

# MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES : SOMMES-NOUS DANS L'ERREUR ?

Après plus de quarante années d'intenses recherches, pourquoi ne parvient-on toujours pas à, tout au moins, ralentir l'évolution de ces pathologies ? À l'occasion de la Journée mondiale Alzheimer, le 21 septembre, **Yves Agid** dévoile les raisons de ces échecs et nous invite à changer notre fusil d'épaule.

**U**n jour, un professeur faisait un cours sur les maladies neurodégénératives. Comme un groupe d'étudiants faisait du tapage au fond de l'amphithéâtre, le professeur interpella l'un d'eux : « Pourriez-vous me dire ce qu'on appelle une maladie neurodégénérative ? » L'étudiant hésite un moment et dit : « Je l'ai su, mais je n'en souviens plus. » « C'est bien dommage, lui dit le professeur, parce que désormais plus personne ne saura... »

De fait, il n'est pas évident de définir une maladie neurodégénérative. Celle-ci est caractérisée par des symptômes qui s'aggravent progressivement (par exemple, les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer), une perte de neurones qui est lente et sélective, et des anomalies caractéristiques observées sous microscope (par exemple, dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer). Les mécanismes moléculaires à l'origine de ces affections sont différents selon les maladies, à l'origine de nombreuses hypothèses étiologiques et de diverses tentatives thérapeutiques, jusqu'à présent sans succès. Après plus de quarante années de recherche, comment se fait-il qu'on soit toujours incapable de même seulement ralentir l'évolution de quelque maladie neurodégénérative que ce soit ?

**Dans le cadre de notre partenariat avec l'Académie des sciences, des académiciennes et académiciens analysent et apportent leur éclairage sur les grands enjeux du monde contemporain au travers de questions scientifiques qui font l'actualité.**

Le clinicien sait identifier les symptômes caractéristiques de chacune de ces affections dont il s'assure qu'ils s'aggravent progressivement, en l'absence de toute autre lésion du système nerveux. Les pièges diagnostiques sont nombreux, notamment avec le vieillissement normal du système nerveux, dont les symptômes peuvent mimer une maladie neurodégénérative. Certes, les plaintes y sont moindres, les symptômes moins marqués, leur progression à peine perceptible. Mais, en pratique, le clinicien a souvent des doutes, ce qui l'oblige à revoir les patients afin de s'assurer que la pente d'aggravation des symptômes s'abaisse significativement par rapport à ce qu'on attendrait d'un vieillissement normal. Dans le doute, il est essentiel de confirmer le diagnostic par des examens supplémentaires, car on connaît l'évolution inexorable de ces affections vers le handicap, source d'angoisse pour le malade... et pour le médecin.

**LA SEULE FAÇON D'AFFIRMER AVEC CERTITUDE LE DIAGNOSTIC EST D'EXAMINER LE SYSTÈME NERVEUX POST-MORTEM, CE QUI EST DEvenu DIFFICILE DANS NOMBRE DE PAYS DONT LA FRANCE.**



La seule façon d'affirmer avec certitude le diagnostic est d'examiner le système nerveux post-mortem, ce qui est, malheureusement, devenu difficile dans de nombreux pays dont la France, pour des raisons administratives. Ce diagnostic histologique (observé sous le microscope) repose sur la mise en évidence de la perte neuronale dans des aires cérébrales caractéristiques (par exemple, l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer). L'évaluation de la perte des neurones peut être difficile à distinguer d'un vieillissement normal dans les formes lentes ou débutantes de la maladie. D'où la question : qu'est-ce qui prouve que la perte neuronale pathologique n'est pas un vieillissement « normal » accéléré, ou que la perte neuronale observée au cours du vieillissement dit normal ne résulte pas d'une maladie neurodégénérative singulière ?

## DES PROTÉINES PATHOGÈNES

Comme les neurones ne représentent que la moitié des cellules nerveuses, il convient de prendre en compte le rôle possiblement délétère des autres cellules, qu'il s'agisse de cellules microgliales qui jouent un rôle dans l'inflammation de la myéline qui entoure les nerfs, ou des astrocytes qui nourrissent et modulent l'activité neuronale. À titre d'exemple, certaines protéines secrétées par les astrocytes peuvent être pathogènes (par exemple, l'APOE4 qui multiplie par huit le risque de maladie d'Alzheimer).

## LES SYMPTÔMES DU VIEILLISSEMENT NORMAL DU SYSTÈME NERVEUX PEUVENT MIMER UNE MALADIE NEURODÉGÉNÉRATIVE.

L'essentiel de la recherche admet que les stigmates histologiques, reconnus sous microscope à côté de la perte neuronale, sont à l'origine des maladies neurodégénératives (plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer, par exemple). Il y a là une logique indiscutable : des protéines pathologiques (protéine bêta-amyloïde pour Alzheimer ; alpha-synucléine pour Parkinson) sont reconnues au sein de telles anomalies histologiques, protéines dont les mutations sont à l'origine d'un petit nombre de formes héréditaires de ces affections.

## SAVOIR INVERSER LA RÉFLEXION

D'un autre côté, les mêmes anomalies histologiques sont trouvées dans le système nerveux de sujets sains. Par exemple, plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont détectées dans le cerveau d'individus normaux déjà à l'âge de 50 ans. Pourquoi ces signes histologiques seraient-ils pathologiques dans un cas et normaux dans un autre ? Ne faudrait-il pas inverser la réflexion, à savoir que ce ne sont pas les stigmates histopathologiques qui entraînent la mort neuronale mais que c'est la souffrance neuronale primitive qui détermine l'apparition des déchets histologiques ? Du reste, les deux hypothèses ne sont pas contradictoires : l'accumulation de débris pathologiques au sein des cellules nerveuses peut contribuer au dysfonctionnement cellulaire. En bref, on peut se poser la question : l'apparition des anomalies histologiques ne dépendrait-elle pas de la nature des mécanismes ou, plus encore, de la vitesse de la dégénérescence neuronale ?

Surtout, depuis les années 1980, les progrès de la biologie ont permis d'identifier une quantité impressionnante de dysfonctionnements métaboliques à l'origine de la mort neuronale dans les maladies neurodégénératives. Cependant, les diverses anomalies biochimiques relevées au sein des cellules nerveuses n'ont jamais permis d'identifier un seul et même mécanisme initiateur. C'est ce qui explique qu'on n'a pas encore identifié la cible thérapeutique unique de la moindre maladie neurodégénérative. D'où l'idée que le rétablissement »

**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.

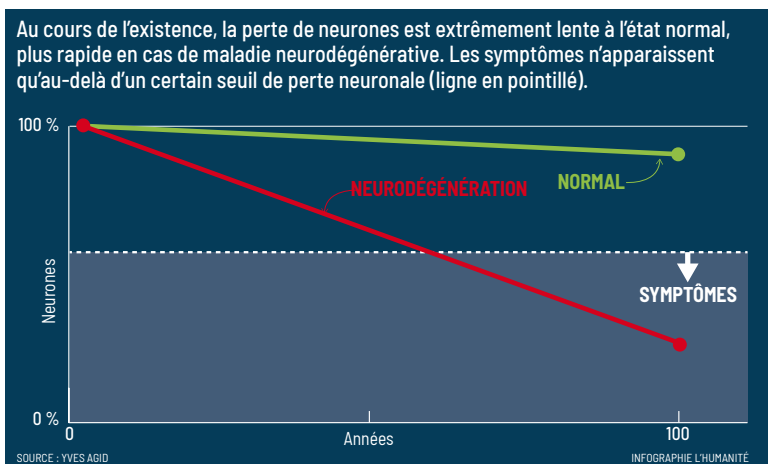
» du fonctionnement d'une seule voie de signalisation déficiente n'est peut-être pas suffisant pour stopper l'évolution de la maladie, mais qu'il faut rétablir le fonctionnement de l'ensemble des voies métaboliques considérées comme potentiellement anormales. Si tel est le cas, il faudrait peut-être traiter les malades atteints d'affections neurodégénératives à l'aide d'une polychimiothérapie capable d'enrayer chacune de ces voies métaboliques considérées comme altérées.

### LES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Quand on dit « cause » de la maladie, on sous-entend le rôle respectif d'un dérèglement de l'inné et de l'acquis. L'héritabilité de ces affections est soit majeure (maladie de Huntington), soit mineure (maladie d'Alzheimer), soit significative (de l'ordre de 10 % pour les maladies de Parkinson ou la sclérose latérale amyotrophique, par exemple). Ces facteurs génétiques sont rarement exclusifs, mais ils peuvent être contributifs pour permettre l'émergence du processus pathologique.

De fait, l'immense majorité des maladies dégénératives est sporadique, ce qui suggère la contribution étiologique de facteurs extérieurs. Certains facteurs peuvent être favorisants (par exemple, certains pesticides dans la maladie de Parkinson) ou au contraire protecteurs (la consommation de tabac dans cette même maladie !). Théoriquement, il peut s'agir de toxiques encore inconnus (par exemple, des substances apparemment inoffensives, qui, à dose infime, deviennent délétères pour certains individus sélectivement vulnérables), de bactéries ou de virus, de protéines anormales. À l'appui de cette dernière hypothèse, il y a le fait que des protéines pathologiques ont été reconnues non seulement dans le système nerveux central, mais aussi dans des organes périphériques comme l'intestin (alpha-synucléine, protéine bêta-amyloïde). Une des raisons pour lesquelles ces facteurs issus de l'environnement n'ont pas toujours été identifiés est qu'il ne s'agit peut-être pas d'une seule substance mais de substrats apparemment inoffensifs sauf pour quelques individus biologiquement vulnérables.

**GRÂCE AUX SAVOIRS ACCUMULÉS,  
ON PEUT DÉSORMAIS CONCEVOIR  
DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES FONDÉS  
SUR UN RATIONNEL INTELLIGENT.**



### EN SAVOIR PLUS

**Le site de l'Académie des sciences : [www.academie-sciences.fr](http://www.academie-sciences.fr)**

« **Je marche donc je pense** », de Roger-Pol Droit et Yves Agid. Albin Michel, 2022.  
« **Je m'amuse à vieillir. Le cerveau, maître du temps** », d'Yves Agid, éditions Odile Jacob, 2020.  
« **L'Homme subconscient. Le cerveau et ses erreurs** », d'Yves Agid, éditions Robert Laffont, 2013.

Faut-il connaître tout ce qui précède pour limiter l'évolutivité d'une maladie neurodégénérative ? Nombreux sont les traitements curatifs ou symptomatiques qui ont été découverts sans connaître les données biologiques sous-jacentes (par exemple, les antibiotiques, les neuroleptiques). Cependant, il ne faudrait pas croire qu'il suffit d'inventer des traitements au hasard pour réussir à guérir une maladie dégénérative. En revanche, compte tenu de l'énorme corpus de connaissances accumulées depuis une cinquantaine d'années sur la genèse de ces affections, il est possible de concevoir des essais thérapeutiques fondés sur un rationnel intelligent.

### ERREUR STRATÉGIQUE, LENTEUR DE LA RECHERCHE

Mais, demandera-t-on, pourquoi ces échecs ? Il y a deux raisons principales : l'une est l'erreur de stratégie scientifique qui doit amener à changer son fusil d'épaule ; l'autre, la lenteur de la recherche clinique due aux obstacles réglementaires. Aussi pourrait-on proposer aux agences compétentes, aux malades et aux associations de patients des essais thérapeutiques, avec deux idées. 1) Associer plusieurs médicaments retenus comme possiblement efficaces d'après les modèles expérimentaux afin de contrer non pas une mais plusieurs chaînes métaboliques pathologiques. Après tout, c'est ce qui permet de guérir la tuberculose et de nombreux cancers. 2) Faire des essais thérapeutiques courts sur un nombre restreint de patients volontaires, permettant de décider ou non d'un essai thérapeutique, dont on sait qu'il est dispendieux, sur une large population de patients. Si quelqu'un a une meilleure idée, je suis preneur... ●