

Cours de Neurophysiologie

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les maladies neurodégénératives (MND) constituent un groupe de pathologies progressives liées à un dysfonctionnement métabolique au sein du tissu nerveux, conduisant à la mort des neurones et à la destruction du système nerveux. Le cerveau et la moelle épinière peuvent être touchés par des lésions diffuses ou limitées à certaines zones spécifiques. Si certaines de ces maladies atteignent quelquefois l'enfant ou l'adulte jeune, la majorité des cas se rencontrent après 65 ans. Le tableau clinique peut être soit une atteinte prédominante des fonctions psychiques, aboutissant à la démence comme dans la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Pick, soit des anomalies motrices prédominantes comme dans la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Parkinson, soit encore l'association des deux comme dans la chorée de Huntington ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Pour certaines de ces maladies, des facteurs génétiques ont été mis en cause (formes héréditaires), mais la plupart surviennent de manière isolée (formes sporadiques), ce qui n'exclut pas l'implication de facteurs génétiques. Une caractéristique commune à la majorité de ces maladies neurodégénératives est l'accumulation dans le tissu nerveux d'agrégats intra- ou extracellulaires de protéines mal conformées (dépôts amyloïdes), responsables directement ou indirectement de la mort neuronale.

Caractéristiques des maladies neurodégénératives

Alors que l'on définissait un neurone exclusivement par ses caractéristiques morphologiques et électrophysiologiques, on peut maintenant y ajouter un caractère essentiel : la nature du neurorégulateur qu'il synthétise et qu'il libère. Le développement de la biochimie et de la pharmacologie du système nerveux au cours des dernières décennies fait qu'il est maintenant possible de modifier l'activité d'un neurone (ou d'un groupe de neurones) à l'aide de drogues qui agissent à des étapes très précises et bien répertoriées du métabolisme des neurorégulateurs. Les travaux *in vitro* que les expériences *in vivo* montrent qu'il existe dans les tissus des substances qui sont capables de stimuler la croissance et la différenciation des cellules nerveuses. Autant dire que la thérapeutique dans le domaine des maladies du système nerveux central peut prendre un aspect tout à fait nouveau. Il est ainsi devenu possible de prévenir la dégénérescence d'une voie neuronique donnée par l'administration de substances analogues aux facteurs de croissance et de différenciation qui interviennent dans la neurogenèse.

Les maladies neurodégénératives, telles que la Maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la Maladie de Huntington ou encore la sclérose latérale amyotrophique sont des maladies chroniques invalidantes à évolution lente et discrète. Elles provoquent généralement une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier les neurones, pouvant conduire à la mort cellulaire (ou neurodégénérescence). Les troubles induits par les maladies neurodégénératives sont variés et peuvent être d'ordre cognitivo-comportemental, sensoriel et moteur.

I- Liens entre les maladies neurodégénératives

Plusieurs maladies neurodégénératives sont classés comme protéinopathies lorsqu'elles sont associées une agrégation de protéines mal repliées.

a) Mauvais repliement des protéines

- l'alpha-synucléine: peut s'agréger pour former des fibrilles insolubles dans des conditions pathologiques caractérisés par les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée.
- Tau: la protéine tau hyperphosphorylée est le composant principal des enchevêtrements neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer.
- Amyloïde bêta: le composant principal des plaques seniles dans la maladie d'Alzheimer.

b) Mécanismes intracellulaires

Voie de dégradation des protéines

La maladie de Parkinson et la maladie de Huntington sont toutes les deux des maladies à début tardif et associé à l'accumulation intracellulaires de protéines toxiques. Les maladies provoquées par l'agrégation de protéines sont connus comme étant des protéinopathies, et elles sont principalement dues à des agrégats dans les structures suivantes :

- Le cytosol (Maladie de Parkinson et la chorée de Huntington)
- Le noyau (Ataxie spinocérébelleuse de type 1 (SCA1))
- Le reticulum endoplasmique (ER), (neuroserpine)

- Les protéines excrétées dans le milieu extracellulaire (β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer)

Chez les cellules eucaryotes, il existe deux voies principales qui permettent d'éliminer les protéines ou les organites défectueux :

- Le **système ubiquitine-protéasome** : L'ubiquitine est une petite protéine présente dans toutes les cellules des eucaryotes. Sa fonction principale est de marquer d'autres protéines en vue de leur protéolyse. Plusieurs molécules d'ubiquitine sont liées de façon covalente à la protéine cible (polyubiquitination), grâce à l'action de trois enzymes, E1, E2 et E3-ligases. La protéine ainsi modifiée est ensuite dirigée vers un protéasome, une structure en forme de baril dont l'activité est régulée par l'ubiquitine, et dans laquelle la protéolyse se déroule.

L'ubiquitine est alors libérée de son substrat et peut être réutilisée protéine. Ce système est essentielle pour la dégradation de nombreuses protéines dont celles avec une expansion de triplet CAG et l'alpha-synucléine. Lorsque ce système est dépassé ou lorsque son activité diminue, les protéines malformées ou dysfonctionnelles vont s'agréger au niveau intracellulaire. On ne sait en revanche pas si cette agrégation de protéines est une cause ou un résultat de la neurodégénérescence .

- **L'autophagie** : c'est une forme de mort cellulaire programmé. Elle devient la voie principale lorsque les protéines sont agrégées. L'autophagie est un mécanisme permettant à la cellule de digérer une partie de son contenu, que ce soit du cytoplasme, des protéines ou des organites cellulaires. C'est la seule voie qui puisse dégrader massivement des macromolécules et des organites, c'est une voie de dégradation alternative à celle du protéasome. Elle peut être stimulée en conditions de stress, telles que la carence en nutriments, l'absence de facteurs de croissance ou l'hypoxie. Des expériences sur des souris KO des gènes impliqués dans la macroautophagie développent des agrégats intraneuronales conduisant à la neurodégénérescence .

Dysfonctions mitochondriales

La forme la plus commune de la mort cellulaire lors de la neurodégénérescence est la voie intrinsèque mitochondriale de l'apoptose. Cette voie commande l'activation de la caspase-9 en régulant la libération du cytochrome c de l'espace intermembranaire mitochondrial. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des produits normaux d'activité de la chaîne respiratoire mitochondriale. Leur concentration est médiée par des enzymes antioxydantes mitochondriales tels que la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx). Une production accrue de ROS est un élément central de toutes les maladies neurodégénératives.

En plus de la production de ROS, les mitochondries sont également impliqués dans les fonctions de maintien de vie dont l'homéostasie du calcium, la mort cellulaire programmée, la régulation de la fusion et la fission mitochondriale, la concentration en lipides des membranes et la régulation du pore de transition de perméabilité mitochondriale. Ainsi, il est probable que ce soit l'altération de l'ensemble de ces fonctions qui conduit à la neurodégénérescence. De nombreuses études ont montré que la dysfonction mitochondriale et le stress oxydatif joue un rôle crucial dans la pathogenèse des maladies neurodégénératives, y compris dans les plus connues : la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington et la sclérose latérale amyotrophique.

c) Mort cellulaire programmée

La mort cellulaire programmée est la mort d'une cellule, sous n'importe quel forme, médiée par un programme intracellulaire. Ce processus est activé dans les maladies neurodégénératives .

Apoptose (type I)

L'apoptose est une forme de mort cellulaire programmée dans les organismes multicellulaires. Il est l'un des principaux types de mort cellulaire programmée (PCD) et implique une série d'événements biochimiques conduisant à une morphologie cellulaire et une mort caractéristique. On distingue deux voies de l'apoptose :

- **La voie extrinsèque** : elle se produit lorsque des facteurs extérieurs de la cellule activent les récepteurs de mort à la surface cellulaire qui aboutissent à l'activation des caspases-8 ou -10

•**La voie intrinsèque** : elle résulte de la libération mitochondriale de cytochrome c ou de dysfonction du réticulum endoplasmique, chacun conduisant à l'activation de la caspase-9. Des dommages au niveau du noyau et de l'appareil de Golgi peut également conduire à l'apoptose.

Autophagie (type II)

L'autophagie est une forme de phagocytose intracellulaire dans lequel la cellule consomme activement organites endommagés ou protéines mal repliées en les encapsulant dans un autophagosome, qui fusionne avec un lysosome pour en détruire son contenu. Beaucoup de maladies neurodégénératives montrent des agrégats de protéines inhabituelles et cela pourrait être une conséquence d'un défaut de l'autophagie. Ceci reste une hypothèse et de nouvelles études sont nécessaires pour le confirmer.

Nécrose programmée (type III)

Le dernier mécanisme de mort cellulaire programmée sont les morts cellulaires dites "non-apoptotiques". Beaucoup de ces formes de type III sont observées, la plus connue et la plus étudié pour le moment est la necroptose. C'est un processus biologique qui se caractérise par une mort cellulaire par nécrose grâce à des facteurs liés à l'apoptose. En raison de l'existence de circuits moléculaires dédiés, le terme de « nécrose programmée » fut inventé pour distinguer la nécrose induite par des TNF (Tumor Necrosis Factor) de celles induites par un traumatisme non spécifique (blessure par exemple). Il s'agit donc d'un processus actif, et non passif . Tous ces types de mort programmée s'oppose à la mort dite accidentelle qui intervient lors de lésions ou de traumatismes appelée nécrose.

d) Mort cellulaire programmée et neurodégénérescence

Au cours des dix dernières années, trois vagues expérimentales ont caractérisé l'étude de la mort cellulaire dans la neurodégénérescence. Initialement, l'accent était mis sur la recherche de cellules apoptotiques dans les tissus post mortem. Compte tenu de ces problèmes, de nombreux chercheurs ont cessé d'utiliser une approche exclusivement morphologique, et incluent maintenant des techniques qui évaluent les composants moléculaires de la machinerie de la mort cellulaire programmée. Bien que cette approche combinée a souvent fait la lumière sur l'état de la mort cellulaire dans les maladies neurodégénératives, aucune de ces

observations post-mortem ont permis d'établir un rôle précis de la mort cellulaire dans le processus pathologique.

Aujourd'hui, les chercheurs ne s'intéressent plus à la démonstration des changements cellulaires et moléculaires de la mort cellulaire dans les tissus humains post-mortem, mais ils se concentrent maintenant sur la compréhension du rôle de la mort cellulaire dans le processus neurodégénératif. Pour atteindre cet objectif, des molécules clés de la mort cellulaire ont été manipulés, que ce soit dans des études transgéniques ou inhibée par des agents pharmacologiques ou des vecteurs viraux dans des modèles expérimentaux de maladies neurodégénératives.

Ces études ont non seulement permis d'identifier des composés qui favorisent ou empêchent la mort neuronale, mais ils ont également décrit des cibles moléculaires qui permettront, peut-être, le développement de médicaments pour prévenir et traiter des troubles neurodégénératifs.

II- Les maladies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative (perte progressive de neurones) incurable du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. Elle fut initialement décrite par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906. C'est la forme la plus fréquente de démence chez l'être humain. Elle touchait environ 26 millions de personnes dans le monde en 2005 et pourrait en toucher quatre fois plus en 2050, ce qui équivaldrait alors à une personne sur 85. Dans les pays développés, c'est l'une des pathologies les plus coûteuses pour la société.

Le premier symptôme est souvent des pertes de souvenirs (amnésie), se manifestant initialement par des distractions mineures, qui s'accroissent avec la progression de la maladie. Les souvenirs plus anciens sont cependant relativement préservés. L'atteinte neurologique s'étend par la suite aux cortex associatifs frontaux et temporo-pariétaux, se traduisant par des troubles cognitifs plus sévères (confusions, irritabilité, agressivité, troubles de l'humeur et des émotions, des fonctions exécutives et du langage) et la perte de la mémoire à long terme. La destruction des neurones se poursuit jusqu'à la perte des fonctions autonomes et la mort²⁰.

Deux types de lésions du cortex cérébral ont été mises en évidence dans cette maladie :

1) les plaques séniles ; 2) les dégénérescences neurofibrillaires. Leurs causes exactes sont encore inconnues, mais des facteurs génétiques et environnementaux contribueraient à leur apparition et plusieurs facteurs de risques ont été identifiés : certaines anomalies génétiques, des facteurs de risque cardio-vasculaires ou encore l'intoxication par certains métaux lourds ou médicaments.

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente. La maladie affecte principalement les personnes de plus de 60 ans (âge moyen 58 ans) mais 10% d'entre elles ont moins de 50 ans. Il existe également des formes génétiques rares (5%) qui se manifestent plus tôt, avant l'âge de 40 ans.

Sur le plan clinique, elle se manifeste par une bradykinésie, une rigidité, des tremblements de repos qui vont constituer ce qu'on appelle la triade symptomatique ou le syndrome parkinsonien.

C'est une affection neurodégénérative chronique, lentement évolutive, d'origine le plus souvent inconnue. Elle touche une structure de quelques millimètres située à la base du cerveau appelé Substance Noire et qui est composée de neurones dopaminergiques qui disparaissent progressivement. Leur fonction est de fabriquer et libérer la dopamine, un neurotransmetteur indispensable au contrôle des mouvements du corps, en particulier les mouvements automatiques.

Le principal facteur de risque connu est l'âge. Les gènes de susceptibilité dont α -synucléine, riche en leucine répétition kinase 2 (LRRK-2), et la glucocérébrosidase (GBA) ont montré que la prédisposition génétique est un autre facteur de causalité important.

La maladie de Huntington

La maladie de Huntington (parfois appelée **chorée de Huntington**) est une maladie héréditaire et orpheline, qui se traduit par une dégénérescence neurologique provoquant d'importants troubles moteurs et cognitifs, et, dans les formes les plus graves, la perte de l'autonomie et la mort. Plusieurs pistes de traitements sont en cours d'expérimentation.

La maladie se développe chez des personnes âgées en moyenne de 40 à 50 ans. Plus rarement, elle se manifeste sous une forme précoce avec l'apparition de premiers symptômes entre 15 et 25 ans.

On peut classer ces symptômes en trois grandes familles:

- symptômes moteurs (mouvements irrésistibles de type « chorée », troubles de l'équilibre, difficultés de l'appareil phonatoire avec notamment troubles de l'élocution et de la déglutition)
- symptômes cognitifs (troubles de la mémoire, difficultés à organiser les tâches multiples, à manipuler les connaissances acquises, ralentissement du traitement de l'information, dégradation des facultés cognitives aboutissant à un syndrome de démence de type sous-corticale)
- symptômes psychiatriques (très grande variété de troubles possibles : anxiété, dépression, désinhibition, agressivité, agitation...)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), également appelée, dans le monde francophone, **maladie de Charcot**, est une maladie neurodégénérative des motoneurones de

l'adulte. Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive des motoneurones du cortex cérébral avec destruction consécutive du faisceau pyramidal (atteinte du premier motoneurone) et de ceux de la corne antérieure de la moelle épinière avec destruction des unités motrices associées (atteinte du deuxième motoneurone). Elle provoque une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature squelettique des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) et de l'extrémité céphalique.

La cause de la SLA est inconnue. Elle touche les deux sexes et son incidence augmente avec l'âge à partir de 40 ans. Le pic d'incidence se situe entre 55 et 70 ans. Des personnes âgées de plus de 80 ans peuvent être atteintes. Le rapport hommes/femmes est entre 1,3 et 2 (il tend à s'égaliser). Enfin, il faut distinguer la forme sporadique (distribution au hasard dans la population) et la forme familiale. La première forme est observée dans 90 à 95 % des cas. La forme héréditaire correspond à 5 à 10 % des cas, la plupart étant de forme autosomique dominante. Les premiers signes d'une SLA héréditaire surviennent statistiquement plus tôt (46 ans en moyenne) que les formes sporadiques (56 ans en moyenne).

Jusqu'en 2011, plusieurs mécanismes étaient suspectés expliquer l'atteinte spécifique des motoneurones sans qu'aucun n'ait été formellement établi. Plusieurs pistes sont explorées :

- Une dérégulation cellulaire de la gestion du stress oxydatif, comme le montre l'implication des gènes codant la superoxyde dismutase (SOD) dans les formes familiales.
- Un phénomène d'excito-toxicité : soit par excès de glutamate ou d'une molécule apparentée, soit par des mutations modifiant les récepteurs au glutamate.
- Une dérégulation des mécanismes d'apoptose (mort programmée de la cellule).