

Introduction à la pathologie neurologique

Préambule : Dans 6 pays, la neuropathologie est une discipline à part entière. En France, elle est une **branche de l'anatomie pathologique** mais les diagnostics de pathologie neurologique se font par des neurologues.

Plan du cours :

I) *Qu'est-ce que la neuropathologie et quelle démarche diagnostique aborder ?*

II) *Quelques exemples de pathologies neurologiques du SNC*

- 1) *L'œdème cérébral et l'engagement cérébral*
- 2) *Les hémorragies intracrâniennes*
- 3) *Les tumeurs cérébrales*
- 4) *La sclérose en plaques*
- 5) *Les maladies neurodégénératives*
- 6) *La maladie de Creutzfeldt-Jakob*

III) *Petit cas clinique*

I) Qu'est-ce que la neuropathologie et quelle démarche diagnostique aborder ?

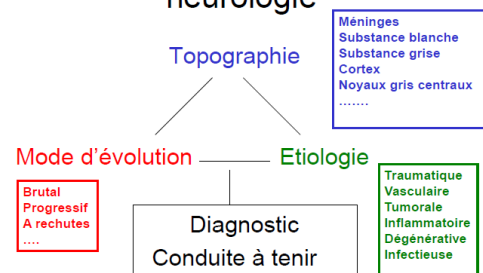
Les champs d'étude de l'anatomie pathologique (et donc aussi de la neuropathologie) sont les :

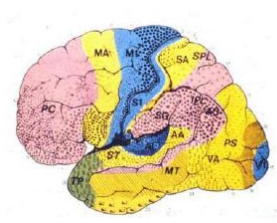
- **Tumeurs** (notamment cérébrales dans le cadre de la neuropathologie) ;
- **Examens du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)** par ponction lombaire pour voir s'il y a des cellules anormales, s'il y a plus ou moins de l'inflammation ;
- **Examens des nerfs périphériques et des muscles** par biopsie ;
- **Maladies neurodégénératives du Système Nerveux Central (SNC)**, actuellement non curables. Pour confirmer le diagnostic, il faut faire des prélèvements de cerveau à différents endroits, ce qui explique pourquoi le diagnostic de certitude ne peut être fait qu'en post-mortem (quand le patient est vivant, seul un diagnostic de présomption est possible, la biopsie étant impossible). En post-mortem, les examens neuropathologiques sont sous forme immunohistochimique, permettant de détecter les lésions et leur distribution dans le cerveau.
- **Maladies inflammatoires du SNC**
- **Maladies transmissibles**, comme par exemple la maladie de Creutzfeldt-Jakob (maladie de la vache folle) à prions. La neuropathologie est indispensable pour le diagnostic de certitude et pour la recherche (notamment l'identification de maladies émergentes).

La démarche diagnostique en neurologie (et dans les autres organes) dépend de trois facteurs :

- De la **topographie**
- Du **mode d'évolution**
- De l'**étiologie**

La démarche diagnostique en neurologie





Une des spécificités du SNC correspond au fait qu'il s'agit d'un **organe extrêmement spécialisé par région, et dont les régions sont très connectées entre elles**. Cela s'oppose aux autres organes comme le foie (dont la fonction est altérée de la même manière quel que soit la position de la lésion). Cette spécificité rend ainsi le diagnostic neurologique **très complexe**, car toute lésion dans une région cérébrale va se répercuter sur les autres régions connectées.

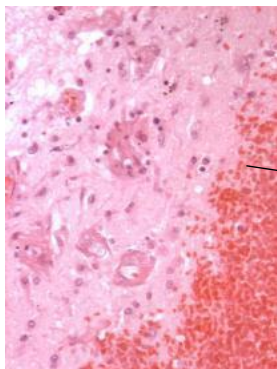
Exemple de l'hémiplégie : En imagerie, on voit une lésion unilatérale (prévisible). Cependant, on voit aussi la dégénérescence des faisceaux connectés. Microscopiquement, cela est dû à une lésion hémorragique, correspondant à un anévrysme de Charcot et Bouchard que l'on trouve chez l'hypertendu. Cela montre un **continuum entre les symptômes cliniques et les lésions tissulaires**.



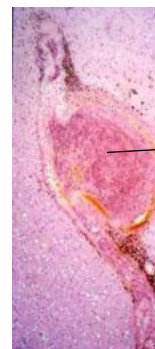
Lésion unilatérale



Dégénérescence des faisceaux connectés



Lésion hémorragique



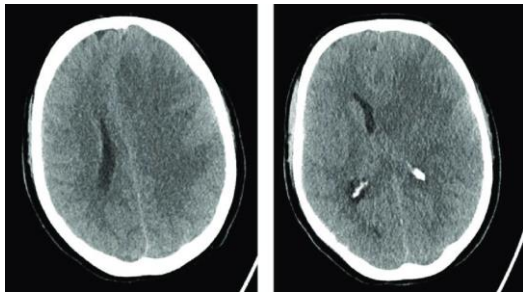
Anévrysme de Charcot et Bouchard

II) Quelques exemples de pathologies neurologiques du SNC

1) L'œdème cérébral et l'engagement cérébral

Le SNC est **très bien protégé** (le rendant ainsi difficile d'accès) par un os qu'est la boîte crânienne, doublé par la dure-mère et ses replis (faux du cerveau sagittal et tente du cervelet horizontal). Cependant, cette protection rend l'espace du SNC **non extensible**. Cela peut donc entraîner de l'HyperTension IntraCrânienne (HTIC), des engagements en pathologie.

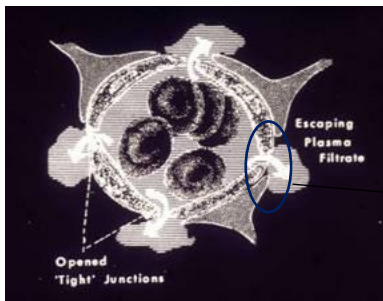
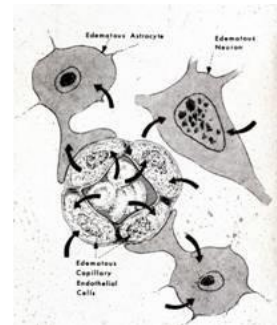
Une des causes de l'HTIC est l'**œdème cérébral**, qui se caractérise par des perturbations non spécifiques des échanges hydriques entre les différents compartiments. En imagerie, il se caractérise par un **effacement de la différence entre la substance blanche (SB) et la substance grise (SG)** par un effacement des reliefs et des ventricules par un phénomène d'homogénéisation de l'aspect de l'encéphale. L'œdème est en général retrouvé autour d'une lésion (**œdème réactionnel**)



Phénomène d'homogénéisation de l'encéphale

L'œdème cérébral (mais pas seulement) a plusieurs origines (rarement isolées) :

- **Cytotoxiques** : Les cellules (notamment endothéliales) souffrent d'ischémie ou d'intoxication, et ne peuvent plus assurer les échanges. Cela implique une surcharge hydrique des cellules environnantes, qui se « lysent ».



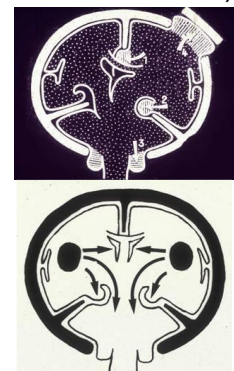
- **Vasogénique** : Les cellules endothéliales sont intègres, mais les jonctions entre les capillaires sont ouvertes. Cela implique aussi des échanges anormaux entre les compartiments.

Jonctions ouvertes

- **Hydrocéphalique** : Il y a des défauts d'échanges entre le système du parenchyme cérébral et le système ventriculaire (système de 4 poches contenant du LCR, autour desquels l'encéphale s'est développé). Si le LCR circule mal (à cause d'obstacles), les ventricules gonflent et les échanges sont altérés.

Les conséquences de l'HTIC provoquée par l'œdème cérébral sont des céphalées, des vomissements, des obtusions de la conscience, mais aussi des **hernies du parenchyme cérébral d'un compartiment à un autre (c'est l'engagement cérébral)**

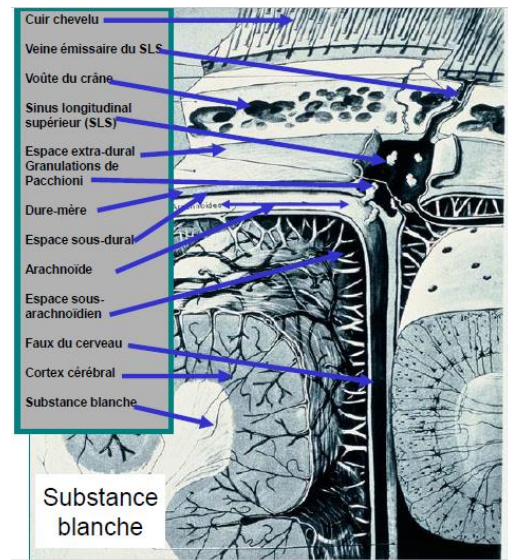
Cette hernie va entraîner des phénomènes ischémiques, et donc une perte d'une partie de l'encéphale (la partie herniée), qui va créer elle-même de l'œdème et de l'HTIC (c'est un cercle vicieux en somme). Si ce n'est pas traité à temps, il y a **compression du tronc cérébral et cessation des fonctions vitales.**



2) L'hémorragie intracrânienne (HIC)

Les HIC sont de **survenue brutale, à la suite d'un traumatisme ou bien spontanées**. On va voir les caractéristiques tissulaires de ces hémorragies en fonction de la typologie.

On a vu que l'encéphale (cerveau + cervelet + tronc cérébral) et la moëlle épinière sont **très bien protégés** par la table osseuse, la dure-mère, l'arachnoïde (=leptoméninges), la pie-mère. Tous ces compartiments **peuvent être sujets à hémorragie**, avec des origines différentes.



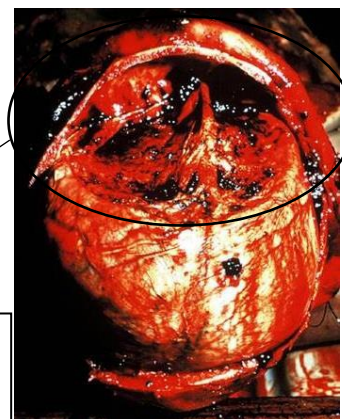
Voici les différentes HIC :

- **L'hématome extradural** (entre la table osseuse et la dure-mère) : Il s'agit d'une urgence absolue, car l'évolution est très rapide, avec une capacité très forte de compression de l'encéphale. Cet hématome peut être lié à une fracture du crâne (par choc frontal notamment), et résulte de la rupture d'une artère méningée (le plus souvent d'une branche temporale).

A cause du flux sanguin très fort des artères méningées, la dure-mère peut se décoller de la table osseuse. Cela provoque des engagements, le coma et la mort. Il faut drainer l'hématome



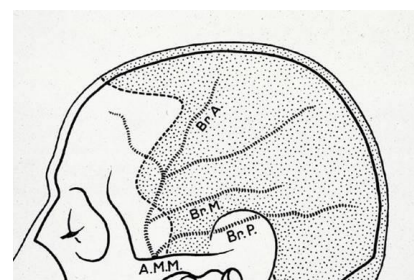
Aspect en lentille biconvexe, bombée des deux côtés



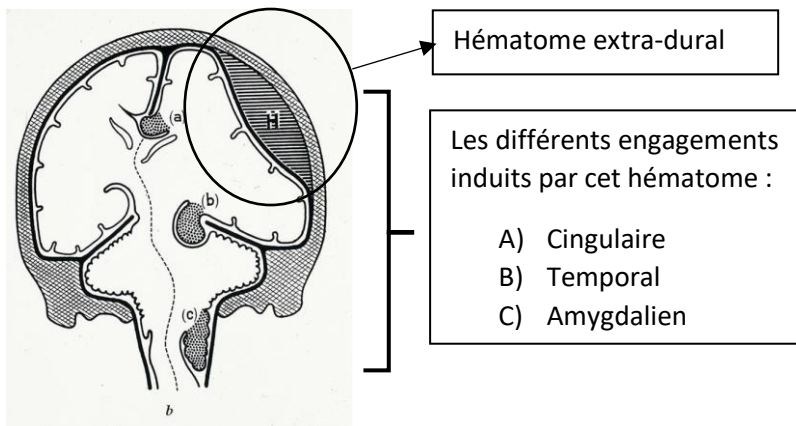
On a fait un volet crânien (on a enlevé la boîte crânienne). On voit un cerveau totalement déprimé à la suite d'un hématome extra-dural bi-frontal.



Hématome extra-dural dû à une fracture du crâne



Les différentes branches de l'artère méningée moyenne



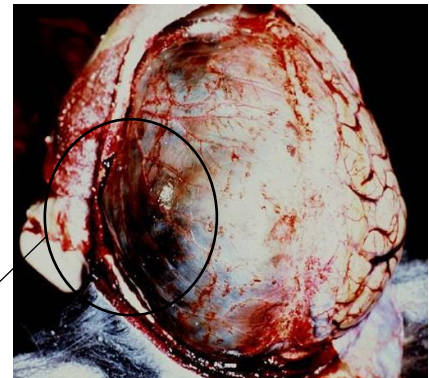
- **L'hématome sous-dural aigu** (sous la dure-mère) : Contrairement à l'hématome extra-dural qui résulte d'un choc direct de type fracture, ce type d'hématome est causé par des lésions de type accélération/décélération (tête secouée brutalement). Les lésions sont plutôt veineuses.

Il s'agit d'une urgence (mais moins urgent que l'hématome extradural car le saignement veineux est moins rapide que le saignement artériel et qu'il y a plus de « place » -le saignement se répartit sous la dure-mère, et l'hématome est moins rapidement compressif-)



Hématome sous-dural aigu en forme de « croissant » car le sang se répartit sous la dure-mère.

Hématome sous-dural (on voit que le sang est retenu par la dure-mère)



Le même cerveau, une fois la dure-mère découpée (on voit clairement l'hématome)



- **L'hématome sous-dural chronique** (sous la dure-mère) : Se produit dans un contexte traumatique au long cours, c'est-à-dire chez des patients avec des petits traumatismes crâniens répétés (personnes âgées qui tombent plusieurs fois, boxeurs, alcooliques, rugbymans, marginaux). Ces personnes développent au long cours des troubles cognitifs comme de l'apathie. L'élimination de la gangue de réaction cicatricielle peut améliorer l'état du patient.



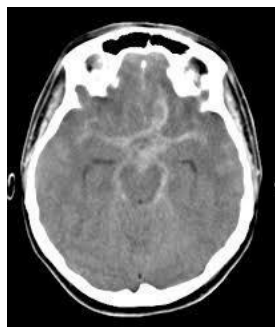
Hématome sous-dural chronique avec un aspect hypodense (car on ne trouve plus du sang mais une réaction cicatricielle qui comprime le cortex sans que ce soit évolutif)



Hématome sous-dural chronique avec un aspect cicatriciel

- **L'hémorragie méningée** (de l'arachnoïde = leptoméninge = méninge molle) : Grave si l'hémorragie est très abondante (il n'y a pas de phénomène compressif), car il peut y avoir obstruction du LCR (le sang circule partout, même dans les ventricules), ce qui peut entraîner une HTIC. Le sang se répartit sur les deux hémisphères.

La survenue est très généralement spontanée, due à des ruptures de malformation vasculaire comme les ruptures d'anévrisme artériels (ce sont des petites malformations au niveau des bifurcations se dilatant en forme de sac qui grossit qui peuvent se rompre, à évolution asymptomatique).



Hémorragie méningée

Anévrysme en forme de poche ou sacculaire

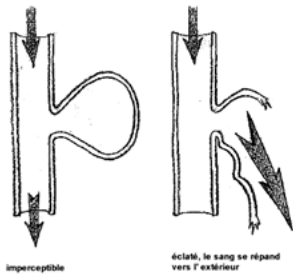
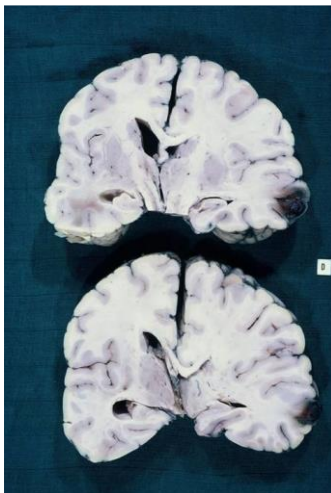


Schéma d'un anévrysme

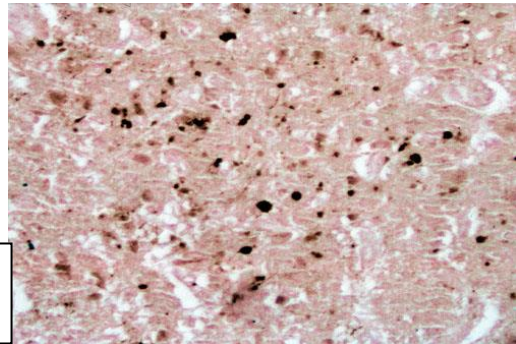
Rupture d'anévrysme au niveau du polygone de Willis (système d'anastomose à la base du crâne)



- L'hémorragie intra-parenchymateuse** (dans le cortex cérébral, partie la plus superficielle) : Ces hémorragies, parfois multiples, se situent le plus souvent dans les régions temporales, et sont causées par des traumatismes. En médecine légale, le fait de trouver des petits hématomes périphériques à la base du crâne signe l'aspect traumatique. Un des moyens de confirmer l'aspect traumatique des hématomes est la recherche d'un dommage axonal diffus (petites interruptions axonales soit localisées, soit diffus à l'ensemble du cerveau). Ce dommage est notamment visible dans la mort subite du nourrisson.

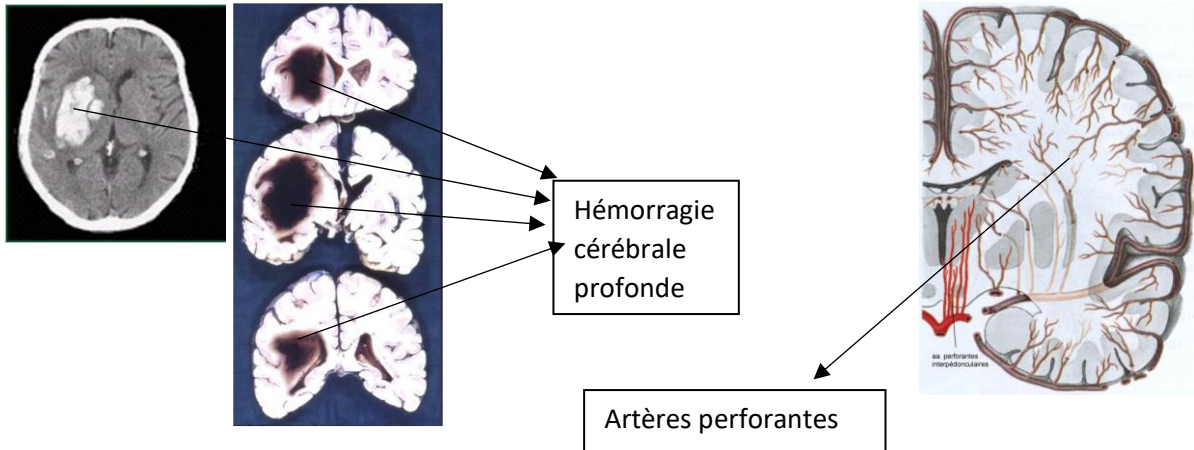


Hémorragie intra-parenchymateuse

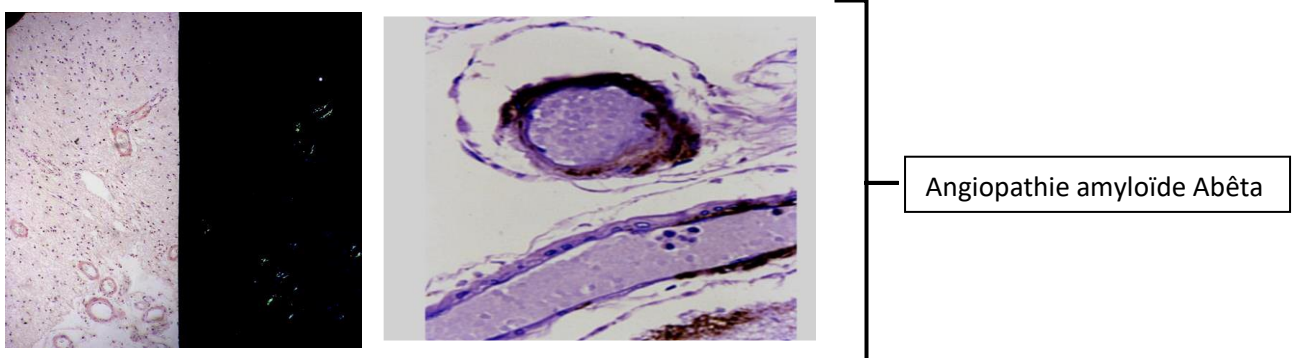
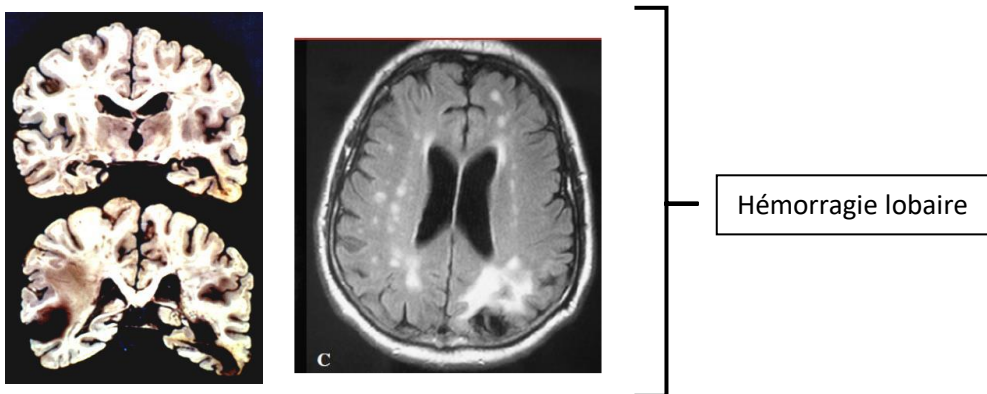


Dommage axonal diffus

- L'hémorragie intracérébrale profonde de l'hypertendu** : Hémorragie le plus souvent spontané (en dehors de tout contexte), survenant principalement chez l'hypertendu. Se fait au détriment de la SB profonde et des noyaux gris centraux. Ces régions sont irriguées par les artères perforantes (branches terminales des artères principales). Ces branches ont des parois fragiles, dilatées chez les hypertendus. C'est là que se développent les fameux anévrysmes de Charcot et Bouchard.

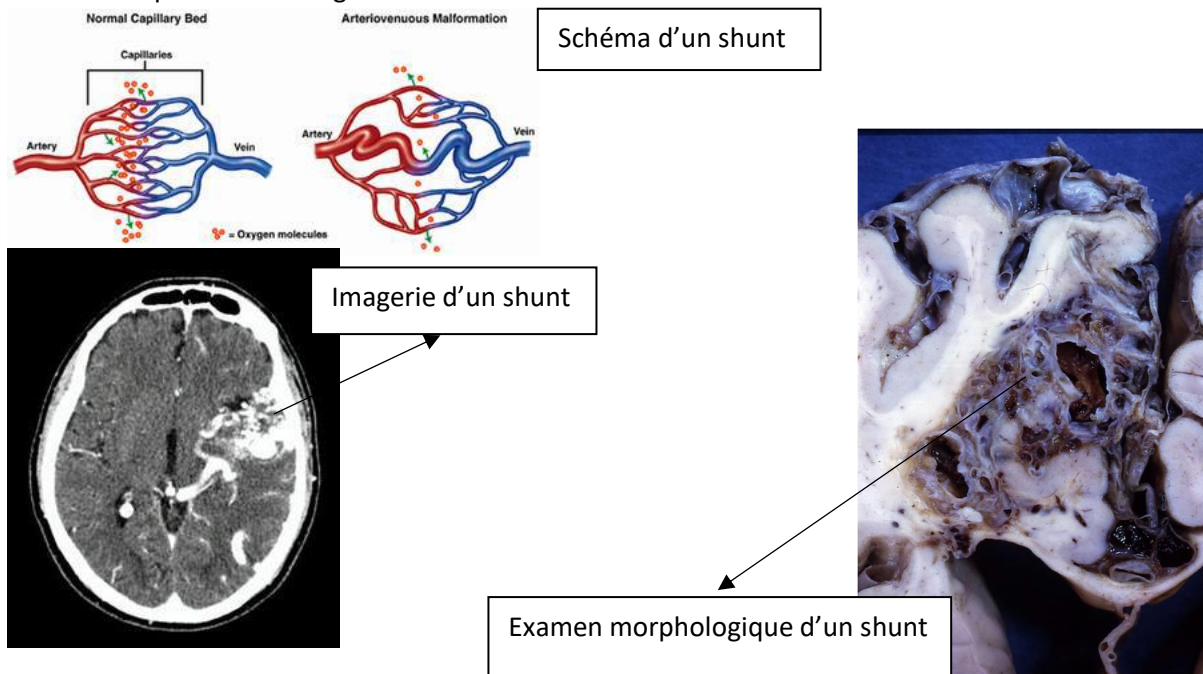


- L'hémorragie lobaire** : Dans des zones multiples, et pas forcément dans des zones vulnérables aux chocs. Ces hématomes sont spontanés, en dehors de tout traumatisme. Ces hémorragies sont dues à des angiopathies amyloïdes Abêta (dépôt anormal de protéines Abêta), associées à la maladie d'Alzheimer ou pas. Elles sont diagnostiquées par des dépôts au niveau des parois des vaisseaux du cortex et des méninges (ce qui explique le caractère lobaire et non profond). Normalement, les protéines sont sous forme de pelotes d'acides aminés solubles, grâce à une organisation en boucles et en hélices. Dans le cas de l'angiopathie amyloïde, l'organisation est sous forme de feuillets beta plissés (comme un gâteau à mille-feuille), ce qui rend le tout moins soluble entraînant une accumulation. Cela peut être dû à une fabrication excessive d'anticorps dans le cas d'inflammation chronique, à des mutations, etc.



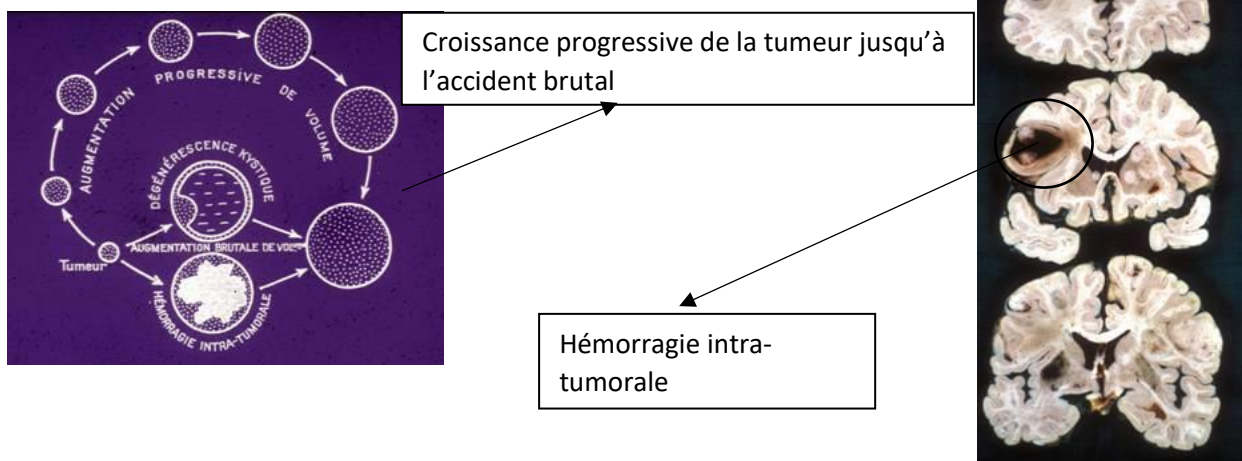
- **L'hémorragie par malformation cérébrale :** Elle peut être localisée au niveau des artères (exemple des anévrismes) ou être extrêmement volumineuse (comme dans le cas des shunts, c'est-à-dire un passage direct du sang des artères vers les veines sans passer par les capillaires).

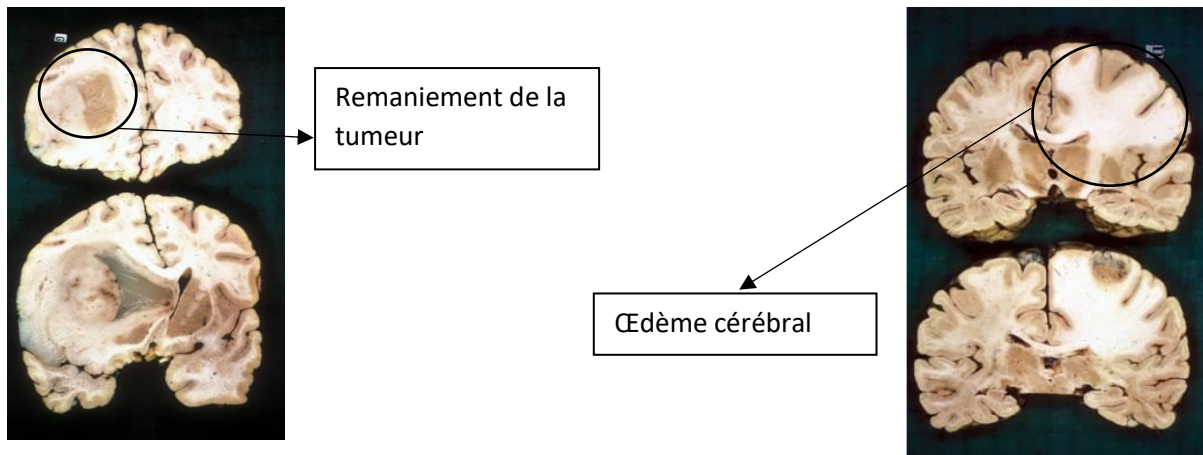
Dans des shunts, le système veineux va grossir de plus en plus (car il n'est pas fait pour recevoir autant de sang artériel d'un coup), jusqu'à saigner. En imagerie, l'examen est relativement facile. En examen morphologique, on peut voir ces dilatations extrêmement importantes. Les premiers symptômes sont en général une épilepsie rebelle, avant même qu'il y ait la complication du saignement.



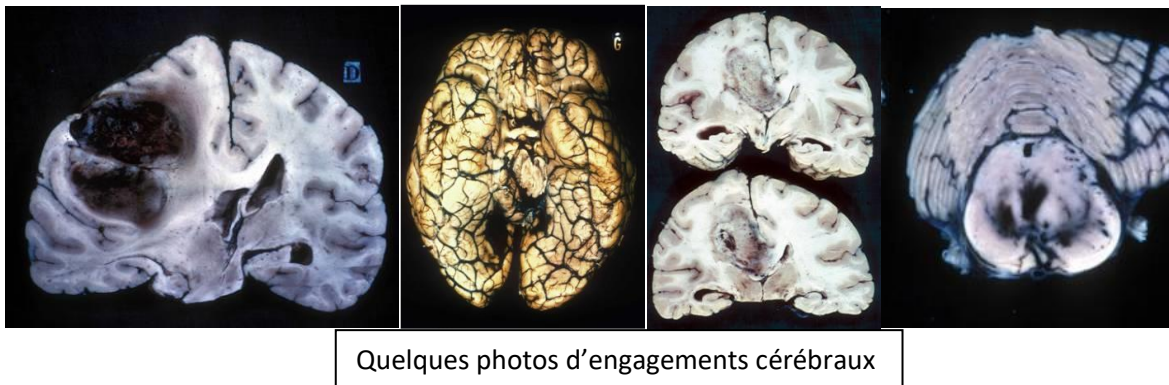
3) Les tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont caractérisées par un **déficit progressif, avec parfois des aggravations brutales**. Elles peuvent être repérées par des hémorragies et/ou des nécroses intra-tumorales et sont souvent associées à des œdèmes cérébraux (et donc à de l'HTIC). La vitesse de progression va dépendre de l'agressivité de la tumeur.



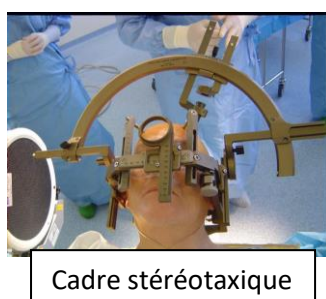
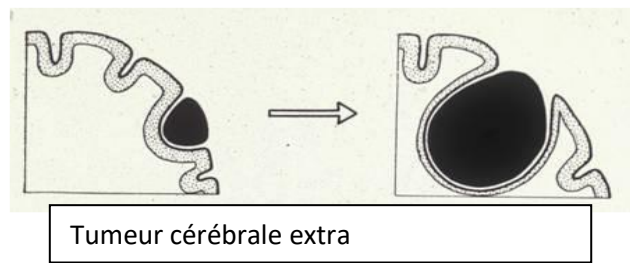
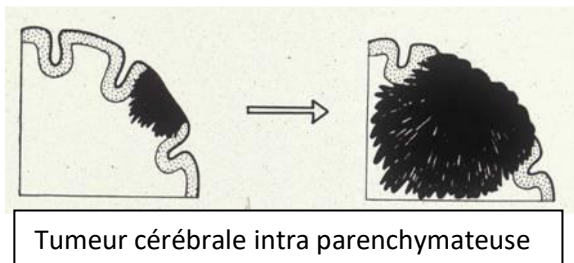


Une autre conséquence de la tumeur cérébrale correspond aux **engagements cérébraux**.



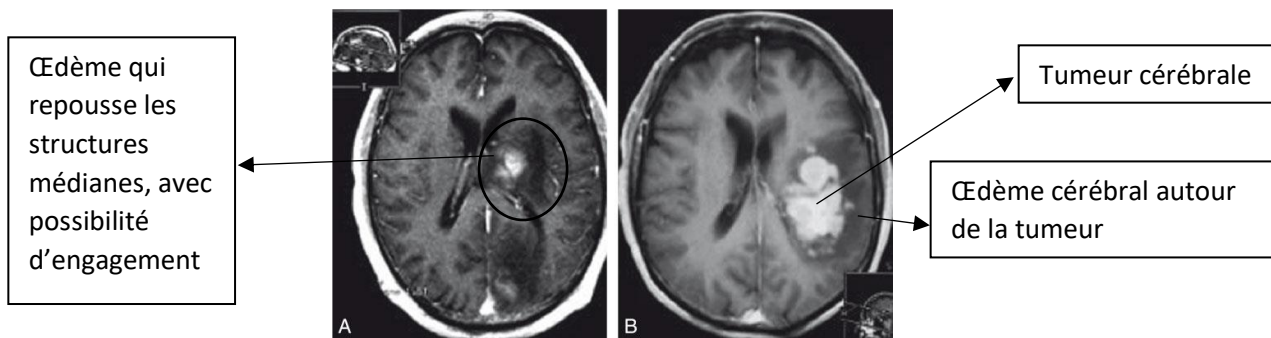
On distingue deux types de tumeurs cérébrales intracrâniennes :

- **Intra parenchymateuse** (à l'intérieur du cerveau) : La tumeur est dite « infiltrée ». La gravité est variée, en fonction du degré d'agressivité.
- **Extra parenchymateuse** (à l'extérieur du cerveau) : La tumeur a une influence indirecte sur le système nerveux par compression sur le cerveau. Elle est plus facile à traiter.

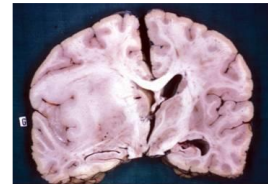


La pathologie tumorale est un des cadres où il est parfaitement légitime **d'effectuer une biopsie** de la tumeur (contrairement aux maladies dégénératives), car la cible est relativement facile à repérer. On peut utiliser un **cadre stéréotaxique**, qui va nous permettre de mesurer les coordonnées de la tumeur. Il s'agit cependant d'une démarche relativement lourde non sans risque pour le patient.

Exemple typique de tumeur cérébrale :

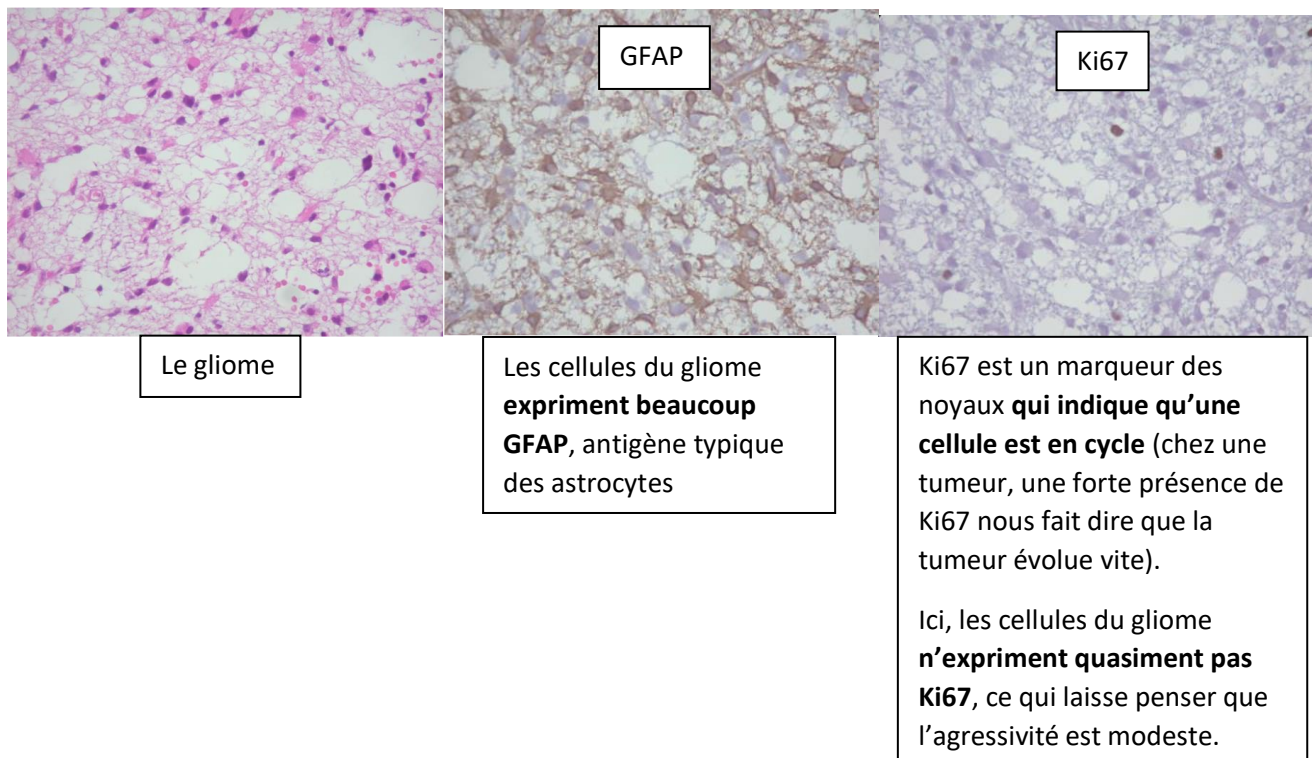


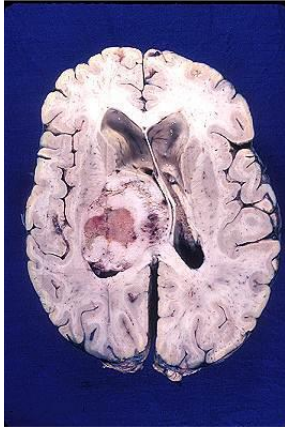
Les **gliomes** sont des tumeurs primitives (non métastatiques) infiltrantes du SNC. Leur degré **d'agressivité est modeste**, mais ces tumeurs sont très infiltrantes, ce qui les rend **difficile à opérer**. De plus, elles sont peu chimiosensibles. Il existe des protocoles variés en fonction de l'aspect neuropathologique et du profil moléculaire de la tumeur, qui vont être mis en jeu. Une des particularités de ces tumeurs correspond au fait **qu'elles ressemblent à des cellules du système nerveux** (voir exemple ci-dessous)



Gliome ayant infiltré la moelle épinière (et donc difficile à opérer)

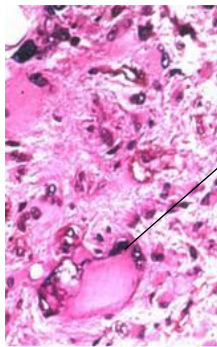
Exemple d'un gliome ressemblant à des astrocytes (cellules de soutien du système nerveux) :



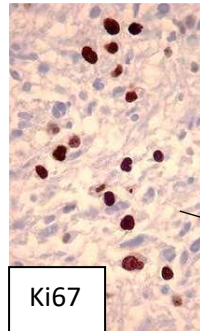


Les gliomes peuvent parfois être extrêmement agressives. On parle dans ce cas de **glioblastomes**. Malheureusement, il s'agit de la tumeur primitive du SNC **la plus fréquente** chez l'adulte, avec une espérance de vie entre 6 mois et 1 an après le diagnostic. Ces tumeurs se caractérisent **par des images de nécrose** (les cellules se multiplient tellement vite, or elles ont besoin de beaucoup d'O₂, ce qui fait qu'elles meurent au fur et à mesure, encourageant ainsi les autres cellules à proliférer).

On essaie de ralentir la vitesse de réplication de ces tumeurs, et les travaux actuels tendent à essayer d'identifier des profils morphologiques et moléculaires pour avoir des **cibles personnalisées**. Il y a des succès, grâce à une meilleure caractérisation des différentes tumeurs.

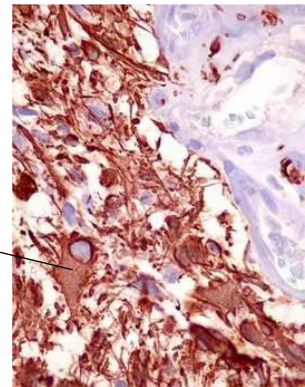


Présence d'**atypies cellulaires majeurs** (présence de noyaux de taille totalement aberrante)



Ki67

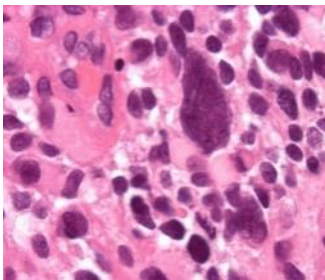
Différenciation **souvent astrocytaire**



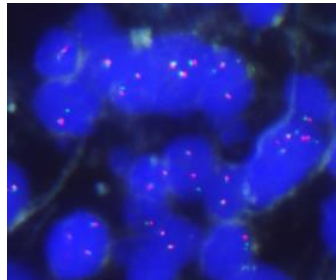
Index de prolifération beaucoup plus élevé

L'identification actuelle des tumeurs passe :

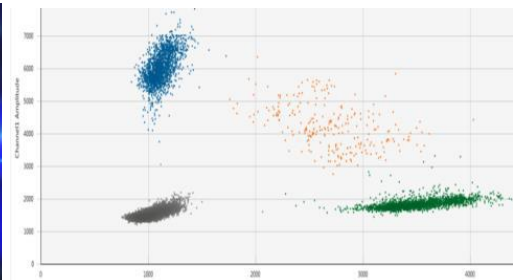
- Par des analyses **morphologiques** : A quoi ressemble la tumeur ? A quoi ressemble les noyaux ?
- Par des analyses **moléculaires par hybridation in-situ** : Cela permet de voir les séquences d'Acides Aminés (AA) propres à la tumeur. En effet, une tumeur c'est une mutation génétique somatique (non héréditaire). C'est l'hybridation in-situ qui va nous permettre de détecter où se situe cette mutation génétique.
- Par de la **biologie moléculaire in-vitro**.



Analyse morphologique
(par Histologie IHC)

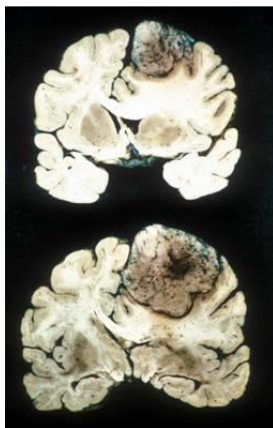
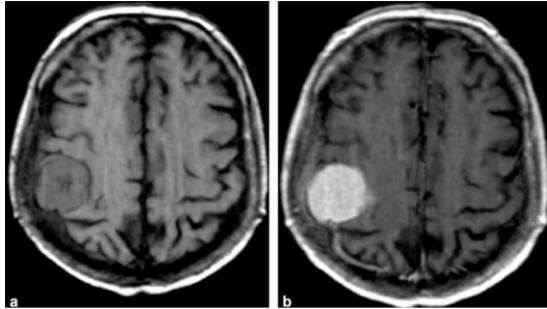


Analyse moléculaire
(par hybridation in-situ)

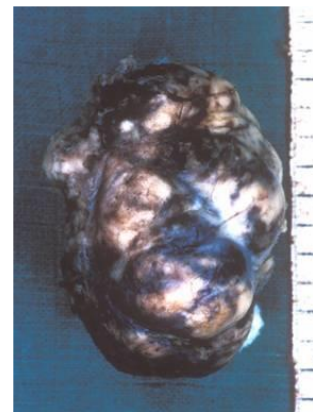


Analyse moléculaire
(par biologie moléculaire in-vitro)

Exemple d'une tumeur compressive extra-cérébrale :



La plupart de ces tumeurs compressives extra-cérébrales sont des **méningiomes**, qui sont des tumeurs qui se sont développées **à l'insu des leptoméninges**. Elles sont globalement d'évolution lente et bien limitées, mais elles surviennent à **des zones où elles ne sont pas faciles à extirper** (comme à la base du crâne). Elles sont caractérisées par des enroulements qui ressemblent à des cellules des méninges.



4) La sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une **maladie à poussées et à rechutes dans la substance blanche (SB)**. Cette maladie chronique du SNC, se caractérisant par des lésions multiples, présente plusieurs formes :

- **La forme rémittente** : C'est la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions de moins en moins complètes
- **La forme secondairement progressive** : Elle est caractérisée après une forme rémittente. Les poussées et les rémissions laissent place à une évolution progressive.
- **La forme primaire progressive** : Chez les patients malchanceux, l'évolution est d'emblée progressive.

Formes rémittentes : RRMS



Secondairement progressives : SPMS

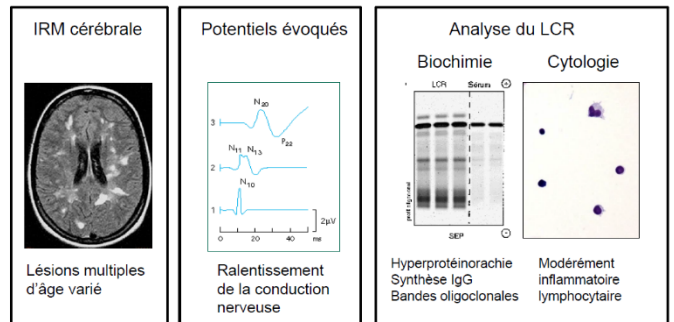


Primaires progressives : PPMS



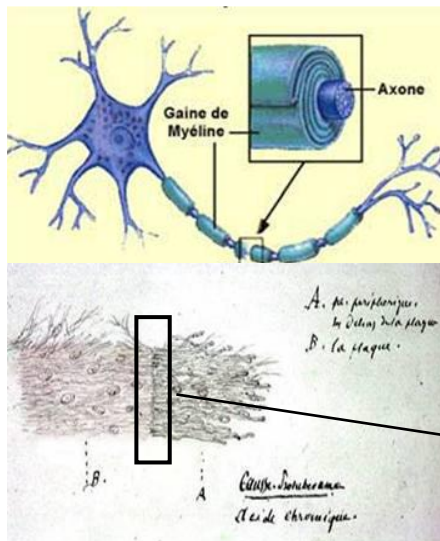
Le diagnostic repose sur trois types d'examen :

- **L'imagerie cérébrale** : Ça va montrer des lésions multiples, d'âge varié
- **Les examens électrophysiologiques** : En particulier les potentiels évoqués sensitifs et visuels, qui vont montrer un ralentissement de la conduction nerveuse
- **L'examen du LCR** : Ça peut être des analyses biochimiques qui vont montrer une hyperprotéinorachie avec une synthèse intrathécale d'IgG et des bandes oligoclonales (extrêmement évocateur de la maladie), ou des analyses cytologiques qui vont montrer un liquide modérément inflammatoire avec quelques lymphocytes/monocytes. (Si le LCR est très inflammatoire, il faut penser à autre chose qu'une sclérose en plaques, comme une encéphalite).



L'examen histopathologique reste indispensable dans deux cas :

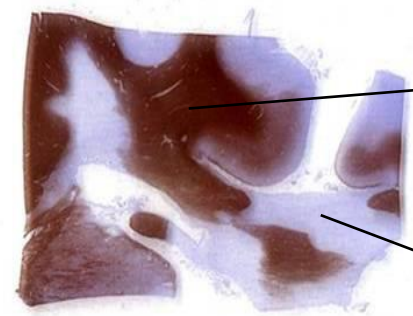
- Régulièrement dans les **cadres atypiques** (lorsqu'il y a des lésions pseudo-tumorales par exemple),
- **Pour la recherche** sur la sclérose en plaques.



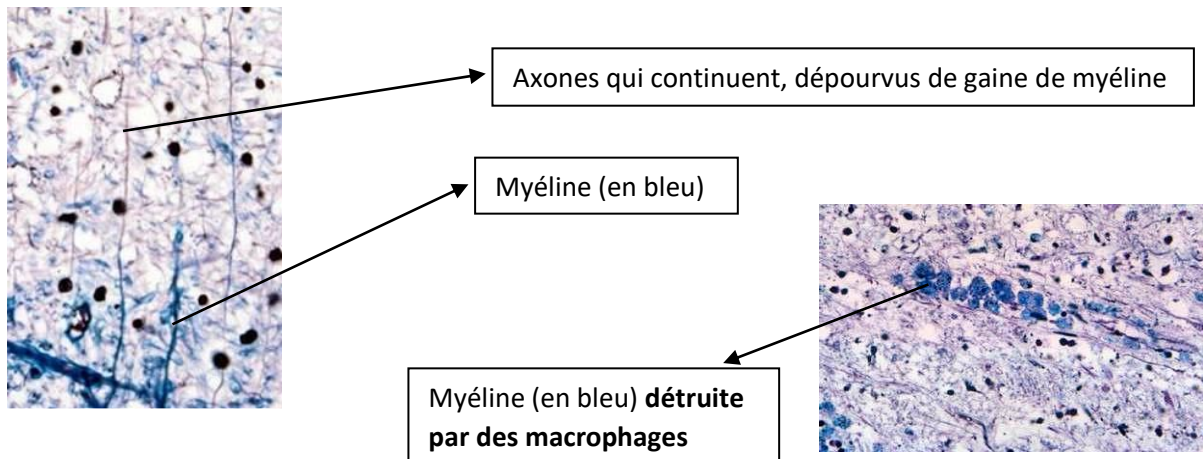
La sclérose en plaques est une **maladie de la myéline** (gaine protectrice autour des axones), auto-immune, avec une action inflammatoire contre les gaines de myéline.

Cette démyélinisation a été décrite dès le 19ème siècle par Charcot.

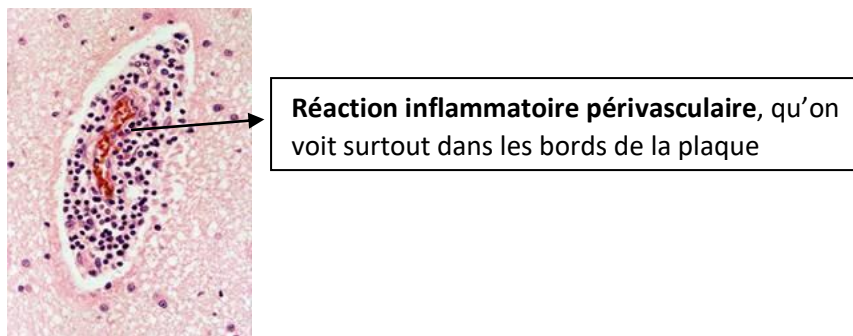
Dessin des fibres nerveuses par Charcot, où l'on voit une **interruption brutale de la gaine de myéline qui montre le bord de la plaque**



Coupe transverse de cerveau

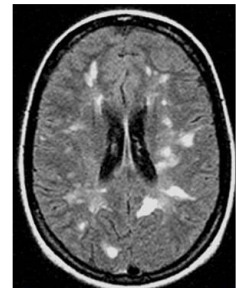


L'examen des débris de myéline dans les macrophages permet de **dater la démyélinisation** (si elle est récente, il y a beaucoup de débris dans les macrophages car ils n'ont pas le temps de digérer)



Une des caractéristiques de la maladie, c'est la **dissémination temporo-spatiale**. Les lésions sont multiples, et touchent différents endroits du SNC, avec une tendance **spontanée à la remyélinisation**.

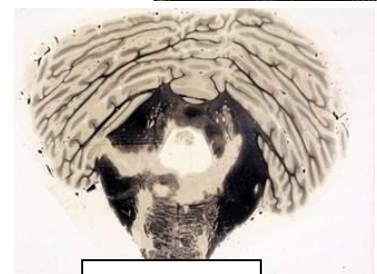
Cependant, les patients accumulent du handicap malgré tout... Historiquement, on a pensé que la remyélinisation était de mauvaise qualité (ce qui est assez vrai).



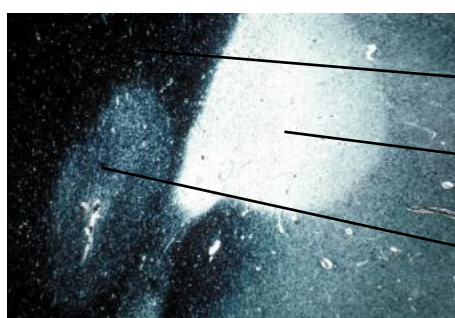
Atteinte de la moelle osseuse



Atteinte du chiasma optique



Atteinte du cervelet

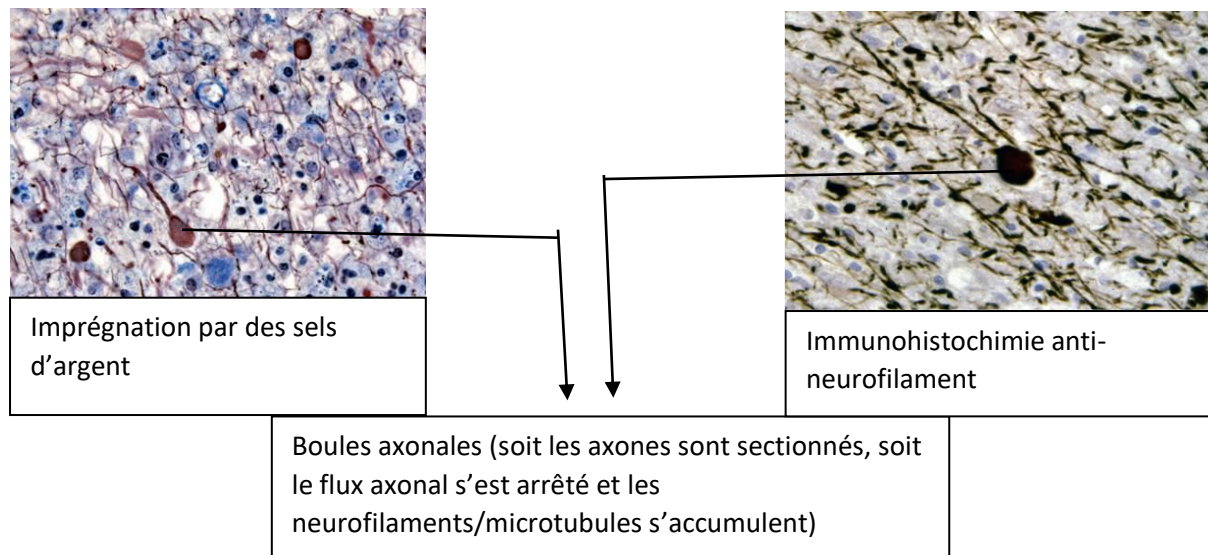


Myéline

Plaque de sclérose

Plaque remyélinisée

Outre la mauvaise qualité de la remyélinisation, on observe aussi que les axones **souffrent des cycles démyélinisation/remyélinisation**, ce qui est en partie responsable des handicaps liés à la sclérose en plaque.

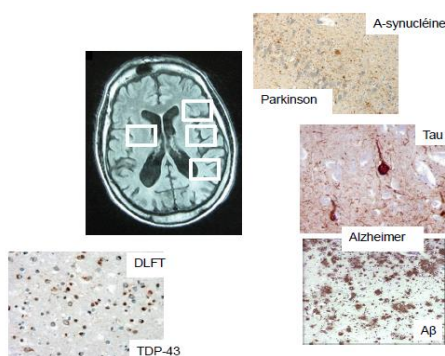
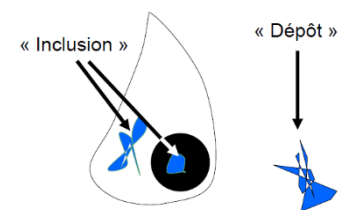


5) Les maladies neurodégénératives

Les maladies neurodégénératives sont des **maladies progressives qui connaissent la neuroanatomie et qui concernent tout un système de connections**. On peut considérer partiellement que la sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative (car oui ça touche les axones, mais non car ça ne concerne pas un système de connections).

Longtemps, on pensait que maladie neurodégénérative était synonyme de mort neuronale. Cependant, on se rend compte que **la mort neuronale est assez tardive** : certes il n'y a un dysfonctionnement des neurones mais cela n'implique pas mort neuronale. Maladie neurodégénérative est **plutôt synonyme d'accumulation protéique dans des régions spécifiques**.

L'accumulation protéique peut se faire soit à l'intérieur des cellules (on parle alors d'**inclusion**), soit à l'extérieur des cellules, sous forme de **dépôts** (dans la maladie d'Alzheimer, dépôt de protéines dans le parenchyme cérébral).

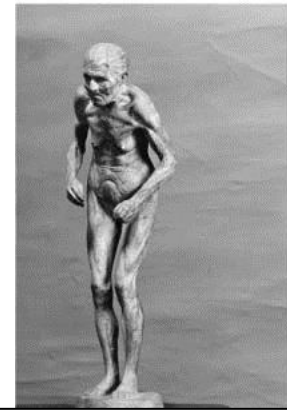


Le diagnostic de certitude d'une maladie neurodégénérative ne peut se faire que sur un cerveau entier, sur lequel **on va faire des échantillons, dans des zones représentatives du système de connexion neuronal**. Puis on analyse le tout par des examens immunohistochimiques : on cherche de l'*alpha-synucléine* dans la maladie de Parkinson, *des protéines Abêta et Tau* dans la maladie d'Alzheimer, *du TDP-43* dans les dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales (DLFT).

La recherche sur les maladies neurodégénératives passe par l'examen du tissu cérébral humain (avec des banques de tissu).

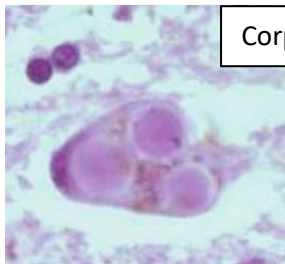
Exemple de la maladie de Parkinson :

Cette maladie a été décrite par un médecin généraliste anglais, James Parkinson. Il décrit cette maladie comme étant une « **paralysie agitante** ». C'est l'équipe de Charcot qui nomme cette maladie « maladie de Parkinson ». Cette maladie se caractérise par une **perte neuronale au niveau de la Substance Noire** (structure pigmentée du mésencéphale), causant une **rupture d'une boucle dopaminergique** qui lie le mésencéphale au striatum et causant ainsi une rigidité. Ces neurones meurent car il y a **accumulation d'alpha-synucléine dans ce qu'on appelle des corps de Lewy** (corps arrondis rose/éosinophiles).



Sculpture de Paul Richet,
Maladie de Parkinson

Il y a une **progression ascendante** de la périphérie (structures neuronales du système digestif) vers le pont. Cette maladie se caractérise tout d'abord par des troubles digestifs, de l'hypotension orthostatique. Puis l'atteinte du pont entraîne des troubles de sommeil paradoxal. Ce n'est que lorsque le mésencéphale est atteint qu'on a des symptômes de type rigidité, akinésie et tremblements.



Corps de Lewy

Coloration à l'anti-alpha-synucléine

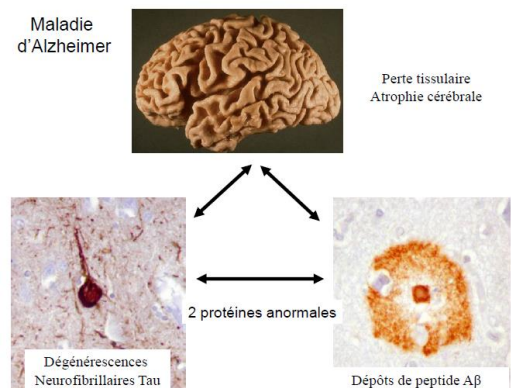


Exemple de la maladie d'Alzheimer :

Il s'agit de la maladie neurodégénérative la plus fréquente. Attention cependant, cette maladie n'est **pas synonyme de « démence sénile »** ! Si on exclut la démence sénile (d'origine vasculaire avec des petits trous dans le cerveau, ou multifactorielle), les véritables cas d'Alzheimer ne représentent **que la moitié des cas**. Les symptômes sont assez stéréotypés, avec d'abord des troubles de la mémoire, puis des troubles instrumentaux (dus à l'atteinte du lobe temporal, puis pariétal, puis les autres lobes).

Au sens neuropathologique, la maladie d'Alzheimer est progressive due à **l'accumulation de deux protéines** dans les mêmes régions :

- Accumulation de **la protéine Tau** dans les neurones
- Accumulation de **la protéine Abêta sous forme de dépôts, hors des neurones, dans le cortex (substance grise profonde)**



L'accumulation **de la protéine Tau** se fait toujours dans le même ordre en commençant par :

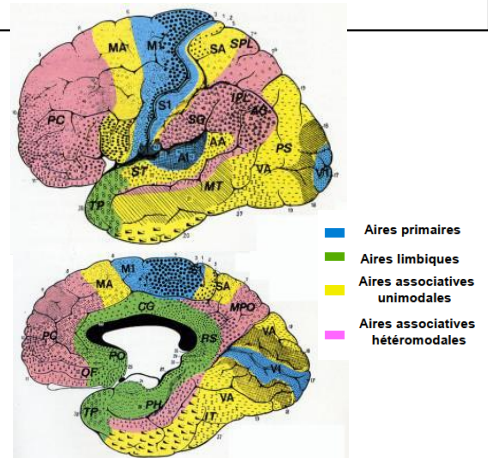
- La région de l'**hippocampe**,
- Le **cortex limbique** (ce qui explique ainsi les troubles de la mémoire),
- Les **aires associatives multimodales**
- Les **aires associatives unimodales**

POINT DEFINITION : *Tout ce qui fait notre mouvement est traité dans les aires associatives. Ces aires vont mouliner nos souvenirs, nos émotions pour induire notre mouvement. Il existe deux types d'aire associative :*

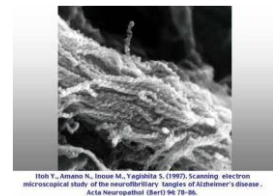
- Les aires unimodales, comme par exemple les aires associatives visuelles. Le cortex primitif visuel va tout de suite traiter les informations visuelles, avant de le transmettre au cortex associatif visuel qui va associer le tout à des souvenirs.
- Les aires multimodales. Si on reprend la vision, l'information visuelle (un bus qui arrive droit sur nous) va induire un mouvement (s'écarter du bus), le tout grâce à ces aires multimodales.

- Si le patient est encore vivant, **les aires primaires** (entraînant des paralysies ou des troubles visuels)

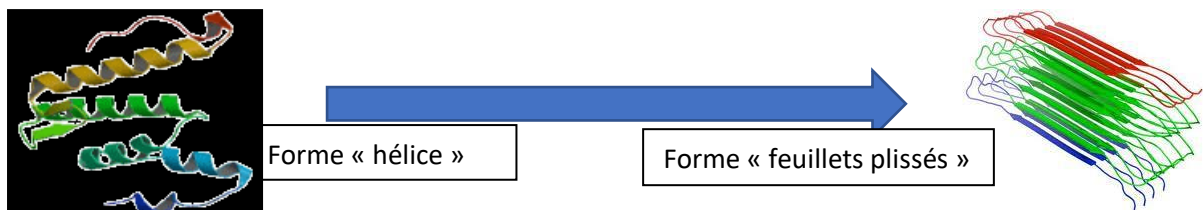
La maladie d'Alzheimer va d'abord toucher les aires associatives temporales et pariétales, avant de toucher toutes les aires.



La protéine Tau s'accumule sous forme de brins de laine, ce qui forme des **dégénérescences neurofibrillaires** (comme un paquet de fibres).

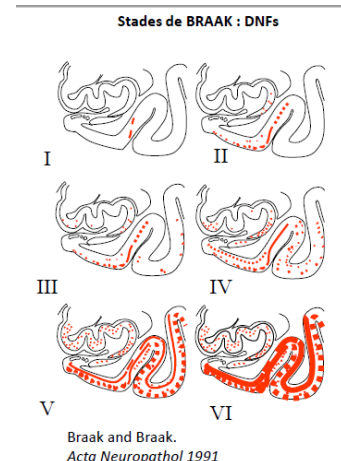


A l'état normal, la protéine **Abêta** est sous forme d'hélices. Par mauvais découpage par les enzymes, il y a accumulation de la protéine sous forme de feuillets plissés : ce sont les **plaques amyloïdes**.

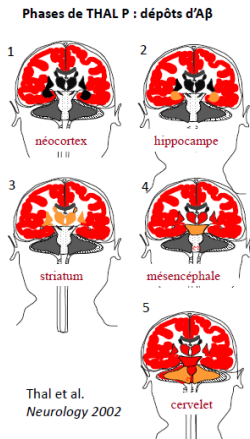


Le dépôt des deux protéines, même s'il est parallèle, **ne se fait pas exactement au même endroit** :

- L'état de l'accumulation de la **protéine Tau** est quantifié par les stades de BRAAK.



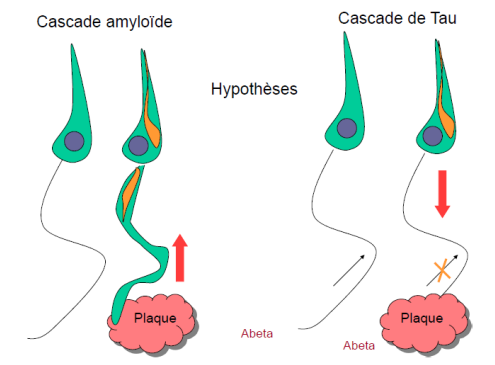
Braak and Braak.
Acta Neuropathol 1991



- La **protéine Abêta** va d'abord se déposer dans le néocortex (occipital, temporal), puis dans l'hippocampe, puis dans la substance grise profonde (le striatum), puis dans le mésencéphale, et enfin le cervelet.

Très longtemps, c'est **l'hypothèse de la cascade amyloïde** qui a prévalu : on pensait que la **précipitation de protéines amyloïdes Abêta** qui entraînait la **dégénérescence neurofibrillaire via Tau**. Cependant, on a également trouvé beaucoup de cas où l'on trouvait Tau mais pas Abêta...

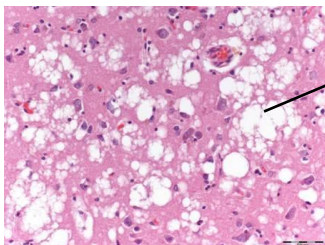
Il y a donc aussi l'hypothèse inverse, qui nous dit que **c'est une cascade de Tau** (dégénérescence neurofibrillaire) qui a un effet sur l'accumulation d'Abêta. **Il y a donc une interaction entre ces deux hypothèses.**



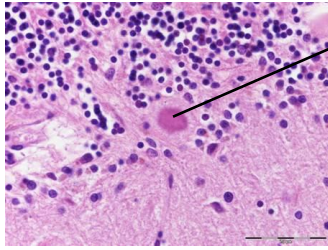
6) La maladie de Creutzfeldt-Jakob

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (CJ) est une **maladie du cortex, à évolution rapide** (quelques mois). Elle se caractérise par une **encéphalopathie spongiforme** (maladie du cerveau, le transformant en éponge → trous dans le cortex).

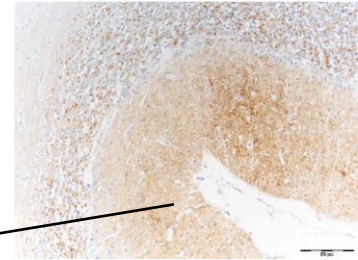
*On connaissait déjà des formes animales depuis le 18^e siècle. Dans les années 1920, la maladie est décrite par Creutzfeldt et Jakob comme étant une maladie neurodégénérative (donc non transmissible), touchant principalement des sexagénaires. Dans les années 1960, Gajdusek (médecin biologiste) s'intéresse à la maladie de CJ et entre en contact avec des ethnologues de Papouasie Nouvelle-Guinée. En effet, des jeunes femmes développaient une maladie caractérisée par des troubles cognitifs et des troubles de l'équilibre et mouraient en quelques mois. Cette maladie est appelée le « Kuru » (Tremblement). Ce peuple avait aussi des rites funéraires de cannibalisme (les hommes mangeaient les muscles du défunt, tandis que les enfants et les femmes mangeaient les viscères dont le cerveau). Gajdusek récolte ces cerveaux, et les injecte à des singes, qui ont la maladie 18 mois plus tard. Il prouve ainsi que la maladie de CJ est **bien transmissible**, ce qui lui vaut le prix Nobel. A l'époque, on se dit donc que toutes les maladies neurodégénératives sont transmissibles. Gajdusek continue ses expériences (injection de cerveau d'Alzheimer chez les singes, de Parkinson), mais ça n'a rien donné...*



Trous valant à cette maladie le nom d'encéphalopathie spongiforme



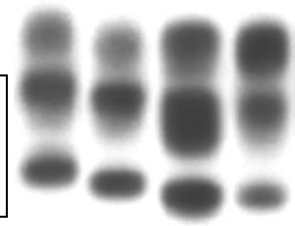
Plaques, de type Kuru, avec un dépôt amyloïde de prion Prp sous forme de feuillets plissés, entourés d'un anneau clair



Accumulation du prion Prp anormal

La Prp est une protéine normale de la membrane du neurone. Dans les conditions pathologiques, le prion Prp anormal **résiste aux protéases**.

Gel de protéines résistantes aux protéases, chaque colonne correspondant à différents profils de la maladie



Les affections à prions sont des maladies neurologiques **rare**s (60 nouveaux cas/an environ), d'allure dégénérative, habituellement **déméntielles**. Elles peuvent être :

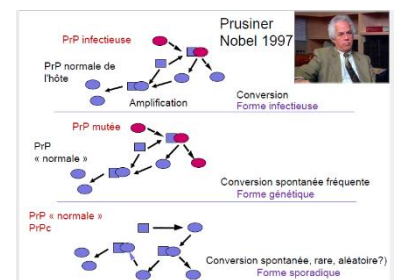
- **Sporadique** (l'immense majorité des cas, pas de facteur favorisant identifiable),
- **Génétique** (dans des familles, il y a une transmission autosomique dominante)
- **Infectieuse** (exemple de la maladie de la vache folle)

Dans les trois cas, la **maladie reste transmissible**. La théorie du Prion, c'est le changement de forme d'une protéine normale de l'organisme (la Prp) qui devient amyloïde (riche en feuillets bêta), insoluble, très résistante **et infectieuse**.

POINT DEFINITION : Une maladie contagieuse se transmet par un vecteur (postillons, contact physique), ce qui est différent d'une maladie transmissible (par exemple, la maladie de CJ et le paludisme sont transmissibles mais pas contagieux).

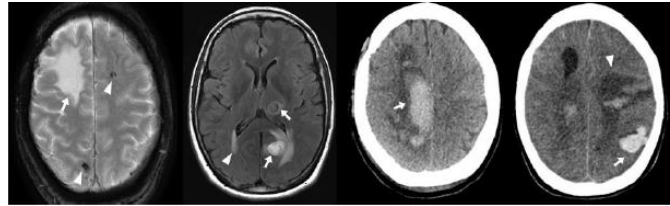
Tout le monde se disait à l'époque que la maladie de CJ se transmettait par des virus. Prusiner a trouvé que c'est le **changement de forme d'une protéine qui est à l'origine de la maladie de CJ** (il s'est inspiré des levures). Il mène trois expériences qui vont étayer sa théorie :

- En contact d'une Prp infectieuse, la protéine normale va changer de forme, ce qui implique une contagion (pas entre individus mais entre protéines).
- Le Prp muté va agir de la même manière que la Prp infectieuse.
- Le cas le plus mystérieux est le cas sporadique. Pourquoi une protéine Prp changerait de conformation par elle-même pour infecter les autres protéines ? On pense que cela est dû à des facteurs déclencheurs X. Ces cas sont malgré tout les plus fréquents de la maladie de CJ.

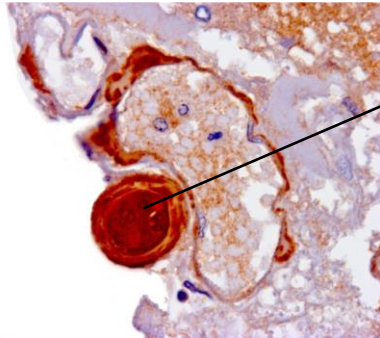


III) Petit cas clinique

Situation: Une femme de 46 ans, cognitivement normale, brillante (chercheuse au CNRS), et qui développe en quelques semaines une série d'hématomes plutôt lobaires.

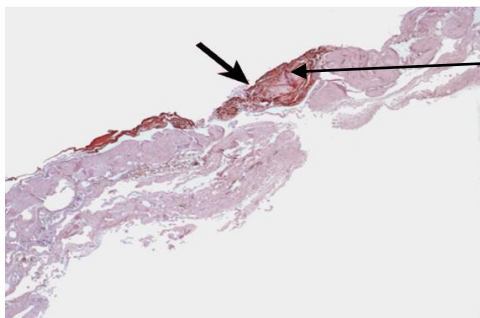
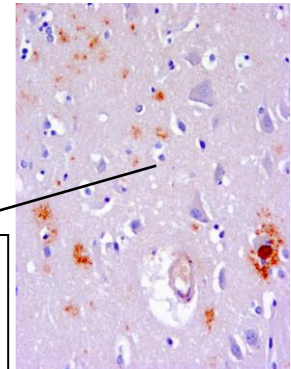


On pense donc à une angiopathie amyloïde.



Angiopathie amyloïde sévère

Dépôt intra parenchymateux de protéines Tau (la patiente ne fait pourtant pas d'Alzheimer)



Dépôt d'Abêta sur la dure-mère (bizarre, normalement ces dépôts sont au niveau des vaisseaux corticaux...)

En fait, à l'époque, quand elle était petite, elle a fait un traumatisme crânien assez sévère, et elle a été opérée pour faire une greffe de dure-mère.

Qu'est-ce que ça veut dire ? Il n'y a pas que la maladie de CJ qui est transmissible... Si Gajdusek avait attendu plusieurs dizaines d'années après l'injection de cerveau atteint d'Alzheimer ou de Parkinson à ses singes, ils auraient pu avoir quand même des maladies neurodégénératives. Ces maladies peuvent donc aussi être transmissibles (pas contagieuses !)...

Pour étudier ces phénomènes, il existe des réseaux nationaux de dons de cerveaux (Neuro-CEB), et un réseau de surveillance de la maladie de CJ, qui permettent de mieux connaître le mécanisme des maladies neurodégénératives (transmission/propagation des protéines, mécanisme d'inflammation dans la sclérose en plaques, etc)

