



Maladies neurologiques dégénératives et traumatiques : mieux connaître pour mieux prendre en charge



Jeudi 14 décembre 2017, Paris

- *Le concept de neurodégénérescence :
concept clinique, pathologique, biologique ?*
Pr Vincent MEININGER, Neurologue et
Président du Réseau SLA Ile-de-France

Que définit le terme de maladie neurodégénérative?

- Aux 18 et 19 èmes siècles: définissent des individus exclus du tissu social pour maladie ou par hérédité (atavisme). Par extension, Bichat définit un tissu pathologique (inflammation, dégénérescence)
- Avec la méthode anatomo clinique (Charcot), le concept s'attache aux pathologies neurologiques avec une atteinte cellulaire (neurone) ou fasciculaire (axone)
- Avec A.Alzheimer apparaît le concept de dégénérescence fibrillaire (matière amorphe dans le corps cellulaire)
- Avec Gowers, la dégénérescence s'associe progressivement à l'âge

Finalemment

- Le concept de dégénérescence est ensuite utilisé surtout en neurologie pour définir des affections
 - caractérisées par une atteinte neuronale systématisées
 - Liées à l'âge
 - Chroniques et progressives
 - « Incurables »
 - En général non traitable
- Génétiques ou idiopathiques

Le concept

- Définit d'abord les maladies du neurone caractérisées par des agrégats intracellulaire et une mort neuronale progressive (neurodégénérescence)
- Puis plus globalement les maladies du neurone caractérisées par une atteinte du corps cellulaire et/ou de l'axone avec une inflammation incluant la SEP
- Et pour certains toute affection neurologique avec une souffrance cellulaire: trauma crânien, accident vasculaire
- Car toutes les affections du SN se caractérisent par une souffrance neuronale avec en commun
 - L'évolutivité progressive de l'atteinte clinique et histologique
 - Des mécanismes physiopathologiques communs
 - Une atteinte de réseaux neuronaux identifiables radiologiquement
 - Un mécanisme commun de propagation du processus pathologique

Cliniquement quels points communs?

- Une hétérogénéité de la présentation clinique et de l'évolution: soulevant la question de la diversité des causes déclenchantes
- La survenue tardive dans la vie même dans les formes génétiques (délai entre cause et expression clinique)
- Une atteinte plus diffuse que décrite initialement évoquant une atteinte de plusieurs systèmes fonctionnels
- Une atteinte progressive des fonctions motrices, mais aussi cognitives, sensitives et sensorielles et végétatives.

Mais aussi

- Une nette augmentation de fréquence:
 - Pour l'Alzheimer: sa fréquence double tous les 5 ans après 65 ans et elle touche plus de 50% de la population au-delà de 85 ans
 - Pour le Parkinson: la prévalence est de 2,5 pour 1000 habitants. Elle devrait doubler d'ici 2030
 - Pour la SLA: deux nouveaux cas par jour en France avec une augmentation d'environ 10% en 20 ans
- Un rajeunissement progressif
- Plusieurs millions de patients atteints dans le monde
- En France en 2014: 540000 ALD pour MND vs. 410000 en 2008: soit 31% d'augmentation

Quel phénotype?

- Toutes ces affections sont caractérisées par la diversité du phénotype clinique
- Avec l'émergence d'une autre notion, celle du phénotype chimique (neurotransmetteur) pour expliquer les symptômes
- Puis la notion de phénotype protéique pour désigner quelles protéines sont impliquées
- Et enfin la notion de phénotype mécanistique

Phénotype chimique

Pour le PARKINSON

Phénotype neurochimique

hallucinations : dysfonctionnement cholinergique

dépression parkinsonienne : dysfonctionnement sérotoninergique

démences parkinsoniennes : dysfonctionnement cholinergique

Fin du dopaminocentrisme

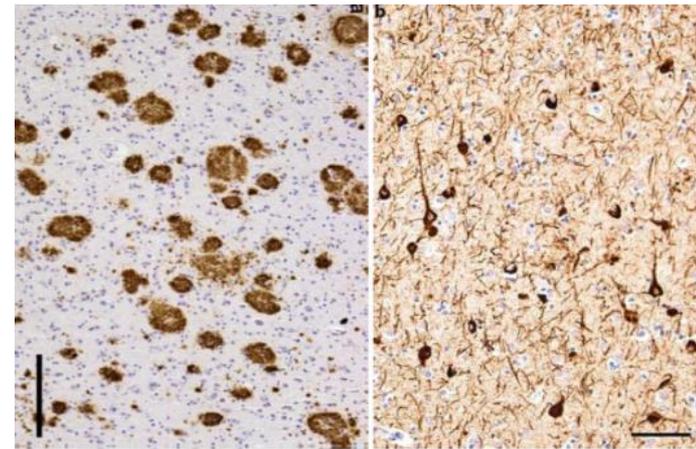
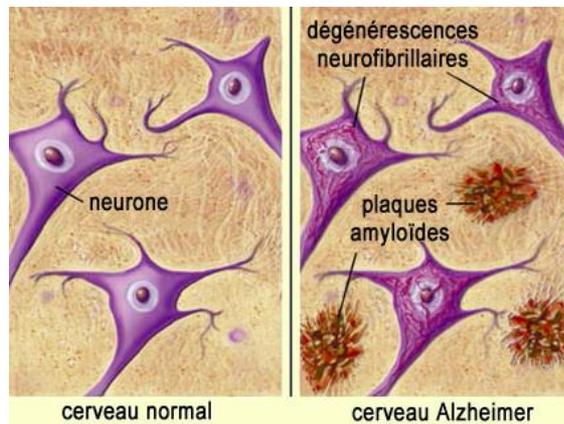
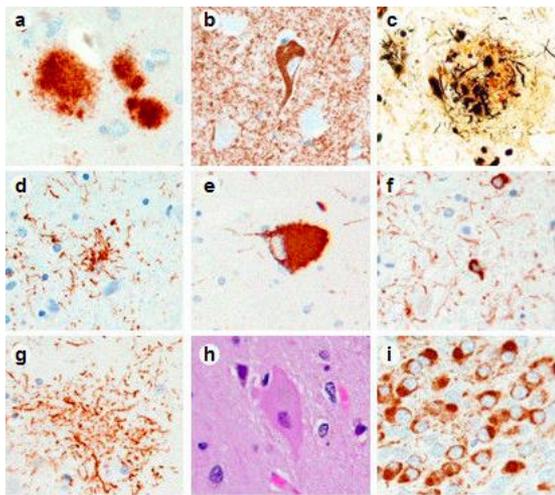
- Perte motoneuronale:
glutamate, GABA
- Spasticité, dépression:
sérotonine

Pour la SLA

EN FAIT HETEROGENEITE CHIMIQUE

Phenotype protéique

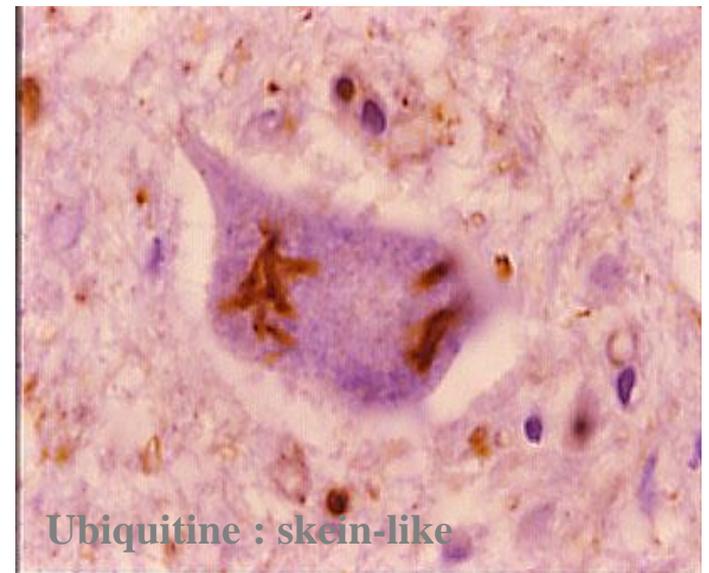
- En dehors de la mort cellulaire qui survient par trois mécanismes possibles
 - Autophagie
 - Apoptose
 - Nécrose
- Ce sont toutes des affections caractérisées par des dépôts intracellulaire (sauf SEP). Le type de protéines impliquées dans ces dépôts variant selon les pathologies: phénotype protéique



Plaques corticales colorées avec le β -amyloïde, à gauche: dégénérescence

Protéine TAU: tauopathies
Intracellulaire

Protéine beta amyloïde
Extracellulaire



Ubiquitine : skein-like

Ubiquitine: intracellulaire

Les grands profils protéiques

90% des maladies neurodégénératives sont caractérisées par la présence de trois protéines :

Tau

FTD
PSP
CBD

AD

Alpha synucléine

PD
LBD
MSA

AD

Béta amyloïde

AD

Mais il existe de nombreuses autres protéines normales ou anormales

Huntingtine

Ubiquitine

Frataxine

TDP-43

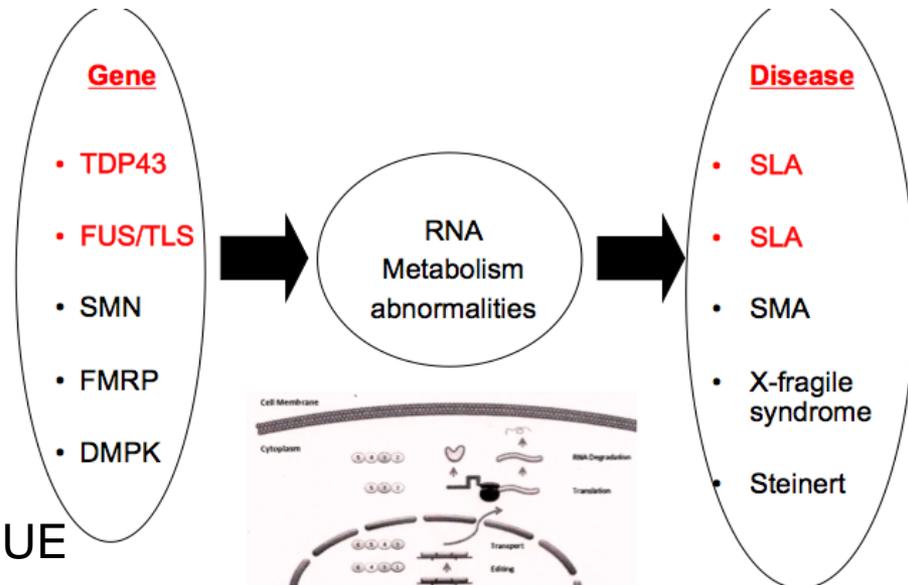
Trauma crânien/post stroke

Trauma crânien

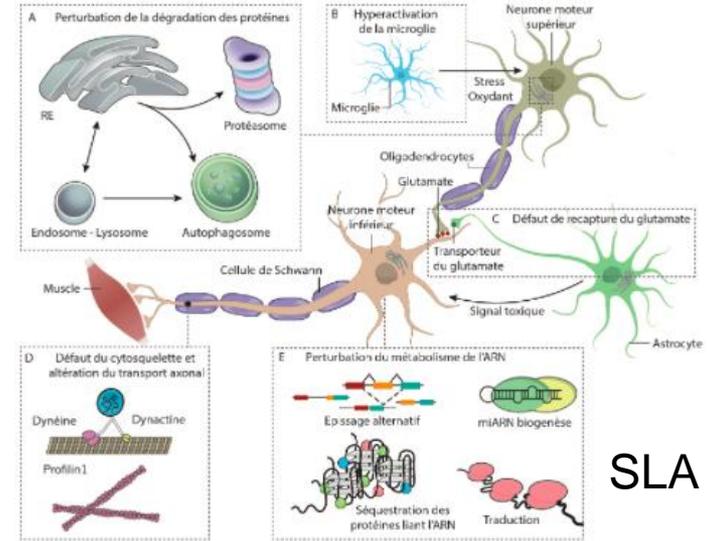
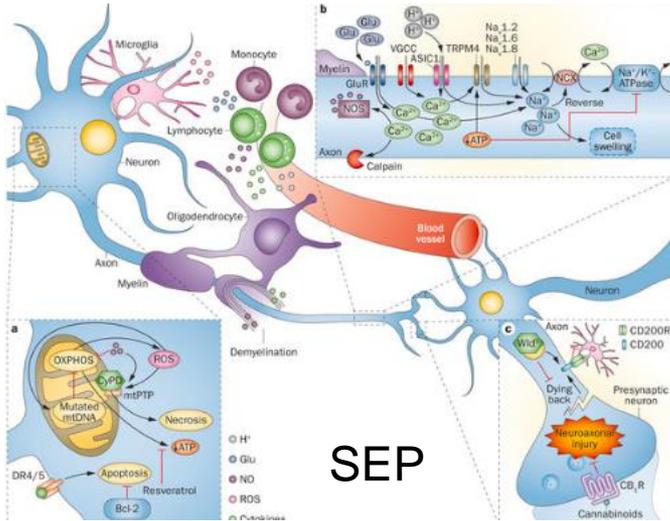
UNE maladie MAIS PLUSIEURS protéines



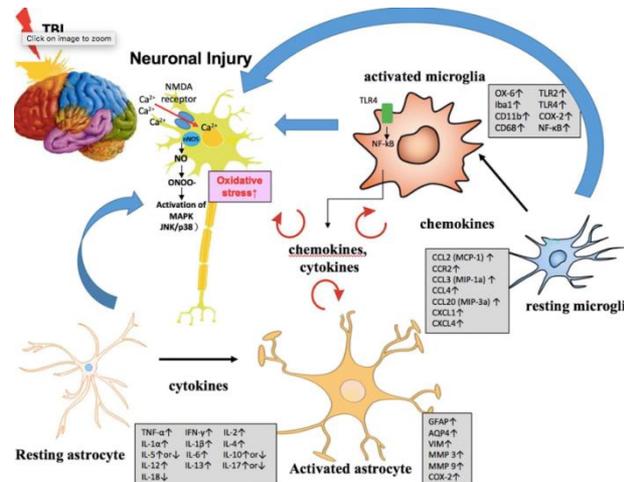
Le passage au PHENOTYPE MECANISTIQUE



Quels mécanismes conduisent à la mort cellulaire?

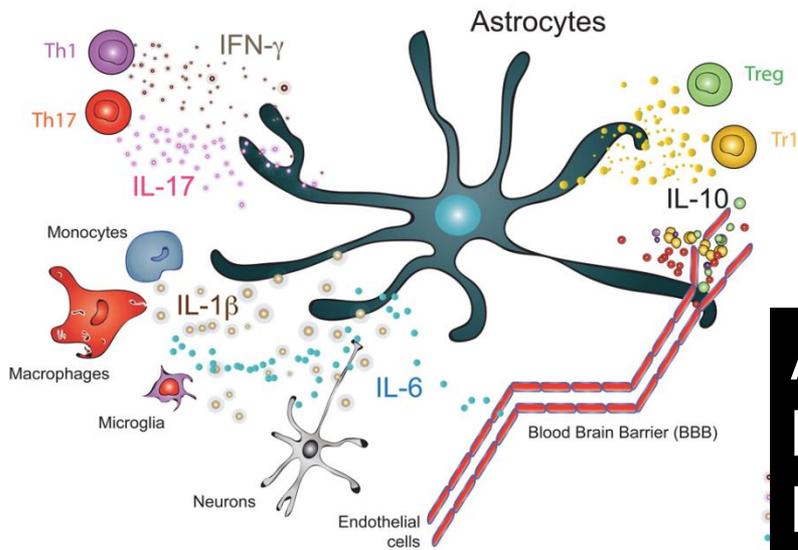


INFLAMMATION
STRESS OXYDATIF
MITOCHONDRIES



Et aussi traumatisme cranien

Inflammation et MND



Astrocytes
Mastocytes
Microcytes
Lymphocyte

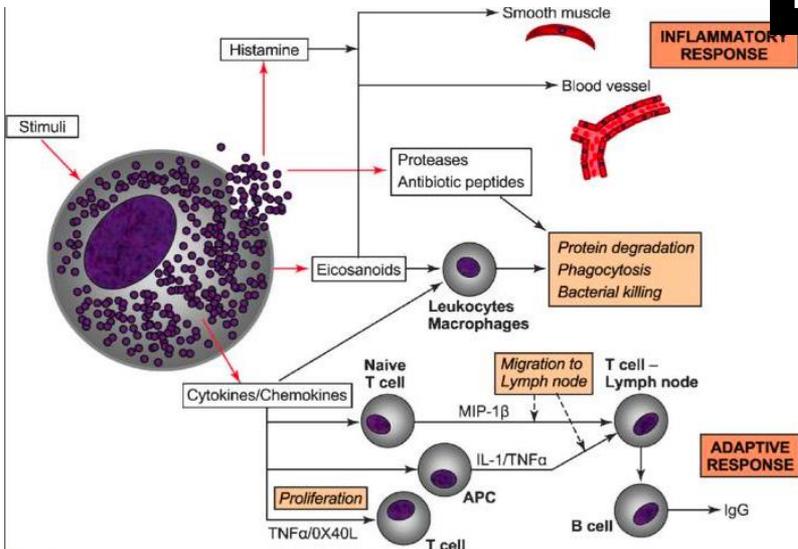
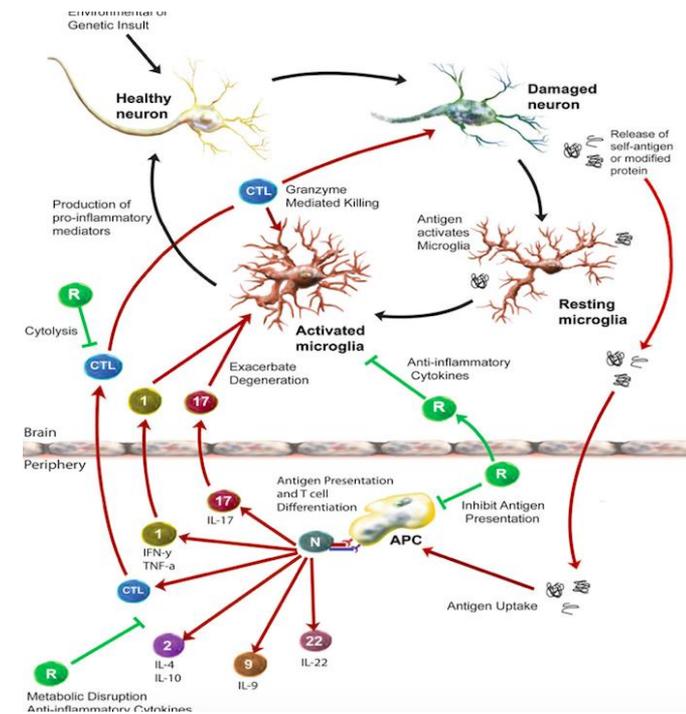


Figure 4
Mast cell-mediated pathways that lead to innate and adaptive immune responses to pathogenic stimulants. The stimuli could be IgE- or IgG-directed antigens, complement components, TLR ligands, alone or in combination. The innate immune responses include...

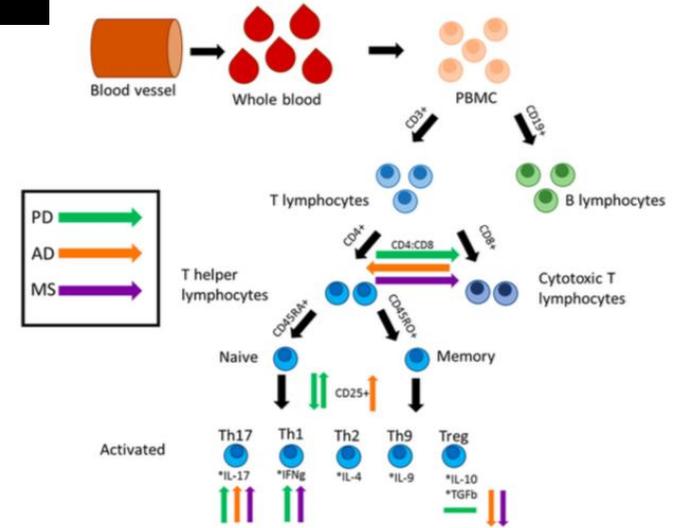
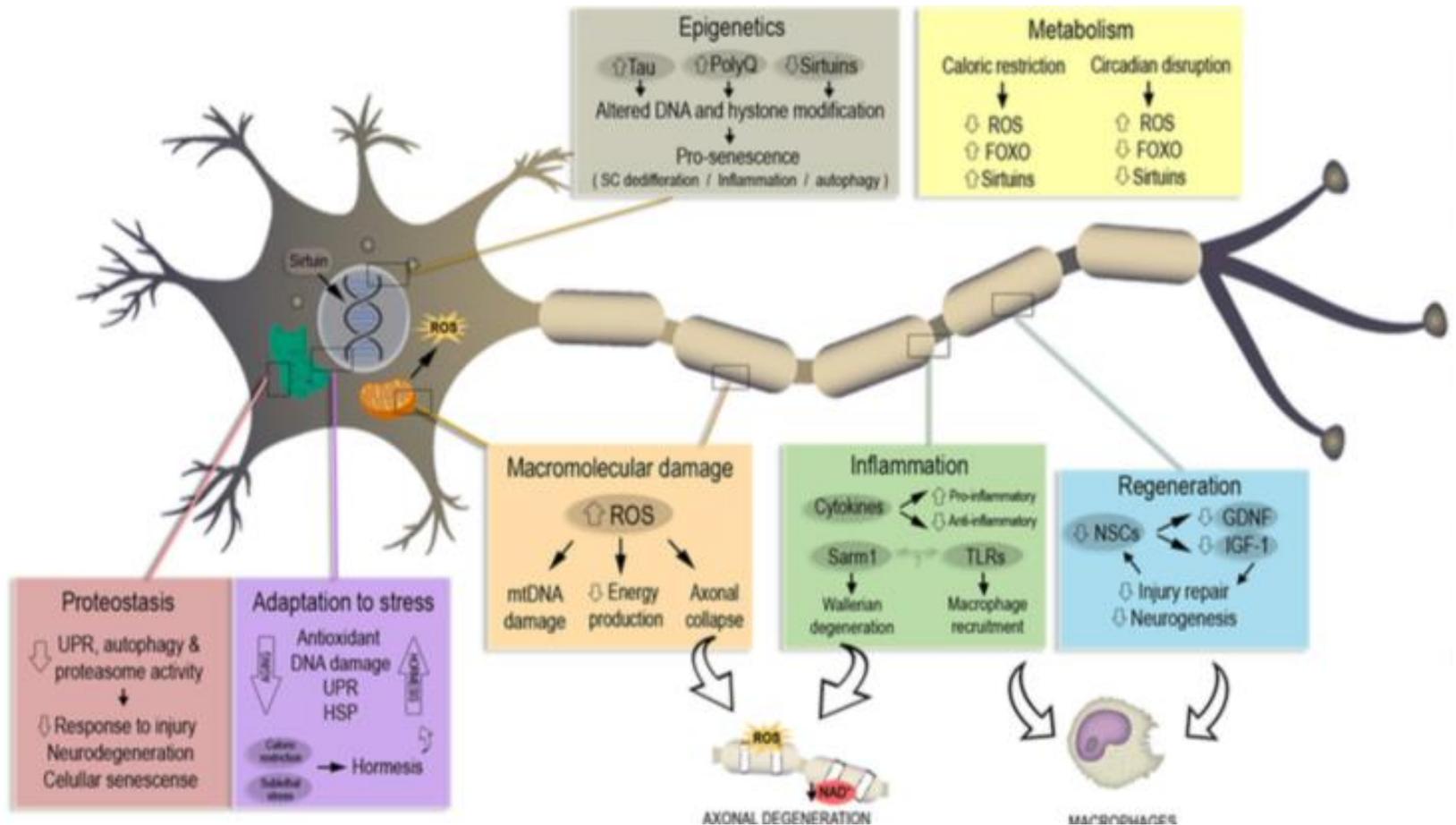


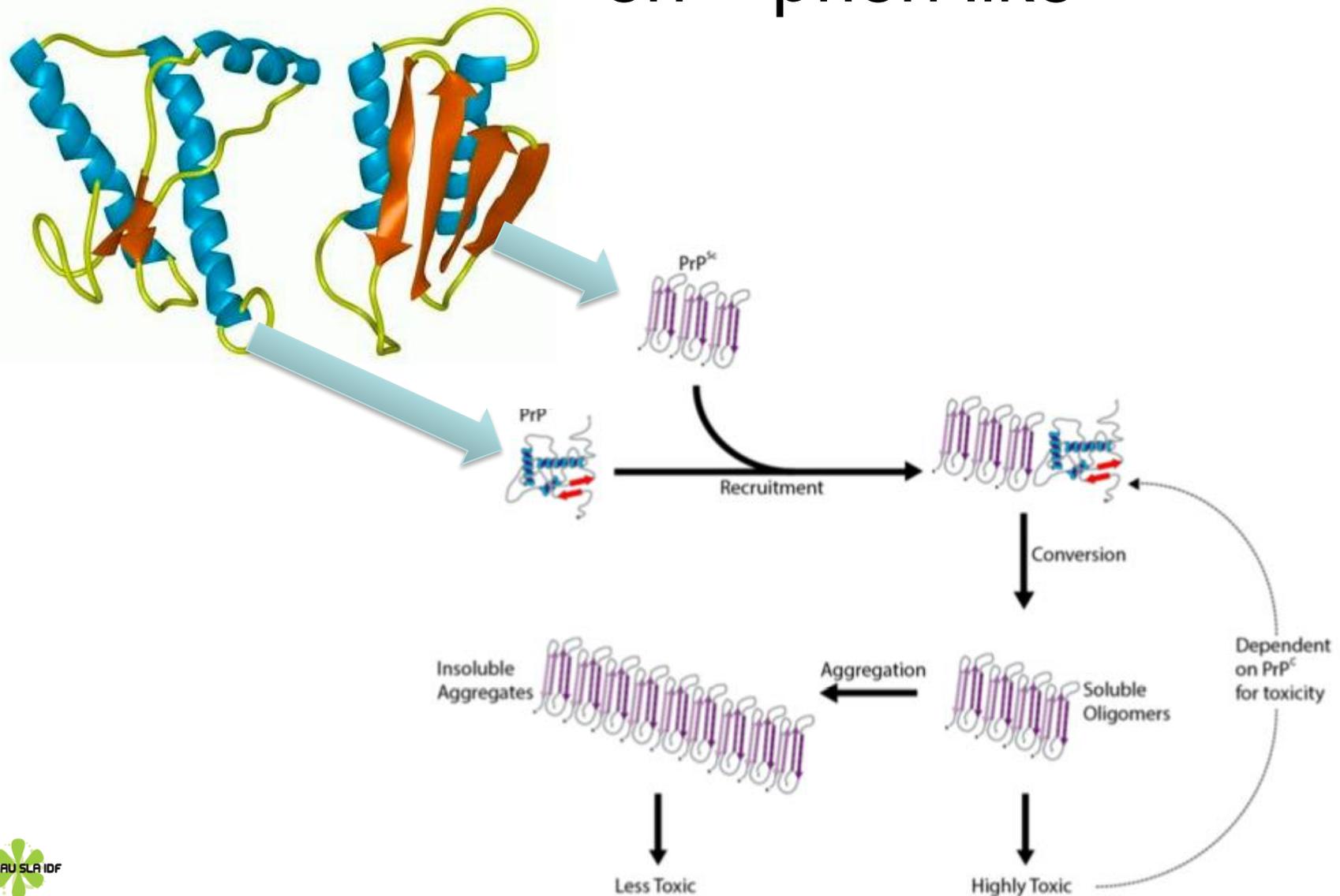
Fig. 2 Overview of lymphocytes in the circulating blood and their alterations in neurodegenerative diseases. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) can be isolated from whole blood derived from the blood vessels. PBMC can be further separated into T and B lymphocytes depending

L'axone: cible préférentielle?



Une atteinte certaine dans MA, MP, SLA, trauma crânien et bien sur SEP

Un mécanisme commun de propagation « prion like »



Des systèmes de propagation spécifiques

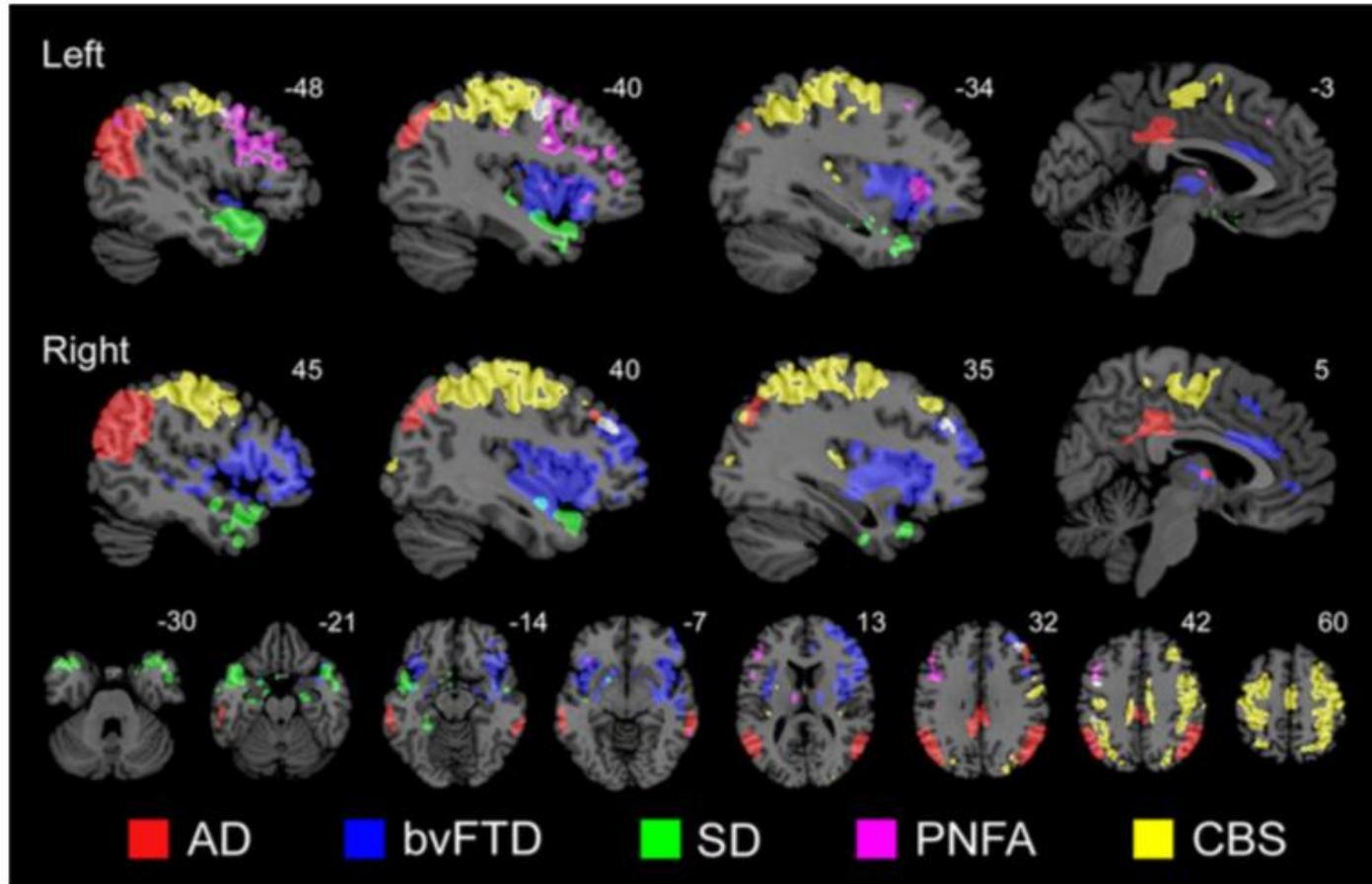


Figure 6. Neurodegenerative Syndromes Target Anatomically Dissociable Brain Systems

Colored regions highlight voxels found within associated maps of syndromic atrophy ($p < 0.0001$, uncorrected; patients versus controls), intrinsic functional connectivity (ICA-derived; $p < 0.01$, corrected; healthy controls only), and structural covariance ($p < 0.0001$, uncorrected; healthy controls only). The color

Un concept unitaire?

- Axonopathie
- Atteinte inflammatoire
- Propagation de type prion
- Dans des réseaux neuronaux spécifiques

- MAIS: pour le moment, pas de causes claires identifiables.
- Et ne pas oublier: GENETIQUE?