

# Chapitre 3

## Pathogénie et physiopathologie de la maladie de Parkinson

Benjamin Dehay

### La maladie de Parkinson

#### Historique

La maladie de Parkinson doit son nom au médecin londonien, James Parkinson (1775–1824), qui le premier l'a décrite en 1817, dans un mémoire intitulé *An Essay on the Shaking Palsy* [1]. Dans cette monographie de cinq chapitres comportant 66 pages, il a rapporté les signes et symptômes observés sur six sujets, en mettant en avant une maladie d'apparition insidieuse et évoluant de manière progressive et handicapante. Il a décrit le tremblement de repos, la posture fléchie et la festination (emballement de la marche). La principale personne à amener l'attention sur la contribution de James Parkinson fut Jean-Martin Charcot, un des premiers neurologues cliniciens du XIX<sup>e</sup> siècle. Charcot a ajouté de nombreux détails aux observations faites par James Parkinson et a identifié les signes de bradykinésie — un ralentissement des mouvements et une perte de la finesse des mouvements telle que pour la tâche d'écriture — et de rigidité musculaire comme principales caractéristiques de la maladie. Il a reconnu que le tremblement était typique, mais pas une caractéristique essentielle pour le diagnostic. En tant que tel, et par respect pour James Parkinson, il a suggéré que la désignation nosographique correcte devrait être maladie de Parkinson. D'un point de vue neuropathologique, Edouard Brissaud sera le premier à proposer la substance noire comme épïcéntré de la maladie dès 1895 : « *A lesion of the locus niger could very well be the anatomical basis of Parkinson's disease* [2]. ». En 1912, le neurologue

Friedrich Heinrich Lewy, qui travaillait dans le laboratoire d'Alois Alzheimer en Allemagne, utilisa de nouvelles techniques de coloration sur cerveaux post mortem de patients atteints de la maladie de Parkinson [3]. À l'intérieur de divers groupes de neurones sous-corticaux, Lewy trouve la présence d'inclusions intraneuronales particulières, compactes et sphériques, qui seront plus tard dénommées d'après lui. Lewy trouve également une variabilité dans l'occurrence de ces agrégats : quelques cerveaux parkinsoniens en manquent, tandis que certains cerveaux sains les contiennent. Cette observation a ouvert un débat, qui se poursuit encore aujourd'hui, sur la relation précise entre les corps de Lewy et la maladie de Parkinson. L'hypothèse, émise par Brissaud, sera étayée dès les années 1920 par l'étude post mortem de cerveaux de neuf cas parkinsoniens par Konstantin Tretiakkoff lors de sa thèse en 1919. Le neuropathologiste Konstantin Tretiakkoff (1892–1958), un neuropathologiste russe, décrit le processus lésionnel dans une région du mésencéphale appelée locus niger ou substance noire, avec perte neuronale, dépigmentation et réaction gliale. Il suggéra que la perte de neurones du cerveau dans la substantia nigra est la marque pathologique de la maladie de Parkinson et de syndrome parkinsonien post-encéphalitique — une condition similaire qui peut survenir chez les personnes après une infection virale. En 1960, Oleh Hornykiewicz et Herbert Ehringer de l'université de Vienne étudient les niveaux de dopamine dans des cerveaux post mortem de deux personnes atteintes de la maladie de Parkinson et de quatre atteintes de parkinsonisme post-encéphalitique. Dans les six cas, les niveaux de

dopamine dans le striatum sont inférieurs à ceux des cerveaux non atteints [4]. Quelques années plus tard, les chercheurs découvrent que la dopamine du striatum provient de neurones projetés à partir de la substance noire. Dans le but de traiter la maladie de Parkinson en restaurant les niveaux de dopamine, Hornykiewicz et Walther Birkmayer, également à l'université de Vienne, donnèrent aux patients le précurseur de la dopamine, la lévodopa. En quelques heures, les patients immobiles ont pu bouger, avec des effets durant jusqu'à un jour. Le médicament est également efficace chez les personnes avec parkinsonisme post-encéphalitique et fut approuvé en 1970. D'autres traitements reposant sur la dopamine ont depuis été développés, mais la lévodopa, ou L-dopa, reste à ce jour le médicament le plus puissant pour soulager les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

## Épidémiologie de la maladie de Parkinson en quelques chiffres

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Elle constitue en outre une cause majeure de handicap chez le sujet âgé. Rarissime avant 45 ans, la maladie de Parkinson touche des sujets plus âgés, avec un pic autour de 70 ans : 1 % des plus de 65 ans sont concernés. Au total, entre 120 000 et 150 000 personnes sont touchées en France et environ 8 000 nouveaux cas se déclarent chaque année. En Europe, il est estimé un nombre de cas d'environ 1 100 000. Dans une étude publiée en 2018, les auteurs ont conclu que, dans le monde, le fardeau de la maladie de Parkinson avait plus que doublé en 26 ans, passant de 2,5 millions de patients en 1990 à 6,1 millions de patients en 2016. Le nombre de patients au cours des trente prochaines années donnerait plus de 12 millions de patients dans le monde d'ici 2050 environ [5]. Avec l'accroissement de l'espérance de vie, la population risque davantage d'être touchée par les maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson. Le genre est aussi un facteur de risque pour la maladie de Parkinson, dont l'incidence

s'avère plus élevée pour les hommes que pour les femmes : les hommes sont atteints de 1,5 à 2 fois plus que les femmes.

## Étiologie

### Formes sporadiques

La cause de la maladie de Parkinson (MP) reste à ce jour inconnue. L'âge reste le facteur de risque majeur de ces maladies neurodégénératives. Cependant, une combinaison de facteurs environnementaux et génétiques est aujourd'hui suggérée comme initiatrice des pathologies, faisant de la maladie de Parkinson une affection multifactorielle avec majoritairement des formes sporadiques (90 %) probablement liées au vieillissement. Des facteurs environnementaux ont été fortement suspectés lorsqu'en 1982 Langston et ses collègues ont découvert que le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) a été la cause d'une profonde et irréversible condition neurologique presque impossible à distinguer de la MP chez des toxicomanes de la côte ouest des États-Unis [6]. Depuis ces observations, des études épidémiologiques ont recherché une éventuelle surexposition des patients atteints de la maladie de Parkinson à des agents chimiques de structure proche de celle du MPTP, notamment certains insecticides et pesticides. Bien que le parkinsonisme puisse rarement être causé par une mutation d'un seul gène ou exposition environnementale, la plupart des cas de MP ont probablement une étiologie multifactorielle, le résultat d'une combinaison d'un environnement nocif et protecteur et de facteurs génétiques. Des pesticides, solvants, polychlorés biphényles et traumatismes crâniens ont été associés avec un plus grand risque de MP. Des comportements et des facteurs liés au mode de vie — comme le tabagisme et la consommation de caféine — ont le plus souvent été associés à un risque plus faible de MP.

### Formes génétiques

Des formes familiales, et donc génétiques, sont également recensées. Les formes génétiques de

la maladie de Parkinson représentent 5 à 10 % des cas dans la population. Il s'agit de formes familiales monogéniques à transmission mendélienne [7]. On distingue les formes à transmission autosomale dominantes ou récessives. Le [tableau 3.1](#) résume les principaux gènes et loci impliqués dans la maladie de Parkinson.

La première mutation génétique responsable de la maladie de Parkinson a été découverte en 1997, établie par la mise en évidence d'une mutation ponctuelle dans le gène de l' $\alpha$ -synucléine (*SNCA*), la substitution Ala53Thr, dans une famille italienne et trois familles grecques [8], ce qui a été le premier lien entre l' $\alpha$ -synucléine et la maladie de Parkinson. À ce jour, six mutations faux-sens ont été identifiées : Ala53Thr, Ala30Pro, Glu46Lys, His50Gln, Gly51Asp, Ala53Glu. Bien que ces mutations restent extrêmement rares, il est intéressant de noter qu'elles entraînent des syndromes cliniques distincts. En effet, seule la mutation Ala30Pro induit une maladie de Parkinson identique à la forme sporadique, tandis que les autres mutations induisent des formes

cliniquement plus précoces associées à une progression rapide et des symptômes secondaires tels que des hallucinations, des démences, des altérations du tractus pyramidal ou des dysfonctions autonomes. L'identification ultérieure de familles présentant une duplication ou une triplication d'une large portion du bras long du chromosome 4, incluant le gène de l' $\alpha$ -synucléine, a permis de suggérer qu'une augmentation de la quantité de protéine, sans mutation, pouvait à elle seule causer la maladie [9, 10]. Enfin, une relation de corrélation entre la quantité de protéine et la sévérité du syndrome clinique a pu être déterminée par l'observation de familles ayant une triplication du gène qui présentaient une forme cliniquement plus sévère que les familles n'ayant qu'une duplication. Une vingtaine d'années plus tard après sa découverte, de très nombreuses études ont confirmé l'implication de l' $\alpha$ -synucléine dans la maladie de Parkinson et de nombreuses stratégies thérapeutiques sur la maladie de Parkinson se focalisent maintenant sur cette cible [11].

Durant les deux dernières décennies, l'identification de différentes formes monogéniques de la maladie de Parkinson a clairement établi l'existence de différentes entités de maladies de Parkinson. Le premier point qu'il est important de noter est la différence dans l'âge de début de la pathologie en fonction du gène impliqué. Par exemple, les mutations dans le gène qui code la protéine *PARK-Parkin* sont responsables de formes précoces avec l'apparition des premiers symptômes entre 7 et 58 ans. Cet âge de début de la pathologie contraste avec l'apparition relativement tardive des premiers symptômes chez les porteurs de mutations de *PARK-LRRK2*. Un deuxième point important à noter est la diversité dans les fonctions des protéines impliquées qui ont collectivement fourni des indices uniques de comprendre les mécanismes de la neurodégénérescence en mettant en évidence les mécanismes pathogéniques sous-jacents de la maladie de Parkinson avec :

- des altérations dans le système de dégradation des protéines et des organites ;
- un dysfonctionnement mitochondrial ;
- un trafic et un recyclage des vésicules et protéines synaptiques et endosomales perturbés.

**Tableau 3.1.** Gènes impliqués dans les formes monogéniques de la maladie de Parkinson et de parkinsonisme.

Désignation et référence	Transmission	Précédente nomenclature
<b>Maladie de Parkinson</b>		
<i>PARK-SNCA</i>	AD	<i>PARK1/4</i>
<i>PARK-LRRK2</i>	AD	<i>PARK8</i>
<i>PARK-VPS35</i>	AD	<i>PARK17</i>
<b>Formes juvéniles de maladie de Parkinson</b>		
<i>PARK-Parkin</i>	AR	<i>PARK2</i>
<i>PARK-PINK1</i>	AR	<i>PARK6</i>
<i>PARK-DJ1</i>	AR	<i>PARK7</i>
<b>Parkinsonisme</b>		
<i>PARK-ATP13A2</i>	AR	<i>PARK9</i>
<i>PARK-FBXO7</i>	AR	<i>PARK15</i>
<i>PARK-DNAJC6</i>	AR	<i>PARK19</i>
<i>PARK-SYNJ1</i>	AR	<i>PARK20</i>

AD : autosomale dominant ; AR : autosomale récessif.

(Adapté de : Marras C, Lang A, Van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi J, et al. Nomenclature of genetic movement disorders : Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016 ;31(4) :436–57. © 2016 International Parkinson and Movement Disorder Society)

Même avec les connaissances actuelles de la génétique, en constante évolution, et de la pathologie, définir la maladie de Parkinson reste un défi [13]. De plus, les variants des gènes responsables de la maladie de Parkinson et d'autres peuvent conférer un risque de développer la maladie de Parkinson, ce qui peut éventuellement conduire à une autre sous-stratification des patients atteints de maladie de Parkinson. La plus récente et la plus grande étude d'association pangénomique menée sur environ 19 000 patients atteints de MP et environ 100 000 témoins d'ethnicité caucasienne a pu établir 26 loci génétiques indépendants, tels que le gène *GBA*, à risque de développer la maladie de Parkinson [14].

## Pathogénie de la maladie de Parkinson

La pathogénie est l'étude du processus par lequel une cause pathogène agit sur l'organisme et détermine une maladie ; et le processus lui-même.

### Aspects cliniques

À ce jour, il n'existe pas d'examen biologiques (recherche de biomarqueurs dans les fluides biologiques) qui permettent de poser un diagnostic sûr de la maladie de Parkinson. L'examen neurologique permettant de détecter les signes cliniques reste la principale méthode de diagnostic (cf. Partie 4). Dans les premiers temps, la pathologie évolue de façon insidieuse, rendant souvent le diagnostic difficile. À mesure que la pathologie progresse, la maladie de Parkinson devient de plus en plus invalidante, rendant les actes de la vie quotidienne de plus en plus difficiles.

Le syndrome clinique classique est caractérisé par une tétrade de symptômes moteurs :

- une rigidité posturale due à une raideur musculaire (hypertonie) ;
- une bradykinésie (lenteur du mouvement) voire une akinésie (absence de mouvement) ;
- une instabilité posturale ;
- un tremblement de repos.

Il est important de noter que le tremblement de repos n'est pas rencontré chez tous les

parkinsoniens. Ces symptômes cardinaux sont associés à des symptômes non moteurs (troubles cognitifs, troubles du sommeil, dysfonctions autonomiques), qui sont souvent des signes avant-coureurs de la pathologie et apparaissent bien avant les symptômes moteurs.

La pathologie se classe en cinq stades, selon l'échelle établie en 1967 par Hoehn et Yahr [15].

- Stade I : Symptômes unilatéraux.
- Stade II : Symptômes bilatéraux sans perte d'équilibre.
- Stade III : S'ajoutent les pertes d'équilibre.
- Stade IV : Symptômes invalidants sur le plan fonctionnel.
- Stade V : Symptômes confinant la personne à un état de dépendance.

Les traitements existant à ce jour sont symptomatiques, de types pharmacologiques ou neurochirurgicaux. Le traitement symptomatique pharmacologique de référence est le précurseur de la dopamine, la L-dopa (*L*-3,4-dihydroxyphénylalanine). Ce traitement réduit significativement les troubles moteurs tels que la bradykinésie et l'hypokinésie, mais il entraîne l'apparition de mouvements anormaux involontaires, appelés dyskinésies, chez la majorité des patients. Malheureusement, il n'existe actuellement pas de traitement capable de réduire ou ralentir le processus de dégénérescence dans la maladie de Parkinson.

## Anatomopathologie

Au point de vue anatomopathologique, la maladie de Parkinson est caractérisée par :

- une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (SNpc) qui innervent le striatum ;
- la présence de corps de Lewy, inclusions intraneuronales de protéines ubiquitinylées (cf. encadré « Points clés »).

### ● Points clés

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative, progressive sans traitement thérapeutique neuroprotecteur ou neurorestaurateur. Le facteur de risque le plus important est le vieillissement.

Sur le plan clinique, la maladie de Parkinson est caractérisée essentiellement par des troubles

moteurs : rigidité, akinésie, instabilité posturale et tremblement.

Au point de vue anatomopathologique, la maladie de Parkinson est caractérisée par :

- une perte progressive des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (SNpc) qui innervent le striatum ;
- cette perte de neurones dopaminergiques entraîne une diminution de la concentration de dopamine ;
- le marqueur anatomopathologique de la maladie de Parkinson est appelé le « corps de Lewy »

#### Implication de la protéine $\alpha$ -synucléine : de quoi parle-t-on ?

- La protéine  $\alpha$ -synucléine est un des constituants protéiques majoritaires du corps de Lewy.
- Plusieurs copies ou des mutations du gène *SNCA*, codant la protéine  $\alpha$ -synucléine, sont impliquées dans des formes familiales de maladie de Parkinson.
- La protéine  $\alpha$ -synucléine a la capacité de s'agréger et de se propager.

#### Atteinte du système dopaminergique dans la maladie de Parkinson

Dans la maladie de Parkinson, les symptômes moteurs sont provoqués par une altération de la voie des ganglions de la base. En effet, dans la maladie de Parkinson, la synchronisation entre des populations de neurones épineux moyens (MSN) dans le striatum dorsal peut sous-tendre un dysfonctionnement striatal qui interfère avec la propagation correcte du signal dans les noyaux gris centraux. Lorsque les premiers symptômes apparaissent, la maladie est installée depuis déjà quelques années, en moyenne 5 à 10 ans, et le taux de dopamine est déjà diminué de 50 % dans le striatum.

L'atteinte progressive spécifique des neurones dopaminergiques de la SNpc induit une diminution de la libération de dopamine au niveau du striatum, diminuant ainsi la capacité des neurones striataux à inhiber le globus pallidus externe (GPe). L'activité tonique du GPe lui permet, lorsqu'il n'est pas inhibé, d'envoyer des décharges au noyau sous-thalamique (STN) de façon

tonique. Dans la maladie de Parkinson, le STN est hyperactif, ne recevant plus une inhibition suffisante, et stimule de façon anarchique le globus pallidus interne (GPi) qui, en retour, va inhiber le thalamus, ce qui entraîne une diminution de l'excitation sur les neurones du cortex moteur entraînant un phénotype moteur hypokinétique (figure 3.1).

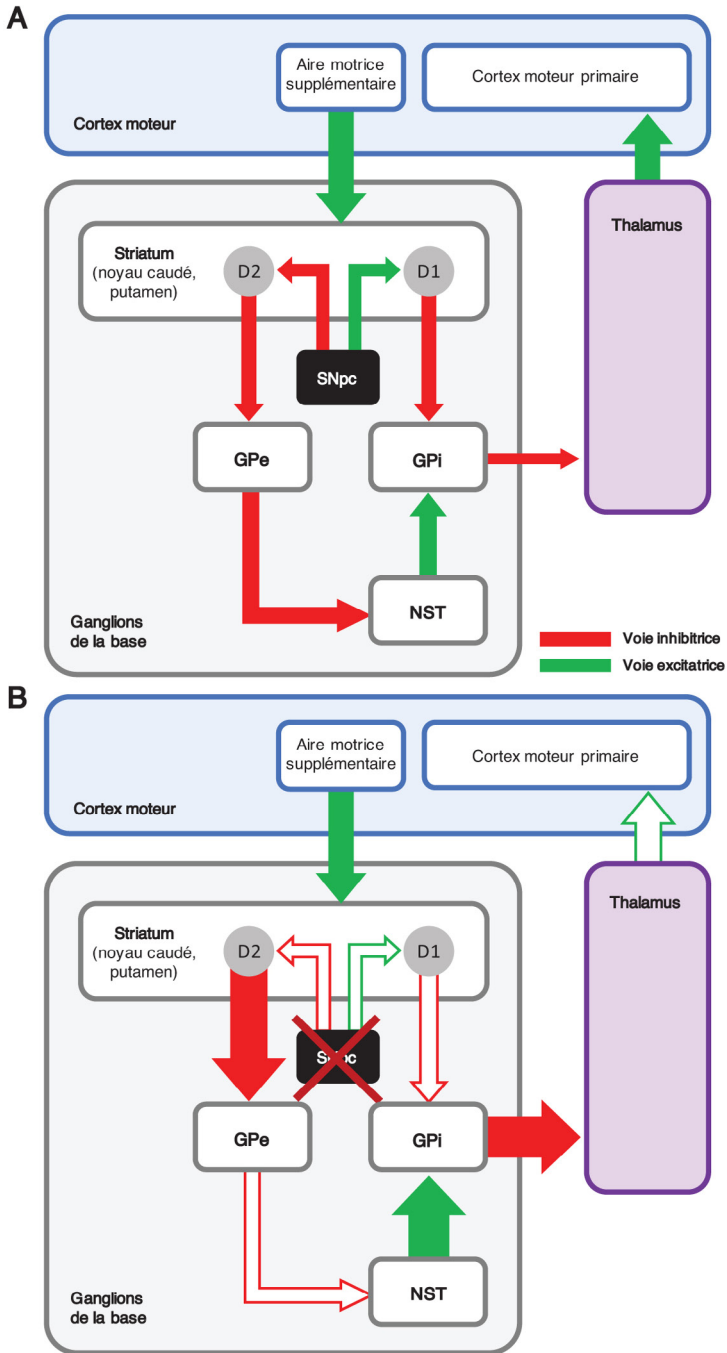
#### Le corps de Lewy

La caractéristique anatomopathologique principale est une accumulation intracytoplasmique de protéines ayant une conformation anormale. Ces agrégats éosinophiles, initialement décrits par Friedrich H. Lewy en 1912 et nommés par Konstantin Tretiakoff en 1919, prennent le nom de corps de Lewy dans le corps cellulaire, et le nom de neurites de Lewy dans les prolongements neuronaux. Ces corps de Lewy n'affectent pas seulement la population des neurones dopaminergiques et ils sont trouvés dans un grand nombre de populations neuronales à la fois périphériques et centrales [16]. Ces corps de Lewy sont donc des inclusions intraneuronales dont le composant protéique majoritaire est l' $\alpha$ -synucléine ( $\alpha$ -syn) [17] (figure 3.2). Ils correspondent à des inclusions circulaires de 5 à 25  $\mu$ m, dans lesquelles il est possible de distinguer un centre éosinophile dense et une couronne pâle où l' $\alpha$ -synucléine est majoritairement située. Au début des années 1990, avant son identification comme élément constituant des corps de Lewy, l' $\alpha$ -synucléine avait été décrite comme étant le précurseur d'un peptide trouvé dans la partie amyloïde des plaques séniles présentes chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

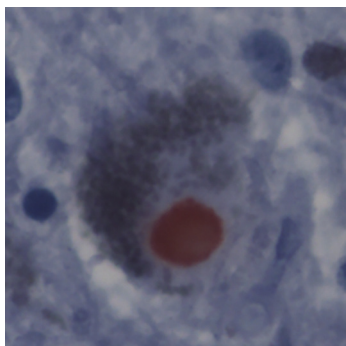
De manière identique à ce qu'ils avaient décrit au début des années 1990 pour la progression de la pathologie du peptide  $\beta$ -amyloïde ( $A\beta$ ) et de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer, le laboratoire d'Heiko Braak a émis, en 2003, une hypothèse selon laquelle la progression de la synucléinopathie, mesurée par la distribution des corps de Lewy, aurait une évolution cohérente et prévisible chez les patients parkinsoniens [18] (figure 3.3). Toujours selon Braak et al., la pathologie suivrait une progression caudo-rostrale entre des régions connectées sur un plan anatomique.

Elle débiterait en effet dans les bulbes olfactifs ou le noyau dorsal du nerf vague (X) et n'atteindrait

les neurones dopaminergiques du SNpc, qu'au stade 3 sur une échelle de 5 [18].



**Figure 3.1.** Altération de la voie des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson. A. Voie des ganglions de la base. B. Maladie de Parkinson. SNpc : substantia nigra pars compacta ; D1 : récepteurs D1 de la dopamine ; D2 : récepteurs D2 de la dopamine ; GPe : globus pallidus externe ; Gpi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique.



**Figure 3.2.** Coloration positive d' $\alpha$ -synucléine dans un corps de Lewy (rouge) chez un patient présentant la maladie de Parkinson.

## Physiopathologie de la maladie de Parkinson

La physiopathologie est l'étude des troubles du fonctionnement de l'organisme lorsqu'il est affecté par une maladie.

### Pathologie liée à la protéine $\alpha$ -synucléine et au-delà

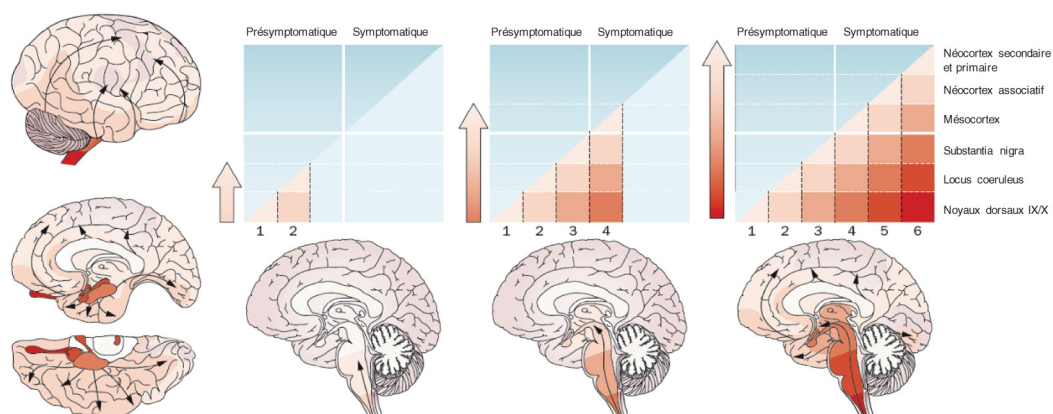
Bien que le rôle joué par l' $\alpha$ -synucléine fasse consensus vis-à-vis des mécanismes délétères sur la cellule engendrée par son agrégation, les mécanismes de neurodégénérescence mettent en évi-

dence les mécanismes pathogéniques sous-jacents de la maladie de Parkinson avec :

- des altérations dans le système de dégradation des protéines et des organites ;
- un dysfonctionnement mitochondrial ;
- un trafic et un recyclage des vésicules et protéine synaptiques et endosomales perturbés.

Les protéines mal repliées ou endommagées ainsi que les organites dysfonctionnels doivent être dégradés ou relargués par les neurones pour que ceux-ci restent fonctionnels et sains. Ce travail est réalisé par deux systèmes de dégradation de la cellule que sont le protéasome et l'autophagie. Des mutations génétiques affectant les deux systèmes ont été impliquées dans la maladie de Parkinson. De plus, il est facile de connecter ce type de dysfonctionnement de la dégradation à la pathologie liée à l' $\alpha$ -synucléine. En effet, un dysfonctionnement lysosomal favoriserait accumulation de l' $\alpha$ -synucléine qui, à son tour, pourrait aggraver le dysfonctionnement du lysosome en un cercle vicieux.

Les mitochondries et la phosphorylation oxydative — processus permettant la phosphorylation de l'ADP en ATP grâce à l'énergie libérée par l'oxydation de donneurs d'électrons par la chaîne respiratoire — sont essentielles pour la survie neuronale. En raison de la bioénergétique exigée liée à l'activité neuronale, les mitochondries dans les neuronales semblent fonctionner à flux tendu au niveau de leur capacité la plupart du temps,



**Figure 3.3.** Distribution des corps de Lewy dans la maladie de Parkinson selon l'hypothèse de Braak. (Source : Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. Nat Rev Neurol 2013 ;9(1) :13–24.)

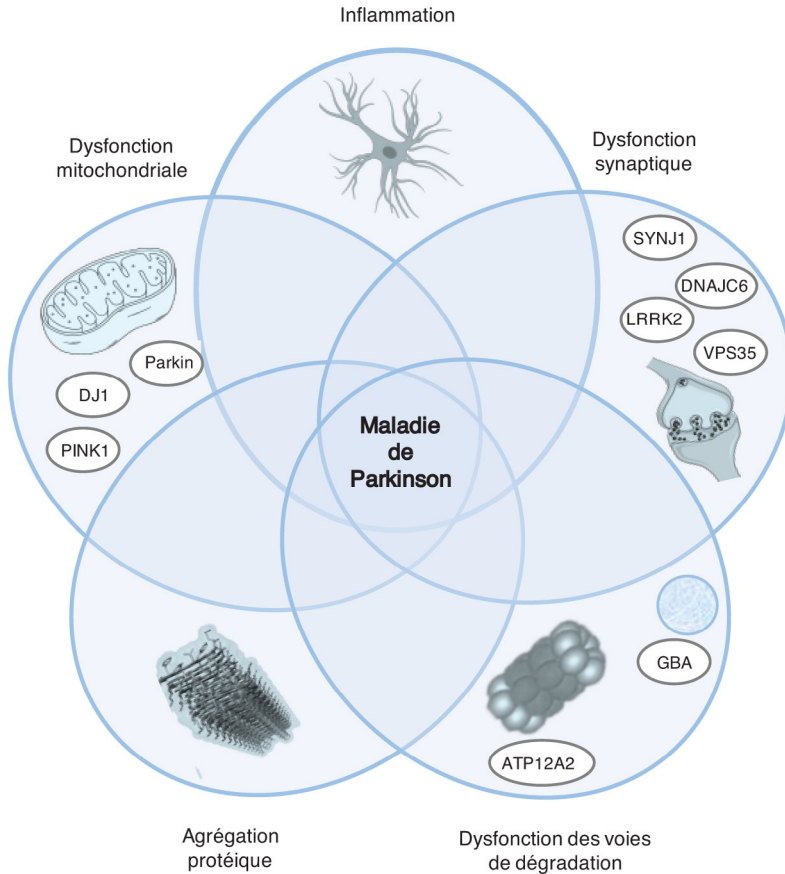
laissant peu de place pour un surplus d'activité ou l'apparition de dysfonctionnement. Plusieurs observations suggèrent que l'atteinte mitochondriale, modélisée par l'exposition à des toxines environnementales, des mutations génétiques ou liée à l'âge, pousse les neurones sur une « ligne de crête » bioénergétique qui mène à la mort du neurone.

Prises ensemble, ces observations soutiennent la vue que les altérations des fonctions de dégradation cellulaire et de la fonction mitochondriale sont des composantes essentielles à la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Que ces différents mécanismes puissent coopérer mutuellement dans l'initiation de la mort neuronale est aussi à envisager. Les principales

dysfonctions cellulaires observées dans la maladie de Parkinson sont résumées dans le schéma récapitulatif (figure 3.4).

### Vulnérabilité sélective des neurones dopaminergiques

Une autre hypothèse à considérer dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson peut être expliquée par des phénotypes intrinsèques aux neurones touchés décrits sous le terme de vulnérabilité sélective. Seul un petit sous-ensemble de neurones dans le cerveau dégénère dans la maladie de Parkinson ou montre d'autres signes de la pathologie. Pourtant, tous les neurones



**Figure 3.4.** Physiopathologie des mécanismes mis en jeu dans la maladie de Parkinson, mettant en évidence le rôle de gènes de la maladie de Parkinson monogénique et les formes sporadiques, ainsi que le gène *GBA* dans le contexte de la dégradation des protéines, de la fonction mitochondriale et de la fonction synaptique.



expriment l' $\alpha$ -synucléine, dépendent des mitochondries et de systèmes de dégradation des protéines efficaces. Dans la population de neurones à risque, certains traits inhabituels suivants sont partagés : des axones longs et très ramifiés avec la présence de nombreux sites de libération vésiculaires enrichis d' $\alpha$ -synucléine ; une activité autonome rythmique qui déclenche une élévation prononcée en concentration cytosolique de  $Ca^{2+}$  ; un haut niveau basal de stress oxydatif mitochondrial. La présence de neuromélanine est également une caractéristique à ces neurones. La neuromélanine est un pigment sombre et insoluble qui forme des granules dans plusieurs types de neurones du système nerveux central ; il est particulièrement concentré dans les neurones dopaminergiques de la substance noire et dans les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, et il s'accumule au cours du vieillissement. Plusieurs études ont suggéré qu'il puisse avoir un effet toxique sur les neurones dopaminergiques (inhibition de la dégradation des protéines, catalyseur de la libération des radicaux libres à l'oxygène, liaison à l' $\alpha$ -synucléine).

## Inflammation

Dans la maladie de Parkinson, il existe des preuves claires de l'activation du système immunitaire. Dans le cerveau, les cellules principalement responsables de l'immunité innée sont la microglie, impliquée dans la surveillance constante du microenvironnement cérébral (cf. chapitre 1). Des études post mortem et dans des modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson (cf. encadré) démontrent systématiquement une activation microgliale soutenue. Cette activation peut également entraîner des réponses immunitaires adaptatives, y compris l'infiltration de lymphocytes T, la production d'immunoglobines et des modifications des populations de cellules myéloïdes circulantes ; tous ont également été observés dans des études post mortem sur des patients et modèles animaux de la maladie.

### Modèles animaux

Les modèles animaux peuvent être utilisés comme un outil pour comprendre les causes, la biologie, la prévention et le traitement d'une maladie humaine. Les modèles animaux de maladies telles que la maladie de Parkinson peuvent être validés en utilisant des critères spécifiques qui respectent :

- la symptomatologie (signes cardinaux seulement ?) ;
- l'évolution progressive (à quels stades ?) ;
- l'anatomopathologie (SNpc seulement ?) ;
- l'occurrence de la mort neuronale ;

et également les besoins expérimentaux :

- faisabilité ;
- reproductibilité ;
- stabilité ;

et dirigés dans un but donné voire une question scientifique précise.

La nature des événements en amont responsable du déclenchement de la neuro-inflammation dans la maladie de Parkinson est encore incertaine. Les formes d' $\alpha$ -synucléine mal repliées, agrégées et oxydées, qui sont des inflammogènes puissants dans de nombreux tests, et également la neuromélanine, qui est vraisemblablement libérée à la mort de neurones dopaminergiques, peuvent stimuler l'activation de microglie cérébrale. L'activation de ces nombreux processus est susceptible de provoquer la mort neuronale, y compris la production de cytokines, l'activation de phagocytes et l'activation du système du complément.

En effet, la neuro-inflammation peut être la dernière voie commune de mort cellulaire résultant d'une variété de déclencheurs en amont dans la maladie de Parkinson. La neuro-inflammation peut offrir une opportunité importante pour intervenir dans la maladie de Parkinson. Contrairement aux processus qui sont bien en amont, comme le mauvais repliement des protéines, le flux de  $Ca^{2+}$  et le stress mitochondrial, la neuro-inflammation est susceptible d'être active chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

## Points clés

- Il est clair aujourd'hui que beaucoup d'avancées ont été faites depuis James Parkinson et il reste encore de nombreux aspects à mieux comprendre et à appréhender.
- Cependant, l'évolution à long terme a été améliorée grâce aux énormes progrès sur les traitements symptomatiques, mais l'évolution de la maladie de Parkinson reste toujours associée à un handicap cumulatif et intolérable.
- Il apparaît aujourd'hui que la maladie de Parkinson est multifactorielle, impliquant un aspect génétique, d'âge et des facteurs environnementaux. De multiples causes peuvent induire individuellement ou de manière synergique la mort neuronale. La maladie apparaît également multisystémique (déséquilibre au niveau des voies de sorties striatales) et multisymptomatique (syndromes moteurs et non moteurs).
- Comme première étape vers la recherche d'un remède, tout doit viser à arrêter le processus neurodégénératif. Espérons que les avancées prometteuses et attendues de la neuro-imagerie et de la génétique moléculaire permettront des études encore plus spécifiques et ciblées chez les patients et des sujets à risque, permettant une meilleure compréhension du déclenchement et de la progression de la maladie de Parkinson.

## Références

- [1] Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):223–36.
- [2] Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1(1):a008862.
- [3] Engelhardt E, Gomes MDM. Lewy and his inclusion bodies: Discovery and rejection. *Dement Neuropsychol* 2017;11(2):198–201.
- [4] Ehringer H, Hornykiewicz O. [Distribution of norepinephrine and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system]. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236–9.
- [5] Rocca WA. The burden of Parkinson's disease: a worldwide perspective. *Lancet Neurol* 2018;17(11):928–9.
- [6] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219(4587):979–80.
- [7] Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiol Rev* 2011;91(4):1161–218.
- [8] Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276(5321):2045–7.
- [9] Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Roumier C, Mouroux V, Douay X, Lincoln S, et al. Alpha-synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004;364(9440):1167–9.
- [10] Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003;302(5646):841.
- [11] Dehay B, Bourdenx M, Gorry P, Przedborski S, Vila M, Hunot S, et al. Targeting alpha-synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* 2015;14(8):855–66.
- [12] Marras C, Lang A, Van de Warrenburg BP, Sue CM, Tabrizi J, et al. Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force. *Mov Disord* 2016;31(4):436–57.
- [13] Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(4):454–62.
- [14] Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, Do CB, Hernandez DG, Saad M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014;46(9):989–93.
- [15] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427–42.
- [16] Dickson DW. Parkinson's disease and parkinsonism: neuropathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(8).
- [17] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388(6645):839–40.
- [18] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197–211.