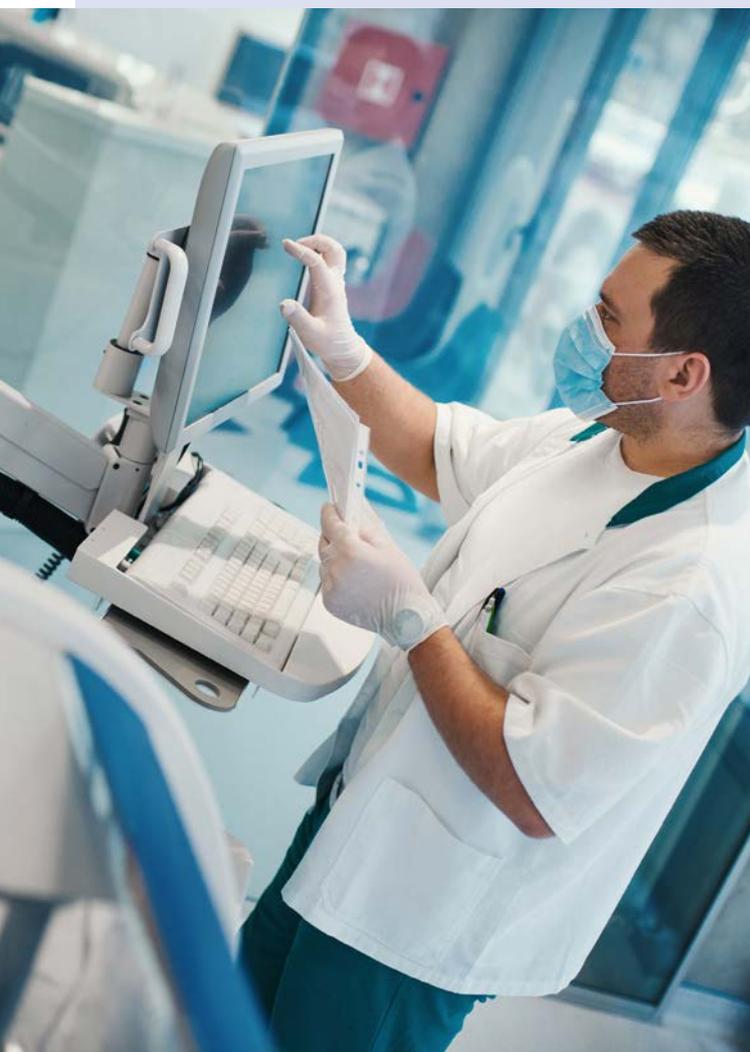


LES JOURNÉES SCIENTIFIQUES  
DE L'INSTITUT SERVIER

**NEURODÉGÉNÉRESCENCE  
MÉCANISMES ET CIBLES  
THÉRAPEUTIQUES**

# 20<sup>e</sup> COLLOQUE 2021



## Introduction

**Pr. Didier LEYS<sup>1</sup> et Pr. Jean-Louis MAS<sup>2</sup>**

1 - Professeur de neurologie, CHU de Lille

2 - Professeur de neurologie, Université Paris-Cité



 Springer Healthcare Communications

Les pathologies neurodégénératives sont des maladies qui, pour l'instant, ne guérissent pas. Il est possible, pour certaines d'entre elles, d'améliorer les symptômes, parfois rendre une fonctionnalité normale, mais la maladie reste évolutive. Les enjeux de la recherche sont donc considérables ; mieux comprendre les mécanismes d'apparition des maladies neurodégénératives, c'est un pas vers la prévention, le diagnostic précoce et, enfin, vers le soin. L'objectif du colloque qui s'est tenu le 18 novembre 2021 à Paris que nous avons eu l'honneur de coprésider était de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques de ces maladies, et sur les pistes thérapeutiques pour des traitements réellement curatifs. Quatre thèmes ont été abordés : i) la sclérose latérale amyotrophique et les amyotrophies spinales, ii) les maladies neurodégénératives des noyaux gris centraux, iii) les troubles cognitifs dégénératifs et iv) les affections neurodégénératives secondaires. Deux conférences ont été présentées au cours de ce colloque, l'une par le Docteur Erwan Bézard (**Synucleinopathies : modélisation et physiopathologie**) et la seconde par la Professeure Catherine Lubetzki (**la sclérose en plaques est-elle une maladie dégénérative ?**).

Le premier exposé sur le thème de la sclérose latérale amyotrophique et les amyotrophies spinales, fut celui du Professeur Philippe Couratier (**Épidémiologie de la SLA et liens avec les démences fronto-temporales**) qui a présenté l'épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), une maladie neurodégénérative au pronostic sombre dont le taux d'incidence, quand il est mesuré, est relativement homogène dans le monde.<sup>[1]</sup> La SLA n'est pas une maladie unique mais un syndrome et le Professeur Couratier nous a exposé les arguments cliniques supportant l'hypothèse d'un continuum entre cette pathologie et les démences fronto-temporales.

La SLA est une maladie multifactorielle et le Docteur Pierre-François Pradat (**Que connaît-on de la physiopathologie de la SLA ?**) a montré que la connaissance de sa physiopathologie progresse grâce aux recherches sur les modèles animaux et les approches cellulaires, mais aussi grâce aux observations cliniques de neuroimagerie et de neuropathologie et, à la caractérisation des anomalies génétiques qui sous-tendent les formes familiales de la maladie. L'enjeu est d'identifier de nouvelles cibles permettant de mettre au point des approches thérapeutiques innovantes qui pourraient être combinées.

De fait, quelles sont les perspectives en termes de thérapeutiques ? C'était le thème de la présentation du Professeur Philippe Corcia (**Quels espoirs pour le traitement de la SLA ?**) qui a indiqué que des alternatives thérapeutiques, ciblant notamment les principaux gènes responsables des différentes formes de maladie (C9ORF72, SOD1, TARDBP, FUS)<sup>[2]</sup> ouvrent de nouvelles pistes, même si les résultats des premiers essais sont moins encourageants que prévus.<sup>[3]</sup> Il a également indiqué que l'identification de

nouveaux biomarqueurs — comme les dosages des neurofilaments<sup>[4]</sup> — pourrait faciliter un dépistage précoce et permettre un traitement ciblé plusieurs années avant l'apparition du déficit moteur.

Les exposés sur le thème des maladies dégénératives des noyaux gris centraux ont été consacrées à la maladie de Parkinson. Le Professeur Stéphane Thobois a tout d'abord présenté l'apport de l'imagerie et des biomarqueurs comme outils de diagnostic différentiel permettant de mesurer l'évolution de la maladie (**Biomarqueurs d'imagerie dans la maladie de Parkinson**). Le Professeur Jean-Christophe Corvol est ensuite revenu sur les connaissances actuelles de sa physiopathologie et a présenté l'état de la recherche clinique au service d'une médecine personnalisée (**De la physiopathologie à la médecine de précision pour la maladie de Parkinson**). Enfin, le Professeur David Devos a présenté les stratégies thérapeutiques pouvant modifier le cours évolutif de cette maladie (**Disease-modifiers et maladie de Parkinson**).

Le premier sujet sur le thème des troubles cognitifs neurodégénératifs a été présenté par le Professeur David Wallon (**Maladie à corps de Lewy : liens avec maladies de Parkinson et d'Alzheimer**) qui a passé en revue les caractéristiques communes à la maladie à corps de Lewy, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, sur la base du déclin cognitif mnésique évolutif au premier plan, de l'important recouvrement autant de la sémiologie que des critères de diagnostic, de certaines causes génétiques, des comorbidités neurodégénératives fréquentes sur le plan neuropathologique. Le Professeur Wallon est également revenu sur les critères cliniques, les éléments de neuropathologie, d'imagerie et de génétique qui permettent de distinguer ces trois pathologies.

Le Docteur Nicolas Villain nous a présenté certaines données de la cohorte INSIGHT qui nous aident à comprendre les mécanismes de vulnérabilité des réseaux neuronaux dans la maladie d'Alzheimer (**Le stade préclinique de la maladie d'Alzheimer : le concept de sujets à risque à partir de l'étude INSIGHT**).

Dans la démarche diagnostique de la maladie d'Alzheimer, le dosage des biomarqueurs permet de confronter, *in vivo*, le diagnostic clinique avec le processus lésionnel. Le Docteur Luc Buée (**Quelle est la spécificité des différents biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer ?**) nous a rappelé que l'analyse des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal et l'utilisation de l'imagerie de tomographie par émission de positons pour visualiser le peptide Aβ et la protéine tau permettent de mieux préciser le diagnostic et prédire la progression de la maladie grâce à la classification ATN.<sup>[5]</sup> Les techniques et méthodes de dosage évoluent rapidement et on constate l'émergence de nouveaux

biomarqueurs toujours plus spécifiques tels que phospho-tau 217, phospho-tau 231, phospho-tau 235, progranuline, les chaînes légères des neurofilaments. Le Docteur Buée a toutefois souligné que le standard international et les seuils ne sont pas encore bien définis et qu'un effort d'harmonisation est nécessaire afin de réduire le risque d'erreurs diagnostiques.

Le Professeur Mathieu Ceccaldi a présenté les grands essais thérapeutiques sur les *disease modifier* de la maladie d'Alzheimer ainsi que les biomarqueurs qui permettent une approche biologique toujours plus précoce de la maladie (« **Disease-modifiers** » et **maladie d'Alzheimer**).

Le Professeur Dominique Deplanque (**La neurodégénérescence peut-elle être d'origine vasculaire ? Enjeux physiopathologiques et pharmacologiques**) nous a permis d'appréhender le dernier thème de ce colloque, sur les affections neurodégénératives secondaires. Le Professeur Deplanque a abordé la question de l'origine vasculaire putative de la neurodégénérescence par l'examen des données relatives aux troubles cognitifs après des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des facteurs de risque qui sous-tendent leur développement. Il nous a rappelé que l'hypertension, le diabète, la fibrillation auriculaire, les cardiopathies ischémiques, la présence de lésions silencieuses, la dyslipidémie, l'obésité mais aussi le vieillissement, le mode de vie et les déterminants génétiques tels que l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E sont autant de facteurs de risque du déclin cognitif. La relation entre l'AVC et les troubles cognitifs est complexe car plusieurs mécanismes physiopathologiques, souvent complémentaires ou synergiques peuvent être mis en jeu et les profils cliniques des patients sont hétérogènes. Une telle complexité influe donc sur plusieurs cibles : la stratégie thérapeutique doit probablement être à la fois pharmacologique –avec des médicaments ou combinaison de médicaments à mécanismes d'actions pléiotropiques– et avec des interventions non pharmacologiques.

Dans son exposé (« **Traumatic brain injuries** » : **des facteurs favorisant de déclin cognitif ?**), le Professeur Philippe Azouvi est revenu sur le constat que la répétition de commotions cérébrales, comme on en voit dans certains sports de contact, entraîne à long terme des effets délétères d'ordre neurologique, cognitif et psychiatrique. L'encéphalopathie traumatique chronique est donc une maladie qui justifie de prendre des mesures de prévention et de suivi, notamment chez les plus jeunes. Un traumatisme crânien unique, surtout sévère peut aussi être un facteur de risque de la survenue d'un déclin cognitif tardif. De façon plus surprenante, des traumatismes mineurs, infra-commotionnels, récidivants, peuvent aussi avoir des conséquences délétères sur le fonctionnement cérébral et

cognitif -certes moins sévères que ceux rencontrés avec les sports de contact- qui soulèvent désormais des questions en termes de prévention.

Certaines maladies neurodégénératives pourraient-elles présenter des caractéristiques de maladie infectieuse et être transmissibles d'un individu à un autre ? C'est à cette question que le Professeur Pascal Derkinderen a tenté de répondre dans l'exposé qui clôturait ce colloque (**Certaines maladies neurodégénératives sont-elles d'origine infectieuse ?**). Le Professeur Derkinderen a rappelé que de nombreuses données de la littérature indiquent que les agrégats protéiques se propagent dans le système nerveux central en suivant un mécanisme proche des prions (agrégation, transmissions intratissulaire et transtissulaire, et entre individus). Il a ensuite montré que l' $\alpha$ -synucléine, la protéine tau et le peptide  $\beta$ -amyloïde ont la capacité de s'agréger et ont été observées non seulement dans le système nerveux mais aussi dans des organes périphériques ; ces protéines sont également capables de migrer des organes périphériques vers le cerveau.<sup>[6-8]</sup> Les fortes suspicions de transmission iatrogène humaine n'existent que pour les protéines tau<sup>[9]</sup> et le peptide  $\beta$ -amyloïde.<sup>[10]</sup> Le Docteur Derkinderen a rappelé que s'il convient d'être prudent dans l'interprétation de certains résultats, notamment en termes de transposabilité à l'homme, il existe néanmoins une possibilité de transmission iatrogène de l'A $\beta$ , de tau et de l' $\alpha$ -synucléine via le matériel contaminé, et il faut inviter les chercheurs à être particulièrement prudents lorsque des formes oligomériques ou fibrillaires de ces protéines sont manipulées.

## Conclusion

Au total un colloque riche et complet qui a notamment permis aux participants de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques des maladies neurodégénératives et sur les nombreuses cibles thérapeutiques et biomarqueurs découverts récemment par la recherche. Nombre des résultats décrits permettent d'envisager avec plus d'optimisme des dépistages plus précoces de ces maladies et la mise au point d'approches thérapeutiques toujours plus innovantes et ciblées pour les patients.

---

L'assistance à la rédaction médicale a été fournie par Pierre-Alain Boyer, au nom de Springer Healthcare Communications, et a été financée par l'Institut Servier.

## Références

- [1] Marin B, Boumediene F, Logroscino G et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46:57-74.
- [2] Cappella M, Pradat PF, Querin G et al. Beyond the Traditional Clinical Trials for Amyotrophic Lateral Sclerosis and The Future Impact of Gene Therapy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8:25-38.
- [3] Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020;383:109-19.
- [4] Benatar M, Zhang L, Wang L et al. Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology* 2020;95:e59-e69.
- [5] Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-62.
- [6] Arotcarena ML, Dovero S, Prigent A et al. Bidirectional gut-to-brain and brain-to-gut propagation of synucleinopathy in non-human primates. *Brain* 2020;143:1462-75.
- [7] Clavaguera F, Hench J, Lavenir I et al. Peripheral administration of tau aggregates triggers intracerebral tauopathy in transgenic mice. *Acta Neuropathol* 2014;127:299-301.
- [8] Eisele YS, Obermuller U, Heilbronner G et al. Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. *Science* 2010;330:980-2.
- [9] Duyckaerts C, Sazdovitch V, Ando K et al. Neuropathology of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease and immunoassay of French cadaver-sourced growth hormone batches suggest possible transmission of tauopathy and long incubation periods for the transmission of Abeta pathology. *Acta Neuropathol* 2018;135:201-12.
- [10] Lauwers E, Lalli G, Brandner S et al. Potential human transmission of amyloid beta pathology: surveillance and risks. *Lancet Neurol* 2020;19:872-8.