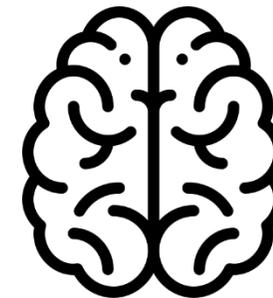


# EXPLORER LE CERVEAU POUR MIEUX LE SOIGNER : FOCUS SUR LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



Dès sa création, le CEA s'intéresse aux sciences du vivant. François Morel, premier biologiste du CEA est recruté en 1948. La section biologie est créée en 1953. Les recherches liées aux agents infectieux et à l'imagerie médicale du cerveau se développent dès les années 1990, ainsi que l'étude des mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives : Alzheimer, Parkinson, Huntington, etc. Cette exposition présente les travaux, les plateformes technologiques et les nouvelles stratégies thérapeutiques développés dans ces domaines par nos chercheurs, ingénieurs et techniciens.

# Les maladies neurodégénératives

*Les maladies neurodégénératives sont des maladies chroniques invalidantes. Elles touchent plus d'un million de Français, ce qui constitue un enjeu fondamental de santé publique.*

**Le nombre de cas augmente en lien direct avec le vieillissement de la population.**

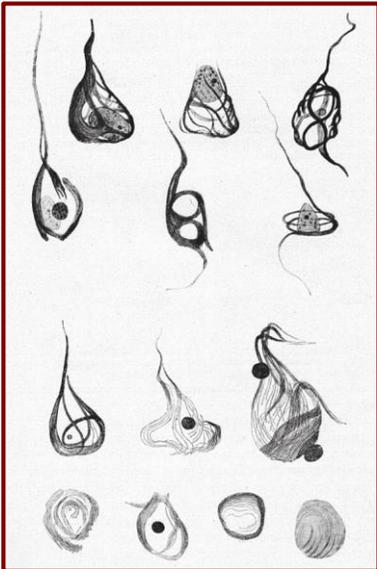
Elles sont en général diagnostiquées tardivement.

Il peut s'écouler plusieurs années entre leur déclenchement et l'apparition de signes cliniques significatifs.

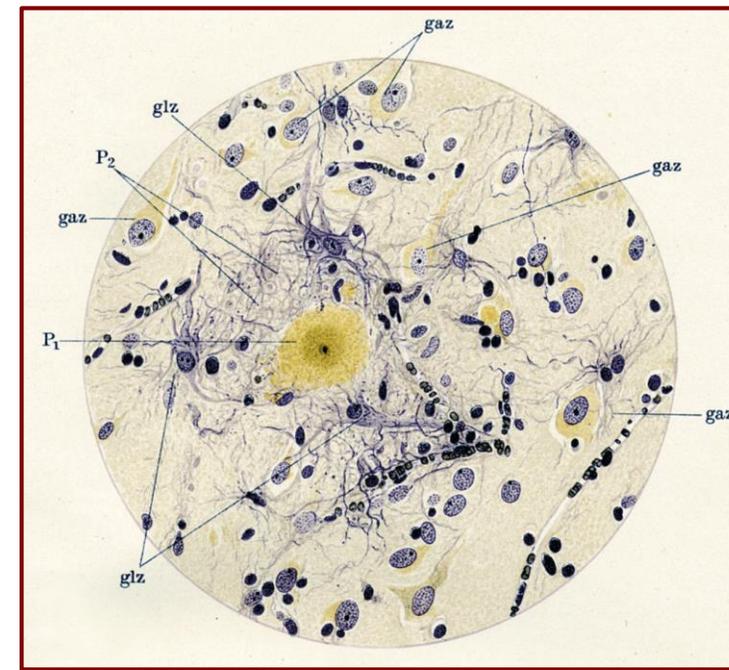
Ce sont des **pathologies évolutives**. Elles affectent le **cerveau**, la moelle épinière, voire tout le système nerveux.

Elles se caractérisent par des **lésions** consécutives à des mécanismes de dégénérescence encore inconnus.

Elles entraînent **la mort des cellules nerveuses**.



*Coupes histologiques représentant les neurofibrilles de Tau à différents stades de formation. A. Alzheimer. 1911*



*Dégénérescences neuro-fibrillaires et plaques amyloïdes.  
Dessin : Alois Alzheimer, neuropathologiste et découvreur de la maladie qui porte son nom. 1911*

*Zeitschrift fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1911; 4:356-385.*

**Ces maladies se manifestent par :**

- **Des troubles cognitifs** aboutissant à la démence (affaiblissement des fonctions intellectuelles) : maladie d'Alzheimer, démence à corps de Lewy, démence Fronto-Temporale ;
- **Des problèmes moteurs** : maladie de Parkinson, Sclérose Amyotrophique Latérale ;
- **Une association des deux types de troubles** : maladie de Creutzfeldt-Jakob, maladie de Huntington.

**Elles présentent des similitudes :**

- **Une accumulation de protéines** spécifiques, **mal repliées et toxiques** pour le tissu cérébral ;
- Une propagation dans le cerveau, de proche en proche, **d'agrégats de protéines toxiques**.

**On estime actuellement que les maladies neurodégénératives se développent selon un mécanisme commun qui ressemble à celui des maladies « à prion » telle que la maladie de Creutzfeldt-Jakob.**

# La maladie d'Alzheimer



## Données clés

- Dans le monde : **35 millions** de malades
- **En France** :
  - **900 000 malades\*** ;
  - **4<sup>ème</sup> cause de mortalité** ;
  - 225 000 cas diagnostiqués par an\*\* ;
  - 1 malade sur 2 ignore qu'il est atteint.
- **Aucun traitement** préventif ni curatif.
- Seuls 2 % des cas sont héréditaires\*.
- Risque de développer la maladie dès 65 ans.



## Les symptômes

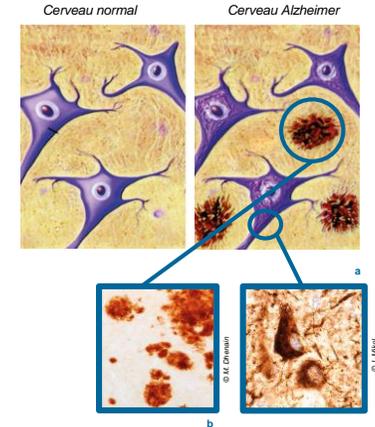
- **Perte de la mémoire** immédiate et à long terme (sauf pour la mémoire émotionnelle) ;
- **Problèmes d'orientation** (temps, espace) ;
- Troubles du langage : perte progressive de la communication et de la compréhension ;
- **Perte de la reconnaissance (agnosie)** : incapacité d'identifier son environnement, ses proches, etc ;
- **Troubles de l'humeur, du comportement, du raisonnement.**



## La signature pathologique

Deux types de lésions :

- **Les dégénérescences neuro-fibrillaires (a)** sont des filaments constitués d'une forme anormale de la protéine Tau, dans les neurones ;
- **Les plaques amyloïdes (b)** ou plaques séniles sont des agrégats formés par le peptide bêta ( $\beta$ )-amyloïde, que l'on trouve entre les neurones, au niveau des vaisseaux sanguins.



## Le diagnostic

Il repose sur :

- **Des tests neuropsychologiques** pour un dépistage associé aux fonctions cognitives et perceptives ;
- **Des tests psychométriques** pour évaluer les différents champs de la mémoire ;
- **Des imageries du cerveau par résonance nucléaire magnétique (IRM)** pour observer une atrophie de l'hippocampe et du cortex ;
- **De la tomographie par émission de positons (TEP)** pour étudier le métabolisme du glucose (une baisse est associée à une diminution du métabolisme neuronal) et les lésions cérébrales ;
- **Des ponctions lombaires** pour rechercher des marqueurs circulants.



Cerveau sain



Cerveau malade (atrophie corticale)



(a) Stade précoce



(b) Stade modéré



(c) Stade sévère

Ces trois schémas montrent l'évolution de la maladie : les neurones localisés dans l'hippocampe, siège de la mémoire, sont atteints en premier par les lésions (a) qui se propagent progressivement dans presque tout le cortex (b, c).

# La maladie de Parkinson



## Données clés

Dans le monde : **6 millions** de malades.

- En France :
  - o **200 000 malades** ;
  - o 25 000 nouveaux cas diagnostiqués par an\* ;
  - o **2<sup>ème</sup> maladie neurodégénérative** la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer ;
  - o **5%** des cas sont d'origine génétique ;
  - o 58 ans : âge moyen du diagnostic.
- Les **symptômes moteurs** sont **atténués** par **compensation du déficit en dopamine** ou par **stimulation cérébrale profonde**.



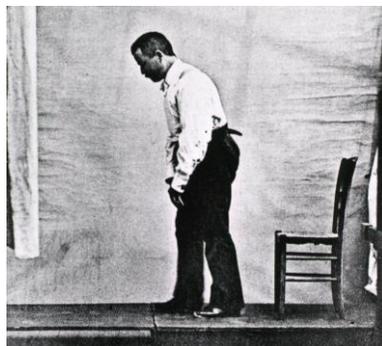
## Les symptômes

### Des symptômes moteurs :

- **Akinésie** : lenteur dans la mise en oeuvre des mouvements ;
- **Hypertonie** : rigidité se traduisant par une tension des muscles ;
- **Tremblements** : surtout au repos, ils affectent mains et pieds.

### Des symptômes non moteurs :

- Constipation, perte d'odorat, troubles cognitifs et de l'équilibre, douleurs, problèmes de sommeil, dépression...



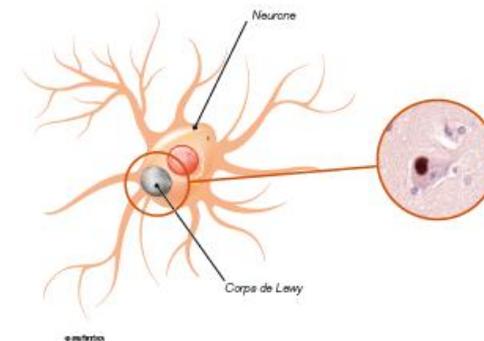
*Photo illustrant une des attitudes typiques de patients atteints de la maladie de Parkinson : marche corps fléchi en avant (Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1892, vol. 5.)*



## La signature pathologique

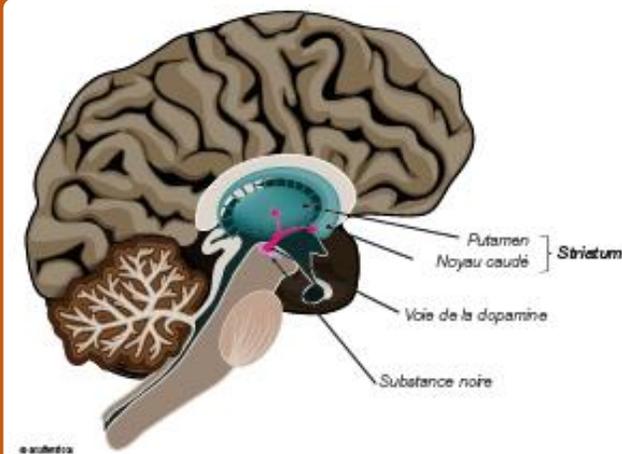
Les **corps de Lewy** constituent des lésions caractéristiques retrouvées chez les patients atteints par la maladie de Parkinson.

Ces lésions sont des amas insolubles constitués principalement de la protéine alpha ( $\alpha$ )-synucléine. Elles se trouvent dans la substance noire et dans le tronc cérébral.



## Le diagnostic

- Présence d'au moins **deux des trois symptômes moteurs** caractéristiques de la maladie ;
- **Asymétrie** des symptômes : manifestation d'un seul côté du corps ;
- Réponse pharmacologique à la L-Dopa (précurseur de la dopamine) ;
- L'examen par imagerie médicale n'est pas systématique. Il permet d'exclure d'autres pathologies.



Les neurones produisant la dopamine, localisés dans la substance noire, dégèrent progressivement. La disparition de ces cellules s'accompagne de perturbations des réseaux de neurones dans des zones du cerveau liées au contrôle de la motricité.

# La maladie de Huntington



## Données clés

- **En France :**
  - o **7 000 malades\*** ;
  - o **Maladie génétique rare et héréditaire** ;
  - o **12 000 personnes** portent le gène responsable de la maladie ;
  - o Se manifeste le plus **souvent entre 30 et 50 ans\*** ;
  - o **Moins de 10%** des cas débutent **avant 20 ans** (formes juvéniles de la maladie) ;
  - o Connue également sous le nom de **Chorée de Huntington**.

- **Aucun traitement curatif.** Des thérapies symptomatiques visent à réduire l'intensité de la pathologie, telles la kinésithérapie et la psychothérapie.



## Les symptômes

- **Des symptômes moteurs :**
  - o Chorée : mouvements brusques et involontaires qui s'étendent à tous les muscles ;
  - o Postures anormales, rigidité musculaire, mouvements lents.
- **Des troubles psychiatriques et du comportement :** dépression, anxiété, apathie, irritabilité, état psychotique.
- **Des symptômes cognitifs :** troubles du langage et de la compréhension, du raisonnement, déficit de la mémoire, détérioration intellectuelle sévère, démence.

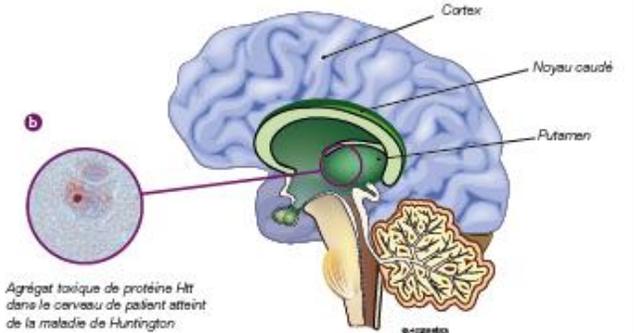
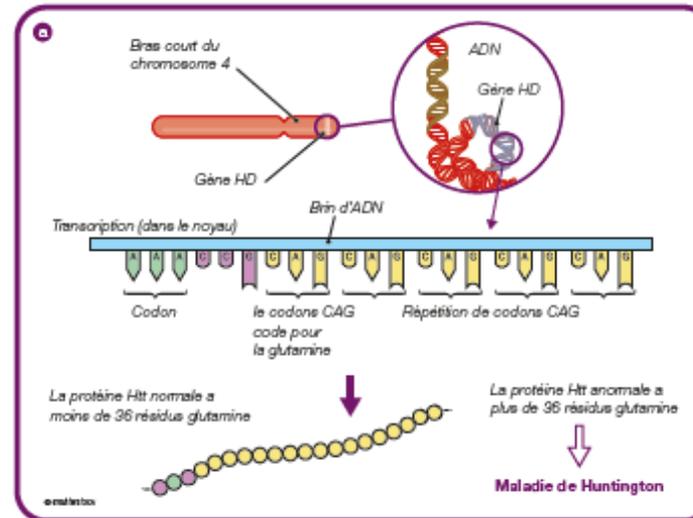


## La signature pathologique

La maladie est provoquée par **une mutation du gène codant une protéine appelée la huntingtine (Htt)**. La mutation correspond à une augmentation du nombre de répétitions d'un triplet de nucléotides (CAG) à l'extrémité du gène.

Plus l'extension est importante, plus l'apparition de la maladie est précoce.

En situation normale, on compte 35 copies de ce triplet. Dans les formes juvéniles de la maladie, le nombre de répétitions dépasse souvent 55 et peut atteindre plus de 100 (a).



Cette mutation donne lieu à une forme altérée et toxique de la protéine Htt qui entraîne la mort de neurones dans certaines zones du cerveau (striatum) (b).



## Le diagnostic

Il repose sur :

- **Des symptômes moteurs, cognitifs et du comportement ;**
- **L'étude d'antécédents médicaux et familiaux.**

L'imagerie cérébrale permet d'éliminer d'autres affections neurologiques et de montrer une diminution de la taille (atrophie) de la tête des noyaux caudés.

Un test génétique permet de confirmer le diagnostic.

*Un diagnostic génétique peut être réalisé chez des personnes volontaires appartenant à une famille touchée mais ne présentant pas de symptômes.*

# La maladie de Creutzfeldt-Jakob



## Données clés

- Maladie rare appartenant à la famille des Encéphalopathies Subaiguës Spongiformes Transmissibles (ESST).
- Elle existe sous différentes formes :
  - **Sporadique (aléatoire)**
    - o En France 100 cas diagnostiqués par an – Évolution rapide (6 mois) – Touche les personnes de plus de 65 ans ;
  - **Héréditaire (génétique)**
    - o En France 8 à 10 cas par an – Évolution variable en fonction de la mutation génétique ;
  - **Acquises**
    - o **La forme iatrogène** (suite à un accident survenu lors d'une procédure chirurgicale, à une transfusion sanguine)
    - o Durée d'incubation de la maladie entre 10 et 15 ans ;
    - o **La variante de la maladie (vMCJ)** liée à une ingestion alimentaire (maladie de la « vache folle »).
- **Aucun traitement curatif.**

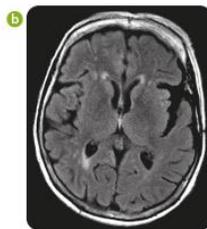
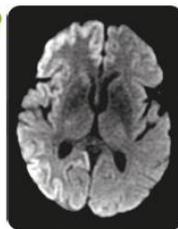


## Les symptômes

La maladie débute souvent par des troubles non spécifiques de type insomnie ou anxiété et s'oriente vers un syndrome démentiel.

Puis s'installent :

- Des troubles de la mémoire, de l'orientation et du langage ;
- Des myoclonies (secousses musculaires brèves) ;
- Une ataxie cérébelleuse (instabilité en station debout immobile et pendant la marche) ;
- Des troubles psychiatriques.

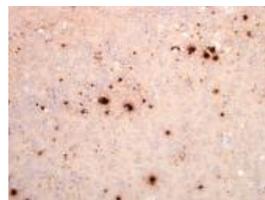


IRM de cerveau atteint par la MCJ (a) comparé à un cerveau normal (b)



## La signature pathologique

- **Une spongiose** (vacuoles dans la substance grise du cerveau) ;
- **Une gliose** très importante (augmentation de cellules gliales formant le tissu de soutien dans le cerveau) accompagnée d'une activation microgliale (activation inflammatoire) ;
- **Une mort neuronale** ;
- **La présence d'agrégats de tailles variables** de la protéine du prion sous sa forme toxique (**PrP<sup>sc</sup>** ou **PrP<sup>Res</sup>**). Ces agrégats se propagent au niveau du système nerveux central (cerveau et moelle épinière).



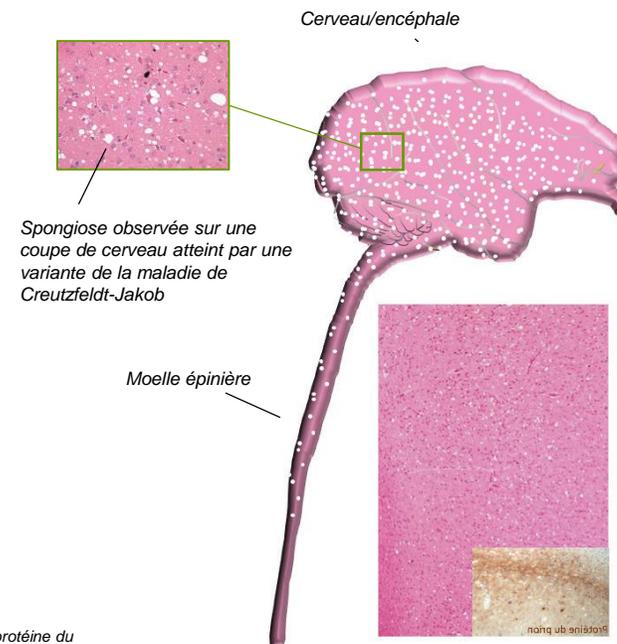
Dans les neurones du cerveau malade, la protéine du prion devient pathogène en changeant sa structure tridimensionnelle : elle se replie sur elle-même, devient insoluble et résiste à la dégradation. On l'appelle alors protéine prion "scrapie" (PrP<sup>sc</sup> ou PrP<sup>Res</sup>). On observe sur cette coupe de cerveau atteint par la MCJ des dépôts de PrPres colorés en marron.



## Le diagnostic

Il est possible de l'approfondir par les examens suivants :

- **L'électroencéphalogramme afin d'analyser l'activité cérébrale** ;
  - **L'IRM** afin de visualiser certaines régions cérébrales et de mettre des anomalies en évidence ;
  - **La ponction lombaire sert à s'assurer de l'absence d'inflammation du liquide céphalorachidien et à détecter la présence de la protéine 14-3-3** que les neurones libèrent lorsqu'ils meurent.
- Le diagnostic ne peut être confirmé avec certitude qu'après examen du tissu cérébral post-mortem.**



Spongiose observée sur une coupe de cerveau atteint par une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Moelle épinière

© E. Comoy/CEA