclencher le processus pathologique à partir des organes périphériques, entraînant une cascade d'événements biochimiques aboutissant à la souffrance puis à la disparition des cellules au sein du système nerveux.

DE L'ENVIRONNEMENT AUX LÉSIONS CÉRÉBRALES

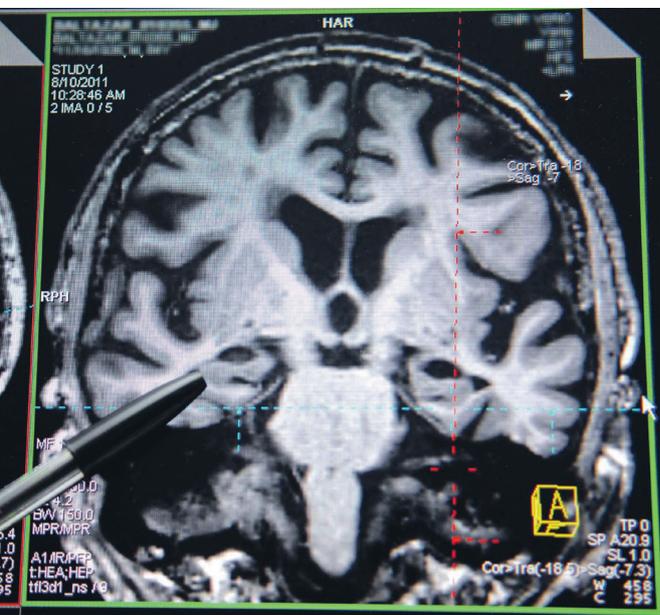
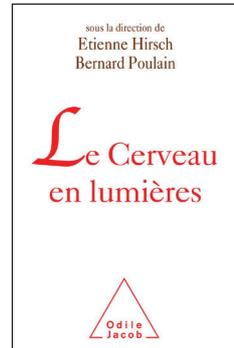
Si tel est le cas, l'origine des maladies du système nerveux ne devrait pas être cherchée seulement au sein des cellules nerveuses malades, mais aussi en identifiant les différentes anomalies biologiques qui se développent depuis l'environnement jusqu'aux lésions cérébrales, en passant par nos organes périphériques. Autrement dit, une maladie neurodégénérative se traduirait par une suite de dysfonctionnements qui se succèdent les uns aux autres (en série) et les uns à côté des autres (en parallèle). Il n'y aurait pas une cause par maladie, mais plusieurs. Par conséquent, pour l'avenir, si l'on veut éradiquer ces maladies, il faudra identifier des cibles thérapeutiques à chacune des étapes qui constituent le processus pathologique, et trouver non pas un mais plusieurs médicaments capables de bloquer chaque étape de ces chaînes de dysfonctionnements. À la manière de ce qui se fait dans le temps pour le traitement des cancers, du sida et de la tuberculose, qui ne sont pas traités par un mais par plusieurs médicaments. ★

(1) Voir «La récente gloire de l'intestin», de Pascale Cossart, dans «l'Humanité Dimanche» du 14 mars 2019. www.academie-sciences.fr/pdf/revue/LHUMANITE_mars2019.pdf

EN SAVOIR PLUS

Le site de l'Académie des sciences : www.academie-sciences.fr

« Le Cerveau en lumières », sous la direction d'Étienne Hirsch et de Bernard Poulain. Éditions Odile Jacob, 2019.



IRM montrant un cerveau dont les hippocampes sont atteints par la maladie d'Alzheimer.