RÉPARER LE CERVEAU

Les défis de la science

Plus nous en savons sur le cerveau, plus nous sommes fascinés par cette fabuleuse machine biologique qui fait de nous des êtres humains.

Dans le cas des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, on estime que le processus neurodégénératif commence jusqu'à 20 ans avant le premier diagnostic. Il est prévu qu'un enfant sur deux né au début du XXIème siècle souffrira de démence avant l'âge de 80 ans.

Chapitre 1 : Enrayer la dégénérescence du cerveau

Le vieillissement de la population (allongement de l'espérance de vie) s'accompagne de l'essor de maladies neurodégénératives. A l'exception de certains cas particuliers, on ignore encore les causes profondes des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Des progrès majeurs dans la détermination de ces causes seront à coup sûr accomplis au cours de ce siècle.

On découpe généralement la surface des deux hémisphères du cerveau de la façon suivante :

- Lobe frontal (à l'avant). C'est le plus développé de tous. Abrite les mouvements volontaires, la conscience (???) l'attention, la faculté de raisonnement,
- Lobe temporal (vers les tempes). Il traite les informations auditives et visuelles, la compréhension du langage, du stockage de la mémoire à long terme.
- Lobe pariétal (au-dessus des oreilles), Il est crucial pour le langage et l'orientation dans l'espace, reçoit les informations de nos sens.
- Lobe occipital (à l'arrière). Il se consacre presque exclusivement au traitement des informations visuelles.

On distingue au moins 500 régions différentes qui travaillent de concert grâce aux connexions.

A noter que le cerveau ne représente pas plus de 2% du poids du corps mais consomme 20% de son énergie.

La structure interne est caractérisée par deux zones distinctes :

- La zone grise : on y trouve les corps cellulaires des neurones,
- La substance blanche : elle contient les fibres qui relient les corps cellulaires.

Les deux substances contiennent les cellules gliales qui sont de trois types :

- Les astrocytes : ils nourrissent les neurones, Les pieds vasculaires entrent en contact avec les vaisseaux sanguins et font partie de la barrière hémato-encéphalique.
- Les oligodendrocytes, **(ils forment la gaine de myéline recouvrant les axones et favorisent la transmission de l'influx nerveux)**
- La microglie. C'est le système immunitaire du cerveau.

Les axones d'un cerveau humain pourraient représenter une longueur totale de 150 000 kms. A noter que la spécialisation d'un neurone a une contrepartie : la perte de la capacité de se diviser pour se reproduire.

Le vieillissement cérébral et les troubles qui l'accompagnent. Souvent la mort neuronale entraîne une activation des cellules de la microglie qui libèrent des substances pro-inflammatoires ce qui accroît et entretient la perte des cellules. L'une des particularités d'Alzheimer et de Parkinson, c'est qu'elles ne touchent que l'espèce humaine. A ce jour, les chercheurs ont identifié plus de 200 maladies neurodégénératives. Il y a une base génétique mais les facteurs environnementaux influent beaucoup. Autre spécificité de ces maladies : un diagnostic tardif car la plasticité du cerveau vient compenser et masquer et ceci à près de 70% ! La vieillesse est une cause majeure. **Nota de DG : de nombreuses**

preuves scientifiques ont montré que l'alimentation, une activité cognitive diversifiée, l'environnement social, la nouveauté et l'exercice physique sont des éléments qui favorisent la neurogénèse. Cette dernière se déroule essentiellement dans 2 régions du cerveau : le gyrus denté de l'hippocampe et la partie antérieure de la région sous-ventriculaire.

La dopamine est un neuromédiateur essentiel à la santé du cerveau. La transmission potentielle de ces maladies reste mystérieuse : protéine prion ? protéine tau ? Il reste beaucoup à apprendre.

La médecine à l'assaut de la neurodégénérescence. La science du cerveau est à l'avant-garde des sciences du siècle en cours mais les patients souffrant de ces maladies ne peuvent attendre. Les grands projets internationaux se multiplient mais les tissus cérébraux humains sont en quantité forcément limitée alors que les tissus cérébraux animaux n'ont pas toutes les mêmes spécificités.

La neurotoxine la plus connue est le MPTP. C'est sur lui que repose presque tout ce que nous savons sur la maladie de Parkinson.

Au début du siècle, l'essor de la culture de cellules souches a permis aux chercheurs de produire des embryons de neurones. Cela permet d'étudier la mécanique de fonctionnement des neurones. Tous ces efforts devraient nous rapprocher de cet idéal qu'est la préservation d'un cerveau sain.

Chapitre 2 : Alzheimer et Parkinson, le déclin du cerveau

Leur incidence grandissante au sein de populations de plus en plus vieilles en fait une priorité des chercheurs.

L'âge est le principal facteur de risque pour l'apparition de ces maladies. Actuellement 600 millions de personnes de plus de 60 ans atteintes, Elles seront plus de 2 milliards dans 50 ans (21% de la population).

Localisation de la maladie :

- Substance noire pour Parkinson,
- Noyau basal de Meynert, hippocampe et cortex entorhinal pour Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer. Elle provoque la perte progressive d'identité. Cette maladie recouvre 70% des cas de démence et conduit progressivement à la perte d'autonomie avec modification de la personnalité. A partir de 65 ans, l'incidence est multipliée par 2 tous les 5 ans. Elle touche principalement la race blanche et 6% de la population mondiale. Les médicaments sont de plus en plus efficaces pour freiner la progression. De véritables progrès dans le traitement sont apparus à partir de 1960. Il y a une chute d'acétylcholine (neurotransmetteur). Le diagnostic n'est pas toujours facile car le vieillissement provoque aussi un déclin des facultés cérébrales. Des progrès sont réalisés avec les tests de type MMSE. On peut trouver 4 types de lésions :

- Plaques amyloïdes,
- Dépôt intra cellulaire de la protéine tau,
- Dysfonctionnement des neurotransmetteurs acétylcholine et noradrénaline,
- Phénomènes d'inflammations locales. On ignore toujours si l'activation de la microglie est la cause ou la conséquence de l'apparition de plaques amyloïdes.

Les chercheurs ont observé que les mutations du gène de la protéine APP (protéine précurseur de l'amyloïde) entraînaient une hausse de la production de bêta-amyloïde et déclenchaient l'apparition de la maladie. D'autres études font dire à certains chercheurs que le facteur initial est l'accumulation intracellulaire d'enchevêtrements composés de protéines tau. Mais ces deux théories ne sont pas les seules. L'implication de certaines protéines altérées semble trahir l'existence possible de facteurs génétiques.

Même en l'absence de facteurs héréditaires directs, on estime qu'il existe dans la moitié des cas une certaine susceptibilité génétique. Parmi les gènes entraînant une certaine prédisposition à la maladie mieux connue à ce jour est l'APOE-4. Il est tout de même absent chez 35% des malades.

On pense aussi que certains facteurs environnementaux pourraient interférer avec une prédisposition génétique. **Nota DG : voir le dossier spécial du Dr MÉNAT.**

Pour les traitements, on se heurte à un obstacle de taille : notre ignorance de la cause primaire de la maladie d'Alzheimer. En dehors de la sphère pharmacologique, l'accent est mis sur des traitements de rééducation, des soins collatéraux, des habitudes alimentaires. Les traitements actuels ne donnent pas les meilleurs espoirs, mais il y a des approches innovantes (vaccins, neuromodulation cérébrale, médicaments de nouvelle génération, thérapies cellulaires ou géniques...).

La maladie de Parkinson. On associe généralement cette maladie à des tremblements, mais elle se caractérise aussi par d'autres symptômes bien plus graves qui perturbent le mouvement volontaire, comme avaler par exemple. Cette maladie a été découverte en 1817. Elle touche 1% des plus de 60 ans et 4% des plus de 80 ans. Contrairement à Alzheimer, on ne meurt pas de cette maladie. Elle est idiopathique (on n'en connaît pas les causes). Mais les études laissent espérer un avenir favorable.

Ce sont les ganglions de la base du cerveau qui sont touchés (substance noire compacte). D'où un déficit de dopamine qui est synthétisée par cette région du cerveau et envoyée au striatum qui traite l'information. A noter qu'un seul neurone dopaminergique peut former 70 000 synapses ! Mais ces neurones sont sensibles à la dégénérescence. Or, la dopamine est le neurotransmetteur du mouvement.

Les neurones dopaminergiques se caractérisent par leur capacité à augmenter le niveau de synthèse. Il faut perdre jusqu'à 70 % de ces neurones pour que le cerveau ressente les premiers effets. Cela explique que la maladie commence 20 à 25 ans avant les premiers symptômes. Il y a une perte d'expressivité du visage, des difficultés à écrire ou à parler. Il y a également des troubles du sommeil, des baisses de tension artérielle, d'incontinence urinaire, de constipation. Certains troubles peuvent être dus aux effets secondaires du traitement.

Les dégâts causés par la maladie de Parkinson ne se limitent pas aux neurones dopaminergiques : l'activation des cellules microgliales déclenche un processus inflammatoire qui contribue à son tour à la mort des neurones dopaminergiques.

La maladie de Parkinson n'est pas héréditaire dans plus de 99% des cas. Des mutations de divers gènes sont liées au fonctionnement des organites cellulaires comme les mitochondries (approvisionnement de l'énergie) et les lysosomes (traitement des déchets cellulaires). Mais le lien reste flou. Actuellement, on a tendance à considérer que les causes de Parkinson sont dues à une certaine susceptibilité génétique pouvant être influencée par divers facteurs environnementaux (exemple : diabète de type II).

Les traitements sont plus nombreux que pour la maladie d'Alzheimer, notamment en utilisant des molécules constituant un précurseur de la dopamine (LÉVODOPA). Ce dernier médicament perd toutefois de son efficacité au bout de 4 à 5 ans. D'autres médicaments visent à améliorer la disponibilité de la dopamine et certains autres sur d'autres structures du cerveau (antidépresseurs, anxiolytiques...). Existe aussi la stimulation cérébrale profonde qui est une technique neurochirurgicale utilisée sous anesthésie et mise au point en 1985. Les résultats sont bons sur les symptômes mais n'empêchent pas la progression de la maladie.

Indiscutablement, les décennies à venir s'annoncent des plus prometteuses.

Chapitre 3 : Maladies neurodégénératives moins courantes

Alzheimer et Parkinson sont les maladies qui retiennent l'attention du grand public mais il s'agit de 2 maladies parmi les 200 maladies neurodégénératives. On peut citer la démence à corps de LEWY, la sclérose en plaques.

La démence à corps de LEWY. Parfois difficile de savoir s'il s'agit d'une maladie à part entière ou d'un stade avancé de la maladie de Parkinson. Là encore, la vieillesse est le principal facteur de risque. Elle semble toucher les hommes légèrement plus que les femmes. La durée de la maladie entre le diagnostic et la mort va de 2 à 20 ans pour une moyenne comprise entre 5 et 8 ans. Il s'agit d'une mort cellulaire

due à la présence d'amas d'alpha-synucléine. Outre le cortex cérébral, c'est le système limbique qui est touché. Donc, des symptômes très variés qui compliquent le diagnostic : hallucinations, troubles du comportement, difficulté à effectuer des tâches motrices complexes. Là aussi, on ignore les causes. S'il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire, on note les mêmes corrélations que pour la maladie de Parkinson.

L'atrophie multi systématisée. Maladie très rare (4,6 cas pour 100 000 personnes). Le système nerveux périphérique est touché avec des conséquences sur la fréquence cardiaque et l'incontinence urinaire, ces deux symptômes s'ajoutant à ceux de Parkinson. La progression de la maladie est très rapide.

La maladie de Huntington. Maladie rare mais dont les effets sont graves. Elle survient généralement de la troisième à la cinquième décennie. Durée de vie à partir du diagnostic : 15 à 20 ans. On constate de graves troubles moteur, Le poids global du cerveau peut diminuer de 200 g. Une caractéristique : maladie très héréditaire. Symptômes très divers : tics, spasmes musculaires, perte de coordination motrice, amnésie, apathie, trouble de l'humeur. Les médicaments peuvent compenser certains désagréments. Malheureusement, les tendances suicidaires sont relativement fréquentes.

La sclérose en plaques. Environ deux millions de personnes dans le monde sont touchées par cette maladie qui se caractérise par une détérioration de la gaine de myéline. Son incidence grandit à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. Elle touche deux fois plus les femmes que les hommes. L'espérance de vie est inférieure de 7 ans à la moyenne. La progression se fait par vagues. Sa découverte date de 1868. Il y a des cas de rémissions spontanées. Il n'existe aucun tests ni examens qui permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic. On ignore l'origine. Il y aurait association de prédispositions génétiques et de facteurs environnementaux. Il s'agirait d'un virus modifiant le système immunitaire. Le tabac et le stress peuvent contribuer à l'apparition de la maladie. Les progrès de la recherche depuis 1990 ont permis la mise au point de traitements thérapeutiques mais qui ont souvent des effets secondaires graves.

La sclérose latérale amyotrophique. C'était la maladie de Stephan Hawking. C'est la mort des neurones moteurs qui entraîne une paralysie progressive. 50% des patients meurent dans les trois ans suivant l'apparition des symptômes. 2 à 3 cas pour 100 000 personnes dans les pays occidentaux. On ignore la cause en constatant que les hommes sont plus touchés que les femmes. Les diplômés sont plus touchés d'où le qualificatif de maladie des « cols blancs ». Elle a été découverte en 1874 par le neurologue français CHARCOT. C'est une maladie du cerveau ET de la moëlle épinière. Seuls 5 à 10% des cas sont d'origine génétique. On constate un excès de calcium dans les cellules. Autre constat : la vitamine E retarde l'apparition et la progression de la maladie.

La lutte contre les maladies neurodégénératives est loin d'être terminée. Les outils traditionnels de la médecine se sont révélés insuffisants pour endiguer ces maladies dévastatrices. La thérapie génique est une voie d'espoir.

Chapitre 4 : Combattre les maladies neurodégénératives

Les dernières avancées et les progrès attendus invitent à l'optimisme. Le lévodopa est cependant un médicament permettant de traiter les symptômes de la maladie de Parkinson.

Les stratégies fondées sur les avancées de l'ingénierie moléculaire, cellules souches et de la thérapie génique sont parmi les plus novatrices. Il faudra encore du temps mais les progrès sont certains. Cependant, le médicament idéal est celui qui attaque les causes de la maladie.

Les chercheurs ont constaté que, dans la forme tridimensionnelles de la protéine nocive, une partie normalement repliée vers l'intérieur ressort à l'extérieur et c'est cette partie exposée qui fait que des protéines TAU s'accumulent jusqu'à former les agrégats qui déclenchent la mort des neurones. La découverte de ce mécanisme s'annonce prometteuse. L'approbation de nouveaux médicaments est une procédure coûteuse et longue. Des données expérimentales suggèrent que l'administration précoce de MÉMANTINE pourrait entraver la neurodégénérescence responsable de l'apparition progressive d'Alzheimer. Par ailleurs, il est possible de trouver des bénéfices dans la lutte contre les maladies neurodégénératives avec des médicaments utilisés pour traiter d'autres maladies. On parle

alors de repositionnement. Les essais incitent à l'optimisme quant aux traitements de la sclérose en plaques, une maladie que nous pourrions maîtriser d'ici 10 à 15 ans, voire guérir totalement d'ici une vingtaine d'années.

De nombreux exemples prouvent que nous sommes loin d'avoir fait le tour des possibilités de traitements médicamenteux des maladies neurodégénératives.

Les innovations en matière de chirurgie. Comme vu précédemment, la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) est devenue une réalité médicale pour traiter Parkinson. Des essais sont en cours pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, de maladies psychiatriques (troubles bipolaires et dépressions sévères). Mais, l'inventeur de la SCP, Alim Louis BERNABID, a lui-même affirmé que la SCP devra être remplacée par de meilleures options thérapeutiques. Un nouveau procédé : les ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique (MRgFUS). Ce procédé provoque une lésion thermique maîtrisée (60°) avec un bénéfice comparable à celui obtenu avec la SCP mais sans les risques chirurgicaux (pas d'incision). Autre effet de ce procédé sur la barrière hémato-encéphalique facilitant l'accès au cerveau de certains médicaments. C'est une première révolution mais les espoirs reposent aujourd'hui sur d'autres types de technologies qui pourraient agir encore plus finement et plus précisément avec des agents capables de se servir du système immunitaire.

Les vaccins contre les maladies neurodégénératives. Le but est d'anticiper une réaction immune contre des agents invasifs extérieurs. Mais le coût élevé de ces thérapies empêcherait une vaccination à grande échelle. L'essai clinique a dû être stoppé à la suite du développement chez 6% des patients d'une méningo-encéphalite mortelle. L'immunisation passive avec administration directe d'anticorps contre les protéines toxiques est une autre option envisagée. Qu'il s'agisse d'Alzheimer, de Parkinson ou de la sclérose en plaques, de nombreux essais sont en cours. Les possibilités offertes par l'immunothérapie pourraient se développer dans les années à venir.

Des cellules souches pour régénérer le cerveau. C'est une autre option qui pourrait rendre de grands services. La question est de savoir s'il est possible de remplacer les neurones perdus en reprogrammant des cellules de la peau du patient. Les expériences réalisées sont encourageantes.

Thérapie génique, chirurgie moléculaire. Cette thérapie consiste à remplacer des gènes défectueux par des gènes corrects. Nous avons vu que pour les maladies neurodégénératives qu'il était rare d'attribuer ces maladies à des gènes particuliers. Donc, il s'agirait plutôt d'introduire un gène supplémentaire à effet thérapeutique. Les résultats expérimentaux sont intéressants mais sont effectués pour l'instant sur des animaux.

La neurodégénérescence sous un éclairage nouveau. La découverte vient d'une altération des lysosomes (chargés de l'élimination des déchets cellulaires). Un traitement dopant l'activité de l'enzyme glucocérébrosidase permettrait de dissoudre les agrégats. Des essais cliniques sont en cours. Pour la première fois, enrayer la progression de la mort neuronale semble à portée de main. Les progrès accomplis ces 5 dernières années surpassent ceux réalisés dans le ¼ de siècle précédent. Cela dit, on ne comprend pas encore le mécanisme exact.