

THÈSE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Vincent LE FOL

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2010

**La maladie de Parkinson :
actualités physiopathologiques
et axes de recherche thérapeutique.**

Président : M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie

Membres du jury : M. François LANG, Professeur de Pharmacologie

M. Laurent LESCAUDRON, Maître de Conférences en Physiologie

M. Thibaud LEBOUVIER, Docteur en médecine, neurologue

Table des matières

Table des figures.....	8
Table des tableaux.....	10
Avant-propos	11
Introduction	12
I- LA MALADIE DE PARKINSON IDIOPATHIQUE.....	15
A. Epidémiologie.....	16
B. Symptomatologie	18
1. Les signes cliniques moteurs.....	18
2. Les signes cliniques non-moteurs	20
<i>a. Les troubles neuropsychiatriques et cognitifs.....</i>	<i>20</i>
<i>b. Les troubles du sommeil.....</i>	<i>21</i>
<i>c. Les troubles du système nerveux autonome</i>	<i>22</i>
<i>d. Les troubles sensoriels</i>	<i>24</i>
C. Physiopathologie	26
1. Les ganglions de la base.....	26
<i>a. Le striatum</i>	<i>28</i>
<i>b. Le pallidum.....</i>	<i>30</i>
<i>c. La substance noire</i>	<i>32</i>
<i>d. Le noyau sous-thalamique ou corps de Luys</i>	<i>33</i>
2. Organisation fonctionnelle des ganglions de la base et physiopathologie des troubles moteurs.....	35
<i>a. Le modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.....</i>	<i>35</i>
<i>b. Remise en question et critiques du modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base.....</i>	<i>39</i>
<i>c. Actualisation du modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.....</i>	<i>40</i>
<i>d. Equilibre entre les taux de dopamine et d'acétylcholine dans les ganglions de la base</i>	<i>42</i>
3. Atteinte progressive de différentes structures neuroanatomiques dans le développement de la maladie de Parkinson.	44

a. Développement progressif de la pathologie à corps de Lewy dans la maladie de Parkinson selon la classification de Braak.....	44
b. Vulnérabilité de certains neurones à la pathologie de Lewy et état de myélinisation des axones.....	46
c. Atteinte des ganglions de la base et des structures connexes au cours du développement de la maladie de Parkinson selon les stades de Braak.....	49
4. Physiopathologie des troubles non-moteurs	50
a. La démence.....	51
b. L'anxiété et la dépression	51
c. Le rapide-eye movement disorder.....	52
d. Les dysfonctions du système nerveux autonome.....	52
(i) Les dysfonctions cardiovasculaires.....	53
(ii) Les dysfonctions gastro-intestinales.....	53
(iii) Les dysfonctions uro-génitales	56
(iv) Les troubles de la thermorégulation.....	56
(v) Les troubles olfactifs : l'hyposmie	57
D. Etiologie.....	60
1. Les facteurs environnementaux	60
a. Implication des pesticides	61
b. Implications des métaux.....	63
2. Les facteurs génétiques	64
a. Exemples de mutations responsables de formes autosomiques dominantes	65
(i) Locus PARK1 et PARK4, gène SNCA ou alpha-synucléine	65
(ii) Locus PARK8, gène LRRK2.....	66
(iii) Le gène de la glucocérébrosidase	67
(iv) Locus PARK5, gène UCHL1	68
b. Exemples de mutations responsables de formes autosomiques récessives. Cas des gènes PRKN, PINK1 et DJ-1.....	68
3. Les dysfonctions cellulaires et mécanismes de mort cellulaire	71
a. Les corps de Lewy et les neurites de Lewy.....	71
b. L'alpha-synucléine.....	72
c. Implication du métabolisme de la dopamine dans la toxicité des neurones dopaminergiques.....	75
d. Implication du stress oxydatif, de dysfonctions mitochondriales, du système ubiquitine-protéasome et des lysosomes dans la toxicité des neurones dopaminergiques.....	80
e. Transfert de l'alpha-synucléine de cellules en cellules.....	84
f. Implication du phénomène inflammatoire et du système immunitaire cérébral dans la mort des neurones dopaminergiques.....	87
E. Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens 90	
1. Diagnostic de la maladie de Parkinson	90
a. Les signes cliniques moteurs.....	90
b. Les échelles diagnostiques	91
c. L'imagerie médicale.....	92

d. Les tests génétiques	93
2. Diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens	93
a. Les parkinsonismes d'origine dégénérative (autres que la maladie de Parkinson).....	95
(i) Les alpha-synucléinopathies avec un syndrome parkinsonien	95
(ii) Les tauopathies avec un syndrome parkinsonien.....	96
b. Les parkinsonismes secondaires	99

II- LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES DE PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE PARKINSON100

A. Prise en charge pharmacologique des troubles moteurs..... 102

1. Les anticholinergiques	102
2. La lévodopa thérapie	103
a. Mécanisme d'action et métabolisation.....	103
b. Effets thérapeutiques et effets indésirables	105
c. Les systèmes d'administration de la lévodopa et les dyskinésies.....	106
d. Exemple de médicaments à base de lévodopa.....	107
3. Les agonistes dopaminergiques	108
a. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle	109
b. Les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle	110
4. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B	111
5. Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase.....	112
6. L'amantadine	113

B. Prise en charge chirurgicale des troubles moteurs..... 114

C. Les stratégies thérapeutiques de la prise en charge des troubles moteurs selon les stades d'évolution de la maladie 118

1. Traitement de la phase initiale de la maladie de Parkinson idiopathique	118
2. Traitement de la phase évoluée de la maladie de Parkinson idiopathique.....	119

D. Prise en charge des troubles non-moteurs..... 120

1. Les troubles liés à la dysautonomie	121
a. L'hypotension orthostatique.....	121
b. Les troubles urinaires	121
c. Les troubles sexuels.....	122
d. Les troubles digestifs.....	122
2. Les troubles thymiques et cognitifs	122
a. La dépression	122
b. L'anxiété ou les attaques de panique.....	123

c. <i>Les troubles comportementaux</i>	123
d. <i>Les hallucinations et le délire</i>	123
e. <i>L'altération des fonctions intellectuelles</i>	124
3. Les troubles du sommeil	124
4. Les douleurs	125
E. Rééducation du patient et maintien de l'activité physique	126
1. La kinésithérapie	127
2. L'ergothérapie	128
3. L'orthophonie.....	128

III- LES AXES DE RECHERCHE THERAPEUTIQUE 129

A. Les modèles animaux et cellulaires pour l'étude de la maladie de Parkinson....	130
1. Les modèles animaux.....	130
a. <i>Les modèles animaux neurotoxiques</i>	130
(i) Les modèles animaux induits par la 6-hydroxydopamine	131
(ii) Les modèles animaux induits par la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine	132
(iii) Les modèles animaux induits par des pesticides	135
• Les modèles animaux induits par la roténone.....	136
• Les modèles animaux induits par le paraquat associé au Maneb.....	138
b. <i>Les modèles animaux génétiques</i>	141
(i) Modèles animaux d'une maladie de Parkinson autosomique dominante.....	141
(ii) Modèles animaux d'une maladie de Parkinson autosomique récessive.	143
(iii) Le modèle de la souris « MitoPark ».....	145
c. <i>Les modèles animaux induits par le lipopolysaccharide</i>	146
2. Les modèles cellulaires	148
a. <i>Un modèle cellulaire inflammatoire à base de lipopolysaccharide</i>	148
b. <i>Des modèles cellulaires d'étude de la voie nigro-striée</i>	149
c. <i>Le modèle cellulaire « cybrid »</i>	150
d. <i>Autres modèles cellulaires</i>	151
B. La stimulation magnétique transcrânienne	152
C. La thérapie cellulaire dans la maladie de Parkinson	155
1. Les cellules chromaffines de la glande médullosurrénale	156
2. Les cellules du corps carotidien	157
3. Les neurones dopaminergiques immatures (ou neuroblastes) issus du mésencéphale ventral.....	157
a. <i>Les allogreffes</i>	158
(i) Les essais chez l'animal	158

(ii) Les essais cliniques.....	159
b. <i>Les xénogreffes</i>	160
(i) Les essais chez l'animal	161
(ii) Les essais cliniques.....	161
4. Les cellules souches	162
a. <i>Les cellules souches neurales</i>	163
(i) Les essais en autogreffe.....	164
(ii) Les essais en xénogreffe.....	164
b. <i>Les cellules souches embryonnaires</i>	165
c. <i>Les cellules souches mésenchymateuses</i>	166
(i) Définition et généralités	166
(ii) Les trois principaux intérêts des MSC dans la thérapie cellulaire cérébrale	168
(iii) Les essais de thérapie cellulaire chez les animaux	171
(iv) Les essais cliniques.....	172
(v) Utilisation des MSC et sécurité d'emploi.....	173
D. La thérapie génique dans la maladie de Parkinson.....	173
1. Le glial cell line-derived neurotrophic factor	174
a. <i>Transfert in vivo du gène GDNF par thérapie génique</i>	174
(i) Les essais chez l'animal	174
(ii) Les essais chez l'Homme	176
b. <i>Transfert ex vivo du gène GDNF dans des cellules hôtes avant une greffe cellulaire.</i>	177
2. La neurturine	178
a. <i>Les essais chez les animaux</i>	178
b. <i>Les essais cliniques</i>	179
3. La tyrosine-hydroxylase, la L-amino-acide aromatique décarboxylase, et la GTP-cyclohydrolase-1	179
a. <i>Les essais chez les animaux</i>	181
b. <i>Les essais cliniques</i>	183
4. L'acide glutamique décarboxylase.....	183
E. Combattre la progression de la maladie de Parkinson: la neuroprotection	184
1. Cibler les dysfonctions mitochondriales	185
a. <i>Effet neuroprotecteur de la créatine et du coenzyme Q10</i>	185
b. <i>Effet neuroprotecteur des peptides Szeto-Schiller</i>	187
c. <i>Implication de la voie Nrf2/ARE et des triterpénoïdes dans la neuroprotection</i>	187
d. <i>Implication de PGC-1 alpha dans la neuroprotection</i>	189
e. <i>Les sirtuines : de nouvelles cibles potentielles dans la neuroprotection</i>	189
2. Diminuer la neuro-inflammation	190
a. <i>Peu d'effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2</i>	191
b. <i>Réguler l'immunité innée associée aux cellules gliales ou l'immunité adaptative.</i>	191
(i) Les agonistes des PPAR γ	192
(ii) La minocycline	192

(iii) L'immunisation passive ou active	193
3. Le rôle du polyphénol (-)-épigallocatechine-3-gallate du thé vert.	194
4. La nicotine comme neuroprotecteur	196
5. Bloquer les canaux calciques : l'isradipine.....	198
6. Un nouvel agoniste dopaminergique : la rotigotine	201
F. Etudes de traitements non-dopaminergiques des troubles moteurs.....	202
1. Les antagonistes des récepteurs à l'adénosine A_{2A}	202
<i>a. Implication des récepteurs à l'adénosine A_{2A} dans les troubles moteurs.....</i>	<i>203</i>
<i>b. Exemple d'antagonistes des récepteurs à l'adénosine A_{2A}.....</i>	<i>204</i>
<i>c. Les effets de l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine A_{2A}.....</i>	<i>204</i>
2. Les inhibiteurs du glutamate	206
3. Les antagonistes des récepteurs adrénergiques α_{2C}	206
4. Les inhibiteurs des récepteurs NMDA	207
5. Les modulateurs sérotoninergiques.....	208
G. Etudes de traitements symptomatiques de troubles non-moteurs.....	209
1. Les troubles de l'humeur.....	210
2. Les troubles cognitifs	211
Conclusion.....	212
Bibliographie.....	216

Table des figures

Figure 1: Prévalence de la maladie de Parkinson selon l'âge, dans différents pays.....	16
Figure 2: Incidence de la maladie de Parkinson selon l'âge, dans différents pays.....	17
Figure 3: Posture caractéristique d'un patient parkinsonien.....	19
Figure 4: Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta.....	26
Figure 5: Marquage anti-tyrosine-hydroxylase de ganglions de la base chez un singe.....	27
Figure 6: Les ganglions de la base et leurs connections.....	28
Figure 7: Localisation cérébrale du noyau caudé et du putamen formant le striatum.....	29
Figure 8: Localisation de la formation réticulée.....	31
Figure 9: Coupe frontale des hémisphères cérébraux et du pons. Localisation du noyau rouge et de la substance noire (locus niger).....	32
Figure 10: Localisation de la substance noire.....	32
Figure 11: Place du noyau sous-thalamique dans les ganglions de la base.....	33
Figure 12: Subdivisions fonctionnelles du noyau sous-thalamique.....	34
Figure 13: Le modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base.....	37
Figure 14: Dysfonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson selon le modèle classique.....	38
Figure 15: Vue actualisée du circuit moteur des ganglions de la base.....	41
Figure 16: Organisation des circuits des ganglions de la base dans la coordination des fonctions motrices, cognitives et limbiques (voie oculomotrice non représentée).....	42
Figure 17: Interaction dopamine – acétylcholine dans les ganglions de la base.....	43
Figure 18: Les phases présymptomatique et symptomatique au cours de la progression de l'atteinte neuropathologique dans la maladie de Parkinson selon les stades de Braak.....	48
Figure 19: Circuit des ganglions de la base et ses connections intégrés dans le processus d'évolution pathologique en six étapes.....	49
Figure 20: Implication du système nerveux autonome dans la maladie de Parkinson.....	55
Figure 21: Régions corticales impliquées dans la transmission de l'information olfactive depuis l'épithélium olfactif aux centres cérébraux.....	58
Figure 22: Organisation cellulaire au sein du bulbe olfactif.....	59
Figure 23: Principales fonctions cellulaires proposées pour l'alpha-synucléine.....	74
Figure 24: Oxydation de la dopamine en aminochrome dans les neurones dopaminergiques.....	76
Figure 25: Métabolisme de l'aminochrome.....	78
Figure 26: Le processus d'agrégation d'alpha-synucléine peut provenir de mutations génétiques responsables des formes familiales de la maladie, ou de modifications post-traductionnelles dues au stress oxydatif/nitrosatif dans le cas des maladies de Parkinson sporadiques.....	83
Figure 27: Modèle de transmission d'alpha-synucléine de cellule à cellule.....	86
Figure 28: Les composantes inflammatoires dans la maladie de Parkinson.....	89
Figure 29: Représentation schématique de l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson.....	92

Figure 30: Organisation des principales pathologies correspondant à un parkinsonisme.....	94
Figure 31: Transformation périphérique et centrale de la lévodopa en dopamine par la décarboxylase.	104
Figure 32: Place de la lévodopa dans la métabolisation de la dopamine.	105
Figure 33: Schéma et radiographies d'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde dans le noyau sous-thalamique.	116
Figure 34: Métabolisation cellulaire du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+), composé toxique, inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale au sein des neurones dopaminergiques.	133
Figure 35: Mécanismes d'action du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) du paraquat, de la roténone et du Maneb chez le rat utilisés pour l'élaboration de modèles animaux de la maladie de Parkinson.	140
Figure 36: Principe de fonctionnement de la stimulation magnétique transcranienne.	153
Figure 37: Capacité de différenciation voire de transdifférenciation des cellules souches mésenchymateuses (MSC) <i>in vitro</i>	168
Figure 38: les enzymes de métabolisation de la dopamine, d'intérêt pour la thérapie génique dans la maladie de Parkinson.	180
Figure 39: Structure chimique de l'acide oléanolique et du CDDO-MA.	188
Figure 40: Inhibition ou activation de sirtuines impliquées dans la polymérisation ou la dépolymérisation de l'alpha-synucléine.....	190
Figure 41: Classification des flavonoïdes naturels et structures chimiques de molécules du groupe des catéchines appartenant aux flavanols.....	195
Figure 42: Principaux événements conduisant au vieillissement des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson.....	199
Figure 43: Implication des récepteurs A _{2A} dans les troubles moteurs de la maladie de Parkinson.....	204
Figure 44: Place des récepteurs sérotoninergiques parmi les mécanismes impliqués dans les dyskinésies lévodopa induites.	208
Figure 45: Les facteurs conduisant à la mort cellulaire dans la maladie de Parkinson.....	214

Table des tableaux

Tableau 1: Principaux symptômes moteurs associés à la maladie de Parkinson	18
Tableau 2: Symptômes non- moteurs associés à la maladie de Parkinson.....	25
Tableau 3: Symptômes non- moteurs pouvant apparaître dans la phase pré-motrice de la maladie de parkinson.....	25
Tableau 4: Principales structures neuro-anatomiques atteintes par les corps de Lewy et les neurites de Lewy au cours du développement caudo-rostral de la maladie de Parkinson selon la classification de Braak.....	44
Tableau 5: Relation entre les agrégations d'alpha-synucléine et les troubles non-moteurs de la maladie de Parkinson.	50
Tableau 6: Atteinte du système nerveux autonome par une alpha-synucléinopathie à l'origine des troubles gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, uro-génitaux et du système sudomoteur. 57	
Tableau 7: Association épidémiologique entre les facteurs de risque ruraux/agricoles et la maladie de Parkinson.	61
Tableau 8: Gènes et loci actuellement associés à des formes monogéniques de la maladie de Parkinson. (loci PARK ^a).	65
Tableau 9: Classification neuropathologique des pathologies présentant des signes de parkinsonisme.....	98
Tableau 10: Principales caractéristiques pharmacologiques et d'utilisation des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle dans la maladie de Parkinson.....	109
Tableau 11: Principales caractéristiques pharmacologiques et d'utilisation des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle dans la maladie de Parkinson.....	110
Tableau 12: signes non-moteurs pouvant être exacerbés par les traitements dopaminergiques.	120
Tableau 13: Critères de validité d'un modèle animal de la maladie de Parkinson provoqué par des pesticides.....	136

Avant-propos

Cette thèse, pour l'obtention du diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, s'inscrit dans la suite d'un stage de six mois en neurosciences réalisé pendant l'année universitaire 2009-2010, dans le cadre du master 2 recherche « Biologie, Biotechnologies et Recherche Thérapeutique » de l'Université de Nantes. Ce stage a été réalisé au sein de l'unité INSERM U643 (Institut de transplantation et de recherche en transplantation), dirigée par le Docteur Ignacio Anegón, à Nantes. Ce stage a été encadré et dirigé par le Docteur Laurent Lescaudron de l'équipe « Transplantation, plasticité neuronale et cellules souches ». Ce stage intitulé « *Mise au point de la greffe intrabulbaire de cellules souches mésenchymateuses. Intérêt dans la restauration de la fonction olfactive chez un rat transgénique parkinsonien* » a donné lieu à la rédaction d'un mémoire dont voici le résumé : « *Outre les symptômes moteurs, la maladie de Parkinson présente des troubles pré-symptomatiques comme une dysfonction olfactive. Les bulbes olfactifs représentent une voie d'entrée plausible de facteurs environnementaux pouvant être à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Un rat transgénique parkinsonien développé au laboratoire, présente les mêmes perturbations bulbaires que celles des patients parkinsoniens. Les cellules souches mésenchymateuses (MSCs) qui font l'objet d'une recherche en thérapie cellulaire, présentent trois intérêts : une immunosuppression, une synthèse de facteurs trophiques/neurotrophiques et de constituants de la matrice extracellulaire. Afin d'approfondir nos connaissances sur les relations des MSCs avec leur microenvironnement, nous avons entrepris l'étude de la greffe de MSCs dans les bulbes olfactifs de rats contrôles. Nous observons trente jours après la greffe, une bonne survie des greffons associée à une diminution du phénomène inflammatoire. Aussi, les MSCs greffées expriment davantage de collagène de type I à 30 jours qu'à 2 jours après greffe. Enfin, les MSCs greffées inhibent l'augmentation du nombre de transcrits du récepteur dopaminergique D1 entre 14 et 30 jours ce qui pourrait contrecarrer leur augmentation anormale chez l'animal parkinsonien et participer à la restauration de la fonction olfactive* ».

Cette thèse a donc pour objectif de faire le point sur les connaissances relatives à la maladie de Parkinson, en s'intéressant en particulier aux actualités physiopathologiques et aux axes de recherche thérapeutique.

Introduction

Les maladies neurodégénératives renferment des pathologies variées du système nerveux central (SNC) caractérisées par la perte progressive d'une ou de plusieurs populations neuronales, responsable de dysfonctions cérébrales qui se manifestent par un ensemble de symptômes. Les maladies neurodégénératives les plus fréquentes sont les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington. La maladie de Parkinson touche environ 5 millions de personnes à travers le monde (Chen, 2010). Les progrès de la médecine ayant contribué à augmenter l'espérance de vie, les pathologies neurodégénératives affectant le plus souvent les personnes âgées, sont devenues, ces dernières années, plus fréquentes. Ces maladies représentent désormais un enjeu social et économique considérable. Elles représentent aussi un défi pour la recherche médicale, puisqu'actuellement il n'existe aucun traitement curatif.

La maladie de Parkinson se définit actuellement comme une affection neurodégénérative, d'étiologie mal connue, touchant l'ensemble des systèmes monoaminergiques (dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique) au niveau intracérébral et au niveau du système nerveux autonome périphérique. La principale caractéristique est la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta entraînant un déficit en dopamine dans le striatum, responsable des troubles moteurs tels que le tremblement de repos, l'akinésie, et l'hypertonie. Outre ces perturbations motrices, le patient parkinsonien est affecté par des troubles non-moteurs davantage pris en considération de nos jours.

La maladie de Parkinson a été décrite pour la première fois en 1817 par Sir James Parkinson (1755-1824), chirurgien anglais, dans sa publication intitulée « An essay on the shaking palsy ». Il décrit des patients présentant des tremblements involontaires des membres au repos, une tendance à courber le dos et une diminution de la force motrice. Des descriptions antérieures ont été retrouvées dans des écrits de médecine indienne datant de plus de 3000 ans, décrivant un syndrome caractérisé par des tremblements et une akinésie. Une plante appelée *Mucuna Pruriens* (Pois mascate) contenant de la lévodopa (Manyam, 1990; Katzenschlager et al., 2004), était administrée à ces patients. Au cours des siècles, le tableau clinique de cette pathologie a été précisé, mais ce sont surtout les médecins français Armand Trousseau et Jean-Martin Charcot dans les années 1870 qui ont fait avancer les connaissances sur la maladie de Parkinson. En 1917, un grand nombre des survivants de l'épidémie d'encéphalopathie léthargique de Van Economo, développa un syndrome parkinsonien séquellaire. Des analyses cliniques ont alors permis d'affiner la description de la maladie. Puis

sont apparus les concepts de bradykinésie avec Cruchet en 1921, et d'akinésie avec Samuel Alexander Kinnier Wilson en 1925. Enfin, en 1967, Martin propose une nouvelle définition de la maladie de Parkinson reposant sur les symptômes moteurs. Au cours du XX^{ème} siècle, les recherches cellulaires et moléculaires de la maladie de Parkinson vont se développer. Ainsi, en 1912, Frédéric Lewy décrit des corps intra-cytoplasmiques dans des neurones du noyau basal de Meynert (Harrower et al., 2005). Ces inclusions seront par la suite appelées corps de Lewy et seront mises en évidence dans les neurones restants de la substance noire de patients décédés de la maladie de Parkinson. Dans les années 1950, un scientifique Suédois, Arvid Carlsson, montre que la dopamine est un neuromédiateur et que son taux est particulièrement élevé dans les ganglions de la base, structures essentielles dans le contrôle des mouvements. En 2000, Arvid Carlsson et ses collaborateurs Eric Kandel et Paul Greengard recevront le prix Nobel de médecine pour leurs travaux sur la dopamine et son implication dans la maladie de Parkinson. Les travaux de Hornykiewicz, dans les années 1960, ont permis de montrer une baisse du taux de dopamine dans la SN et le striatum des patients (Hornykiewicz, 1966). En 1979, le premier cas de syndrome parkinsonien juvénile est observé chez un étudiant californien après une injection d'héroïne contaminée par un neurotoxique, la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP ; Langston et Ballard, 1983). De nos jours, les causes de la maladie de Parkinson ne sont pas encore totalement établies. Dans 90% des cas, la maladie de Parkinson est sporadique et serait due à des facteurs environnementaux (pesticides notamment) associés à une susceptibilité génétique. Dans environ 10% des cas, la maladie de Parkinson a une origine génétique. En effet, de nombreux loci ont été découverts comme étant associés à la maladie de Parkinson, mais certains d'entre-eux sont responsables de formes légèrement différentes de la maladie de Parkinson idiopathique. Au cours du siècle dernier, les patients parkinsoniens étaient principalement traités par des interventions chirurgicales cérébrales ablatives. C'est dans la fin des années 1960 que les traitements pharmacologiques sont apparus, avec tout d'abord la lévodopa. Puis, par la suite, l'arsenal thérapeutique s'est élargi avec les inhibiteurs de la dopa-décarboxylase, les agonistes dopaminergiques ou encore les inhibiteurs de la monoamine oxydase B. Dans les années 1990, la stimulation cérébrale électrique s'est développée pour traiter les patients atteints de troubles moteurs sévères ne répondant plus aux thérapeutiques pharmacologiques. Aujourd'hui, afin de ralentir la progression de la maladie d'autres axes de recherche sont en développement comme la neuroprotection, la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

I-
LA MALADIE DE PARKINSON
IDIOPATHIQUE

A. Epidémiologie

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (Schapira, 1999), et la deuxième cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux (HAS, 2007). Sa fréquence est 1,5 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Lees et al., 2009).

Dans la population générale des pays industrialisés, la prévalence de la maladie de Parkinson est de 0,3% (De Lau et Breteler, 2006). Cette prévalence augmente avec l'âge (figure 1). En effet, elle atteint, en moyenne, 1 à 2% chez les plus de 65 ans et 4 à 5% chez les plus de 85 ans (Dawson, 2000). Selon les pays, on constate cependant de grandes variations de la prévalence comme le montre la figure 1. A l'âge de 85 ans, la prévalence est d'environ 1,5% en France alors qu'elle atteint environ 3,3 % en Sicile et environ 4,3% à Rotterdam. Ces variations de prévalence pourraient s'expliquer par des différences d'exposition à des facteurs environnementaux ainsi qu'à des susceptibilités génétiques différentes selon les populations (De Lau et Breteler, 2006).

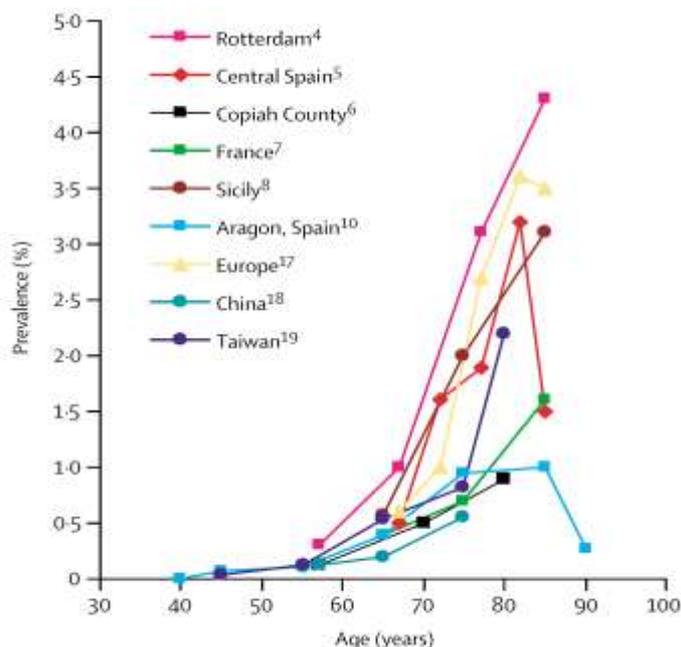


Figure 1: Prévalence de la maladie de Parkinson selon l'âge, dans différents pays.

(De Lau et Breteler, 2006)

L'incidence de la maladie de Parkinson est assez faible avant 50 ans, et augmente fortement à partir de 60 ans. En moyenne, l'incidence est de 8 à 18 pour 100000 habitants par an pour un âge compris entre 50 et 59 ans et augmente à environ 93 pour 100000 habitants par an entre 70 et 79 ans (Lees et al., 2009). Cependant, comme pour la prévalence, on trouve des variations importantes dans le taux d'incidence de la maladie de Parkinson selon les pays (figure 2 ; De Lau et Breteler, 2006). Ainsi, à 75 ans, l'incidence est d'environ 150 pour 100000 habitants par an à Londres et à Manhattan alors qu'elle atteint environ le double en Italie. Alors que la majorité des maladies de Parkinson débute vers 60 ans (Lees et al., 2009), certaines formes de maladie de Parkinson, moins fréquentes, peuvent apparaître plus précocement (Dawson, 2000).

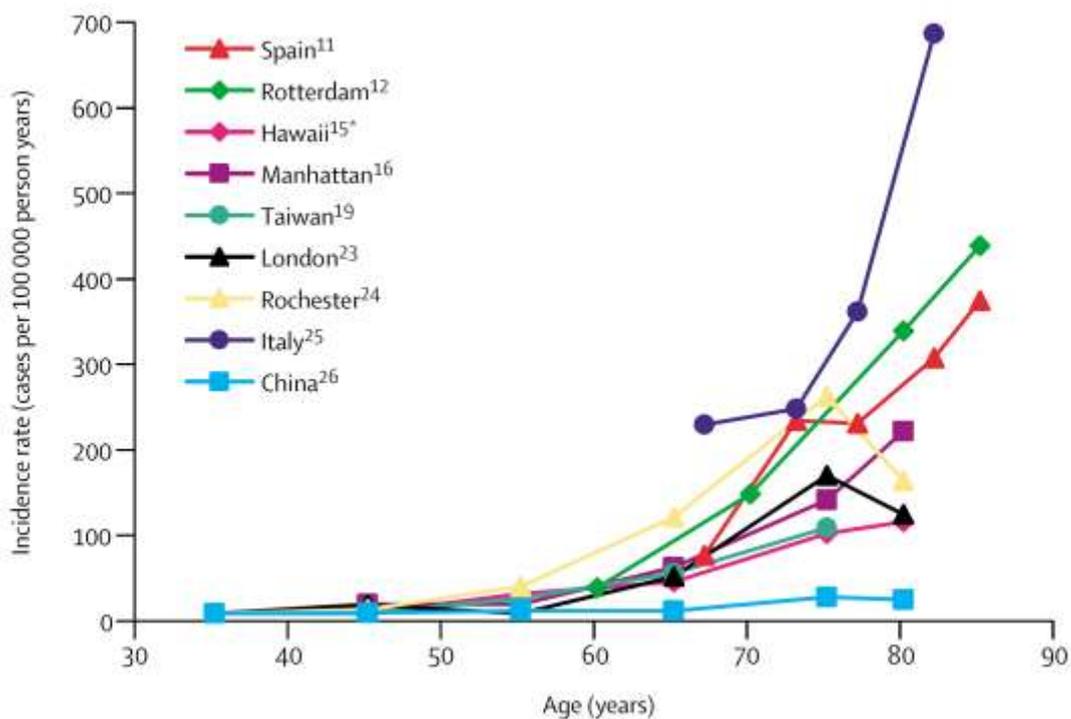


Figure 2: Incidence de la maladie de Parkinson selon l'âge, dans différents pays.

(De Lau et Breteler, 2006)

B. Symptomatologie

1. Les signes cliniques moteurs

La principale perturbation physiopathologique est la perte massive et progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc), provoquant alors une désafférentation dopaminergique du striatum (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). La baisse du taux de dopamine dans le striatum est responsable des symptômes moteurs caractéristiques (tableau 1) en général asymétriques, que sont l'akinésie (inhibition de l'initiation des mouvements), le tremblement de repos, la rigidité (hypertonie) et l'instabilité posturale (Lee et al., 2002). Ces troubles moteurs se manifestent quand 70 à 80% des neurones dopaminergiques de la SNc ont dégénérés (Schapira, 1999).

Tremblements de repos Akinésie Bradykinésie Hypokinésie Rigidité Instabilité posturale Trouble de la marche Micrographie Faciès inexpressif Hypophonie Dysarthrie

Tableau 1: Principaux symptômes moteurs associés à la maladie de Parkinson

L'akinésie se définit comme l'incapacité à initier et à exécuter les mouvements volontaires et automatiques. Cette akinésie renferme différents aspects cliniques : l'hypokinésie qui se caractérise par une réduction de l'amplitude des mouvements automatiques et la bradykinésie qui correspond à une diminution de la vitesse d'exécution des mouvements. Ainsi, on retrouve chez le patient différentes manifestations de cette akinésie : un moindre clignement des paupières, une diminution de l'expression du visage, une diminution ou une absence du balancement des bras à la marche, une marche à petits pas avec un faible décollement des pieds du sol dans une posture générale en flexion, une micrographie caractérisée par une réduction progressive de la taille des lettres associée à une lenteur d'exécution. L'exécution de mouvements alternatifs rapides tels que battre la mesure avec le pied, pianoter, faire les marionnettes, se trouve altérée (Cambier, 1972; Harrison, 1992; Godeau, 1996).

La rigidité des membres est liée à une augmentation du tonus musculaire qui peut se manifester par une fasciculation du muscle au repos et par une augmentation de la résistance à

l'étirement. Dans les premiers stades des troubles moteurs, les muscles fléchisseurs sont souvent davantage impliqués que les muscles extenseurs. La manœuvre de Froment permet de dépister cette hypertonie. Cette manœuvre permet de sensibiliser la recherche d'une hypertonie et notamment d'une roue dentée. L'examineur imprime un mouvement passif de flexion et d'extension au niveau du coude ou du poignet et demande au patient de serrer le poing controlatéral. Le phénomène de roue dentée apparaît lorsque la résistance provoquée par la rigidité cède par à-coups successifs (Cambier, 1972; Harrison, 1992; Godeau, 1996; Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Le patient parkinsonien présente également un tremblement de repos qui disparaît lors d'une action volontaire et pendant le sommeil. Ce tremblement épargne la région céphalique, et touche préférentiellement les extrémités des membres. Il est souvent aggravé par une situation stressante ou émotionnelle. Cependant, ce tremblement de repos ne touche pas l'ensemble des patients parkinsoniens (Cambier, 1972; Harrison, 1992; Godeau, 1996; Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Ainsi, l'ensemble de ces perturbations motrices affecte la statique et la marche du patient parkinsonien (figure 3). En effet, dans les formes évoluées, les patients prennent une posture penchée en avant, les genoux légèrement fléchis, les coudes près du corps avec les avant-bras demi-fléchis. Après un démarrage lent ou un piétinement sur place, le patient fait de tout petits pas, penché en avant, donnant parfois l'impression de « courir après son centre de gravité ». Le passage d'un obstacle (seuil, marche...) peut faire apparaître un blocage. La réduction ou la perte du balancement des bras à la marche est parfois le seul signe. D'autre part, l'atteinte de la musculature bucco-phonatoire peut entraîner chez le patient parkinsonien une dysarthrie et une dysprosodie très typiques : la parole est lente, monocorde, peu audible et souvent bredouillée (Cambier, 1972; Harrison, 1992; Godeau, 1996).



Figure 3: Posture caractéristique d'un patient parkinsonien.

2. Les signes cliniques non-moteurs

Alors que James Parkinson, en 1817 a déclaré « the senses and the intellect are uninjured » (Parkinson, 2002), de nombreux troubles non-moteurs (tableaux 2 et 3), dont des troubles psycho-cognitifs, affectent les patients parkinsoniens comme l'a indiqué Benjamin Ball en 1882. On retrouve aussi chez ces patients, des troubles du sommeil et des troubles du système nerveux autonome (Chaudhuri et Schapira, 2009). Bien que les troubles moteurs soient les plus invalidants pour les patients parkinsoniens, ces troubles non-moteurs participent également grandement à l'altération de la qualité de vie sociale et professionnelle du patient lui-même mais aussi de ses proches. De plus, certains de ces symptômes non-moteurs apparaissent plusieurs années avant les troubles moteurs (tableau 3).

a. Les troubles neuropsychiatriques et cognitifs

Parmi les troubles neuropsychiatriques, la dépression peut toucher jusqu'à 45% des patients parkinsoniens (Chaudhuri et Schapira, 2009). La corrélation entre la dépression et la durée de la symptomatologie motrice et sa sévérité reste faible (Tolosa et al., 2007). De plus, la dépression peut se manifester avant l'apparition des troubles moteurs. En effet, 20 à 30% des patients parkinsoniens atteints de dépression se plaignent de troubles de l'humeur ou sont diagnostiqués dépressifs plusieurs années avant le début des signes moteurs (Tolosa et al., 2007; Ziemssen et Reichmann, 2007). Cette dépression est habituellement d'intensité moyenne. Les pensées suicidaires sont courantes mais le passage à l'acte reste rare. En comparaison avec la dépression que l'on retrouve dans une population générale, les patients parkinsoniens dépressifs ressentent peu les sentiments de culpabilité et de honte (Tolosa et al., 2007). Ils expriment davantage des sentiments de désespoir, ressentent une sensation de vide et souffrent d'une diminution de capacité à montrer leurs émotions. Cette anhédonie qui correspond à la perte de capacité à se sentir joyeux et à éprouver du plaisir, est un symptôme fréquemment retrouvé chez les patients parkinsoniens dépressifs (Ziemssen et Reichmann, 2007). L'anxiété retrouvée chez les patients parkinsoniens coexiste souvent avec le caractère dépressif. Cette anxiété peut notamment se manifester par des crises de panique et de phobie sociale. L'apathie que l'on observe fréquemment peut apparaître avec ou sans caractère dépressif ou d'anxiété (Chaudhuri et Schapira, 2009).

Par ailleurs, les troubles cognitifs sont habituels dans les stades avancés de la maladie de parkinson. La démence touche environ 80% des patients dans les stades avancés de la maladie. Cependant, elle peut apparaître parfois dès les premiers stades des troubles moteurs (Chaudhuri et Schapira, 2009). Ce déficit cognitif se manifeste par des troubles de la mémoire, une bradyphrénie (lenteur des idées), et une désorientation spatio-temporelle ainsi qu'un syndrome dysexécutif. Ce dernier se caractérise par une incapacité à organiser une séquence d'actions ce qui rend l'exécution d'actes courants tels que s'habiller, se nourrir ou faire les courses, très difficile. Ils se replient alors sur eux-mêmes et se mettent en retrait de leur famille (Ziemssen et Reichmann, 2007).

b. Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil, qui sont corrélés à la sévérité de la maladie de parkinson, touchent 60 à 98% des patients parkinsoniens. Ces troubles sont souvent d'intensité élevée et participent alors à l'altération de la qualité de vie du patient et du partenaire. Les causes sont multifactorielles. En effet, les troubles du sommeil peuvent être liés à la progression des altérations neurologiques elles-mêmes mais aussi aux effets délétères d'autres troubles non-moteurs tels que l'énurésie, le syndrome des jambes sans repos ou aux troubles neuropsychiatriques (Ziemssen et Reichmann, 2007).

Parmi les troubles du sommeil, l'insomnie est courante. Il faut distinguer l'insomnie liée à une difficulté d'endormissement à l'insomnie liée à la difficulté de maintenir un sommeil stable. Alors que l'insomnie d'endormissement est liée à la maladie de Parkinson elle-même, l'insomnie de maintien du sommeil peut être liée aux conséquences d'autres troubles non-moteurs évoqués auparavant (Chaudhuri et Schapira, 2009).

Par ailleurs, le rapid-eye movement (REM) behavior disorder (RBD) est un trouble du sommeil qui correspond à une perte de l'atonie musculaire normale pendant les phases de sommeil de mouvements oculaires rapides (REM). Le patient peut alors transposer physiquement ses rêves et cauchemars, ce qui est souvent décrit par les patients comme étant très brutal ou déplaisant. Le patient peut également vocaliser pendant son sommeil (paroles, cris, bruits de gorge) et être animé de mouvements anormaux (tressaillements ou mouvements plus amples des bras et des jambes, chute du lit). Le diagnostic d'une RBD annonce le début des signes moteurs d'une maladie de parkinson chez 40% des patients (Ziemssen et Reichmann, 2007). Cette RBD est aussi l'un des troubles non-moteurs qui peut apparaître

plusieurs années avant le début des signes moteurs (Ziemssen et Reichmann, 2007; Chaudhuri et Schapira, 2009).

Le syndrome des jambes sans repos (RLS) est un autre trouble du sommeil qui est plus fréquent chez les patients parkinsoniens que dans la population générale. Ce trouble est caractérisé par une envie impérieuse de bouger les jambes associée à une sensation désagréable. Le RLS débute ou s'aggrave au repos, s'améliore en bougeant ou en marchant, et s'aggrave ou apparaît exclusivement la nuit. La survenue de ce syndrome n'est pas corrélée à l'âge, au genre ni à la durée de la maladie de parkinson (Ziemssen et Reichmann, 2007).

L'endormissement diurne excessif (EDS) est un assoupissement involontaire qui touche environ 50% des patients parkinsoniens et constitue également un marqueur préclinique. Cet EDS peut être lié aux processus physiopathologiques de la maladie de parkinson mais peut aussi être la conséquence des autres perturbations nocturnes (Ziemssen et Reichmann, 2007).

c. Les troubles du système nerveux autonome

En plus des troubles neuropsychiatriques et cognitifs ou des troubles du sommeil, les patients parkinsoniens peuvent être affectés par des troubles du système nerveux autonome. Ces perturbations peuvent toucher le système cardio-vasculaire, gastro-intestinal, urogénital et thermique. En plus des perturbations physiopathologiques qui expliqueraient ces symptômes, certains traitements pourraient également jouer un rôle dans leur apparition (Tolosa et al., 2007; Ziemssen et Reichmann, 2007).

Avec 20 à 50% des patients parkinsoniens atteints, l'hypotension orthostatique constitue la principale perturbation cardiovasculaire. Une faiblesse, un étourdissement, une vision brouillée ou une perte de vision, voire une syncope sont les signes courants ressentis par les patients (Ziemssen et Reichmann, 2007).

Plusieurs perturbations gastro-intestinales sont actuellement associées à la maladie de Parkinson. Les patients parkinsoniens présentent en effet, des perturbations du tractus gastro-intestinal supérieur et notamment de la motilité gastrique. Ces perturbations sont responsables de sialorrhée, de dysphagie, de douleurs épigastriques, et de nausées. Les patients se plaignent de troubles non spécifiques tels qu'une sensation rapide de satiété, de lourdeur stomacale et de reflux gastriques. Ces troubles gastro-œsophagiens peuvent survenir dans les premières phases des troubles moteurs de la maladie de Parkinson (Tolosa et al., 2007; Ziemssen et

Reichmann, 2007; Jost, 2010). D'autre part, la plus fréquente perturbation du tractus gastro-intestinale inférieur est la constipation. Elle représente aussi la plus fréquente perturbation du système nerveux autonome puisqu'elle atteint 70 à 80% des patients parkinsoniens. Par rapport à la population générale, la constipation est environ 2 à 4 fois plus fréquente chez les patients parkinsoniens (Jost, 2010). Elle peut également apparaître plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs et ainsi constituer avec d'autres, un marqueur prédictif (Ziemssen et Reichmann, 2007; Jost, 2010). Enfin, on retrouve chez les patients parkinsoniens une dysfonction anorectale, l'anisme. Cette dysfonction correspond à une dyssynergie pelvienne caractérisée par une contraction paradoxale des sphincters anaux lors des efforts de défécation conduisant à une difficulté d'évacuation du contenu rectal (Tolosa et al., 2007; Ziemssen et Reichmann, 2007; Jost, 2010).

Les manifestations cliniques des perturbations uro-génitales sont fréquentes chez les patients parkinsoniens, en particulier chez les hommes. Des douleurs irritatives, une forte envie d'uriner et des incontinences sont retrouvées chez 60 à 80% des patients parkinsoniens. Ces perturbations sont souvent responsables d'énurésie (Ziemssen et Reichmann, 2007; Chaudhuri et Schapira, 2009). Les dysfonctions sexuelles telles qu'une baisse de la libido et une impotence érectile affectent 80% des patients parkinsoniens (Ziemssen et Reichmann, 2007). Au contraire, une hypersexualité peut aussi être observée (Chaudhuri et Schapira, 2009). Ces troubles peuvent également être retrouvés dans des formes de maladies de Parkinson débutantes chez des individus plus jeunes. Certains de ces patients rapportent que ces troubles sexuels ont précédé les troubles moteurs (Tolosa et al., 2007). Par ailleurs, le caractère dépressif de certains patients parkinsoniens peut contribuer à l'augmentation de la prévalence des dysfonctions érectiles (Ziemssen et Reichmann, 2007).

Enfin, des troubles de la thermorégulation, comme une intolérance au chaud et au froid, une hyperhidrose du cou et de la tête, et une sécheresse cutanée aux extrémités basses sont retrouvées chez des patients parkinsoniens. De nombreux patients rapportent avoir ressenti une gêne physique, sociale et émotionnelle liée à l'hyperhidration (Ziemssen et Reichmann, 2007; Park et Stacy, 2009).

d. Les troubles sensoriels

Certains troubles sensoriels tels que des douleurs, des troubles visuels, et olfactifs, affectent en particulier les patients parkinsoniens.

On retrouve chez ces patients différents types de douleurs. Par exemple, des douleurs musculosquelettiques ou faciales (Chaudhuri et Schapira, 2009). Certaines précèdent l'apparition des troubles moteurs comme les douleurs focales (épaules et pieds) ou pseudo-radiculaires (Juri et al., 2010). Certaines sont également associées à d'autres troubles non-moteurs, comme des douleurs abdominales ou des douleurs liées au syndrome des jambes sans repos. D'autres peuvent aussi avoir une origine iatrogène (Chaudhuri et Schapira, 2009; Juri et al., 2010).

Les patients parkinsoniens sont aussi atteints de troubles visuels correspondant à des difficultés de discrimination des couleurs et des contrastes, parfois dans la phase pré-motrice de la maladie de parkinson (Chaudhuri et Schapira, 2009).

C'est en 1975 par Ansari et Johnson que les troubles de l'olfaction ont été pour la première fois rapportés dans la maladie de parkinson (Kranick et Duda, 2008). La majorité des patients parkinsoniens, soit 70 à 90%, sont en effet, atteints de troubles olfactifs tels qu'une diminution des capacités à détecter les odeurs, à les identifier et à les discriminer. Il apparaît que cette hyposmie est indépendante de la sévérité et de la progression de la maladie de Parkinson. De plus, cette hyposmie est fréquemment retrouvée avant l'apparition des troubles moteurs et semblent constituer un marqueur prédictif de la maladie de Parkinson (Tolosa et al., 2007). Ainsi, afin de mesurer une diminution des capacités olfactives corrélée à une maladie de parkinson débutante, un test a été conçu par Doty et son équipe : The University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT ; Doty et al., 1995). L'Académie Américaine de Neurologie a considéré que ce test olfactif permettait de différencier une maladie de Parkinson de certaines pathologies neurodégénératives comportant des troubles de l'olfaction à des degrés divers, telles que la maladie paralysante supranucléaire progressive (PSP) ou la dégénérescence cortico-basale (CBD), mais pas l'atrophie multisystématisée (MSA ; Suchowersky et al., 2006). Un autre test, le Brief Smell Identification Test aussi appelé Cross-Cultural Smell Identification Test, a également été validé comme outil à l'aide diagnostique précoce d'une maladie de Parkinson (Double et al., 2003).

Ainsi, compte-tenu des troubles non-moteurs nombreux et invalidants retrouvés dans la maladie de Parkinson, il est important de ne pas réduire cette maladie neurodégénérative aux seuls troubles moteurs.

Symptômes neuropsychiatriques

Dépression, apathie, anxiété
Démence
Anhédonie
Déficit de l'attention
Hallucination

Troubles du sommeil

Somnolence diurne excessive (EDS)
Rapid-eye movement (REM) behavior disorder (RBD)
Syndrome des jambes sans repos (RLS), akathisie
Insomnie

Troubles du système nerveux autonome

Cardio-vasculaires

Hypotension orthostatique

Gastro-intestinaux :

Dysphagie
Hypersialorrhée
Troubles de la motilité gastrique (nausées, vomissements)
Constipation
Dysfonction anorectale

Uro-génitaux

Incontinence urinaire
Douleurs mictionnelles
Symptômes obstructifs
Diminution de la libido
Impotence érectile

Thermorégulation

Sudation excessive

Troubles sensoriels

Douleur

Douleurs musculosquelettiques
Douleurs faciales

Visuels

Troubles de la vision des couleurs
Troubles de discrimination des contrastes

Olfactifs

Hyposmie

Tableau 2: Symptômes non- moteurs associés à la maladie de Parkinson.

Dépression, apathie, anxiété
Somnolence diurne excessive (EDS)
Rapid-eye movement (REM) behaviour disorder (RBD)
Constipation
Hypotension orthostatique
Hyposmie

Tableau 3: Symptômes non- moteurs pouvant apparaître dans la phase pré-motrice de la maladie de parkinson.

C. Physiopathologie

La principale caractéristique neuropathologique de la maladie de Parkinson est la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc) entraînant une diminution du taux de dopamine dans le striatum. Au niveau cellulaire, on constate que ces neurones dopaminergiques contiennent des inclusions protéiques cytoplasmiques appelés corps de Lewy (figure 4 ; Olanow et al., 2009). La SNc et le striatum appartiennent à des structures neuroanatomiques appelées noyaux gris centraux ou ganglions de la base. Les signes moteurs résultent d'une interaction complexe entre ces ganglions de la base d'une part, et avec d'autres structures cérébrales, d'autre part.

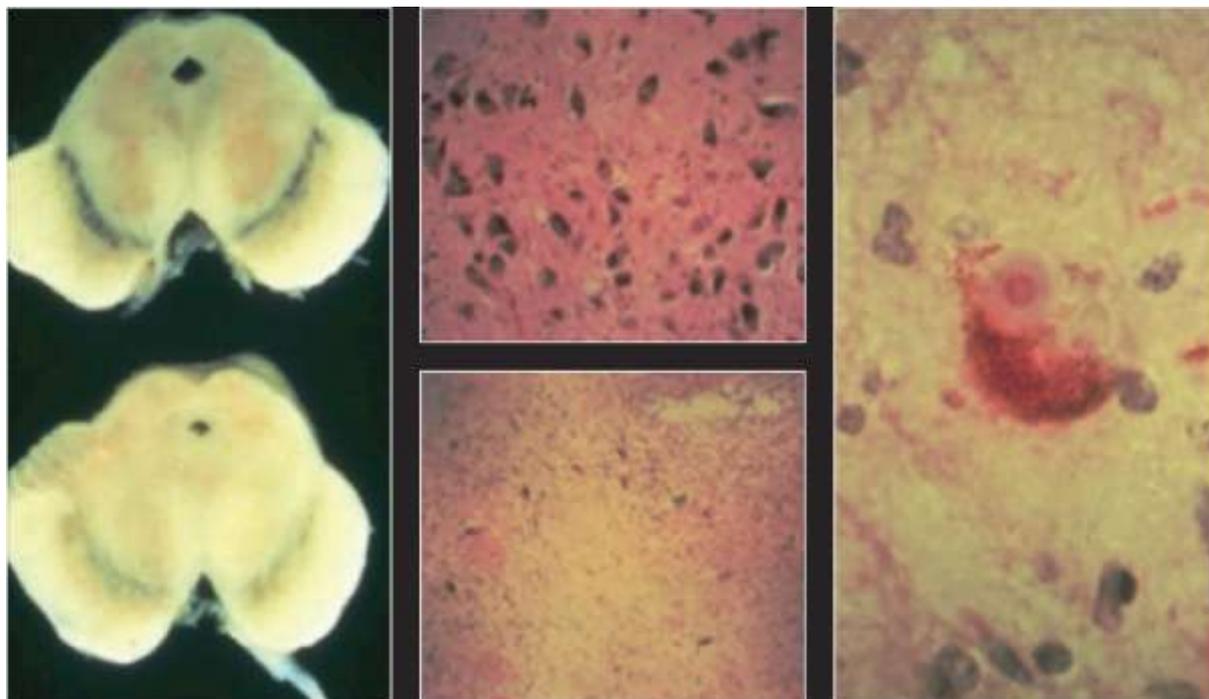


Figure 4: Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta.

Les images de gauche montrent une forte réduction du pigment neuromélanine présent dans les neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc) d'un patient parkinsonien (en bas) par rapport à un individu sain (en haut). Les images du milieu montrent une forte réduction du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNc d'un patient parkinsonien (en bas) par rapport à un individu sain (en haut). L'image de droite montre un neurone dopaminergique contenant un corps de Lewy (marquage à l'hématoxyline et à l'éosine). Le corps de Lewy présente un corps dense (accumulation protéique) entourée d'un halo pale. D'après (Olanow et al., 2009).

Les troubles moteurs de la maladie de Parkinson sont liés à un dysfonctionnement des ganglions de la base (ou noyaux gris centraux) qui correspondent à un ensemble de noyaux de la substance grise situé au milieu du cerveau (figure 5 et 6). Cependant les ganglions de la base sont également impliqués dans la cognition, la mémoire, le comportement social ou encore les émotions. Les ganglions de la base sont composés de différentes structures cérébrales que sont le striatum (le noyau caudé et le putamen), le pallidum (le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe)), le thalamus ainsi que deux autres noyaux fonctionnellement reliés, la substance noire (SN) et le noyau sous-thalamique (NST). L'information provenant de la majorité des régions du cortex suit la voie d'entrée des ganglions de la base, via le striatum et le noyau sous-thalamique, et ressort via le GPi et la Substance Noire reticulata (SNr), pour enfin être reconduite au cortex via le thalamus (Obeso et al., 2000; Lewis et Barker, 2009).

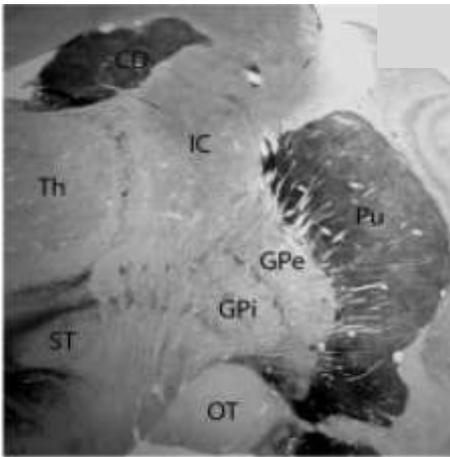


Figure 5: Marquage anti-tyrosine-hydroxylase de ganglions de la base chez un singe.

CD : Noyau caudé, **GPe** : Globus pallidus externe, **GPi** : Globus pallidus interne, **IC** : Capsule interne, **OT** : Nerf optique, **Pu** : Putamen, **ST** : Noyau sous-thalamique, **Th** : Thalamus.

D'après (Smith et Villalba, 2008).

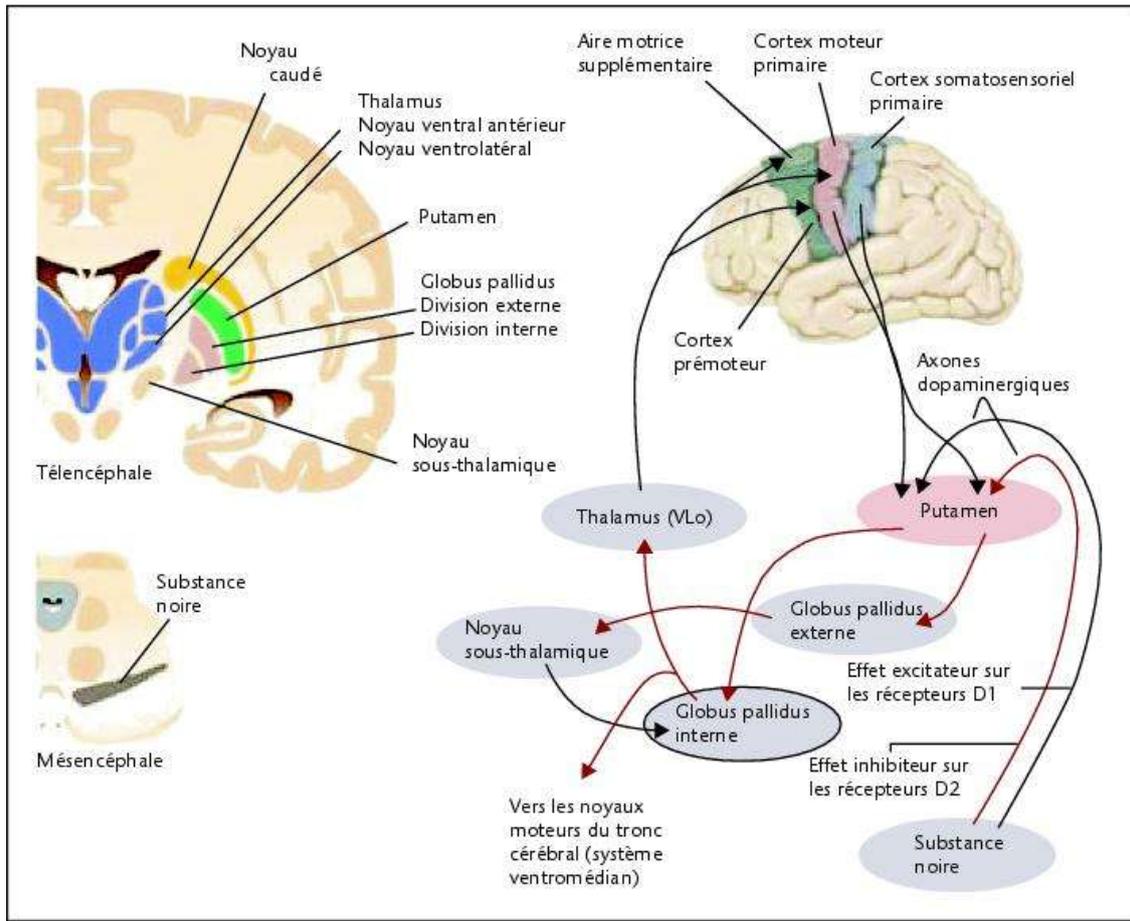


Figure 6: Les ganglions de la base et leurs connexions.

Les ganglions de la base sont constitués de cinq noyaux interconnectés qui sont le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus, le noyau sous-thalamique et la substance noire. Le noyau caudé et le putamen, qui ont une même origine architectonique, sont désignés collectivement sous le terme de striatum et constituent le système d'entrée des ganglions de la base. Les efférences qui vont vers le globus pallidus rejoignent ensuite le thalamus et projettent sur le cortex moteur. Les autres structures des ganglions de la base participent à d'autres boucles corticostriato-thalamo-corticales qui modulent l'activité du circuit principal. D'après (Gisquet-Verrier P, 2006).

a. Le striatum

Le striatum, qui doit son nom à sa morphologie striée, est une structure fortement impliquée dans le contrôle des mouvements. Il est composé du noyau caudé et du putamen (figure 7 ; Delmas, 1970; Harrison, 1992).

Le striatum constitue la principale voie d'entrée dans le circuit des ganglions de la base. Il reçoit diverses afférences de la quasi-totalité de cerveau. Tout d'abord, le putamen est innervé par le cortex sensori-moteur qui apporte des informations praxiques (l'action est précédée d'un projet d'action intégrant les données du mouvement nécessaires pour accomplir l'ensemble des actions) indispensables à l'élaboration du programme moteur. D'autre part, le noyau caudé est innervé par les aires associatives temporo-pariéto-occipitales qui apportent des informations nécessaires à l'adaptation du programme moteur à l'environnement. Par ailleurs, le striatum reçoit des informations thalamiques qui apportent au putamen des informations proprioceptives inconscientes nécessaires à l'adaptation du programme moteur en fonction de la situation des membres dans l'espace. Enfin, le striatum reçoit des afférences de la substance noire constituant la voie nigro-striée (Delmas, 1970; Cambier, 1972; Harrison, 1992; Godeau, 1996).

Le striatum, qui va inhiber le pallidum via des neurones GABAergiques, est un centre intégrateur qui permet d'élaborer la composante spatiale du programme moteur. Dans le cas d'une lésion du striatum, le pallidum se trouve libéré de cette inhibition GABAergique, qui a pour conséquence l'apparition de mouvements automatiques choréiformes (mouvements involontaires, vigoureux, rapides et saccadés) et athétosiques (mouvement involontaire, incontrôlable, incoordonné, lent et sinueux, principalement des extrémités) (Harrison, 1992; Godeau, 1996).

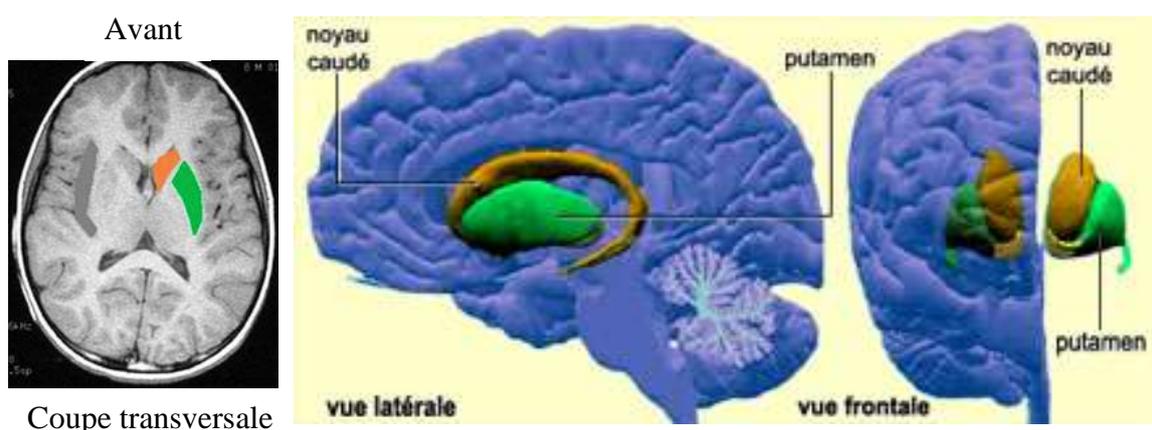


Figure 7: Localisation cérébrale du noyau caudé et du putamen formant le striatum.

Source : le cerveau à tous les niveaux. <http://lecerveau.mcgill.ca/>

b. *Le pallidum*

Le pallidum est constitué de deux unités fonctionnelles distinctes : le globus pallidus externe (GPe) et le globus pallidus interne (GPi). C'est un centre effecteur du cerveau qui reçoit des afférences du striatum et des noyaux sous-thalamiques (ou corps de Luys), et qui innerve le thalamus, la formation réticulée (figure 8) et le noyau rouge (figure 9) (Delmas, 1970; Cambier, 1972; Harrison, 1992).

L'ensemble des voies efférentes forme le faisceau lenticulaire pallidal. Tout d'abord, le thalamus (noyau extrapyramidal ventro-latéral-antérieur) se projette sur le cortex pré-moteur frontal, assurant ainsi la transmission du programme moteur. D'autre part, la formation réticulée, structure du tronc cérébral à l'interface de systèmes autonome, moteur et sensitif, intervient dans la régulation de grandes fonctions vitales (comme les cycles veille-sommeil), dans le contrôle des activités motrices réflexes ou stéréotypées (comme la marche, le tonus postural) et dans des fonctions cognitives (comme l'attention). La troisième structure innervée par le pallidum est le noyau rouge. C'est une structure sous-corticale située dans le tegmentum du mésencéphale, où est aussi localisée la substance noire. Le noyau rouge constitue l'un des relais des voies extrapyramidales (Delmas, 1970; Harrison, 1992; Godeau, 1996).

Pour rappel, la motricité est sous le contrôle de deux systèmes : le système moteur extrapyramidal et le système moteur pyramidal (Harrison, 1992).

Le système moteur extrapyramidal regroupe l'ensemble des circuits responsables de la motricité involontaire, notamment réflexe, et du contrôle de la posture. Il s'agit donc d'un ensemble fonctionnel de voies de transmission poly-synaptiques et donc relativement lentes entre les formations nucléaires sous-corticales (comme le noyau rouge), la moelle épinière et les muscles. Ce système moteur extrapyramidal est constitué de trois faisceaux principaux (Delmas, 1970; Harrison, 1992) :

- *Le faisceau rubrospinal*, partant du noyau rouge et suivant un trajet parallèle au faisceau corticospinal latéral, intervient dans la motricité et la coordination des grands muscles distaux des membres inférieurs et supérieurs.

- *Le faisceau vestibulospinal*, impliqué dans le contrôle de l'équilibre.

- *Le faisceau réticulospinal* jouant un rôle dans le tonus musculaire, la marche ou les ajustements posturaux automatiques.

Le système moteur pyramidal contrôle les mouvements volontaires et prend naissance au niveau du cortex moteur primaire. Chez les primates, le faisceau pyramidal est constitué de plusieurs composantes (Delmas, 1970; Harrison, 1992) :

- *Le faisceau corticospinal latéral (ou croisé)* est le plus important avec environ 80% des axones. Ces derniers décussent (croisent le plan médian) pour mettre en relation un hémisphère du cerveau avec les motoneurones controlatéraux.

- *Le faisceau corticospinal ventral (ou direct)*, qui se projette bilatéralement sur les motoneurones des muscles axiaux.

- *Le faisceau corticobulbaire* transmet les commandes motrices des muscles du visage, de la langue, du pharynx, du larynx, du cou et de la tête aux motoneurones situés dans les noyaux des nerfs crâniens situés dans le bulbe rachidien.

Le pallidum exerce une action inhibitrice sur la formation réticulée et donc inhibe les réflexes médullaires de posture. Il a donc une action modératrice du tonus. Le pallidum est donc le centre effecteur communiquant au cortex pré-moteur le programme moteur élaboré au niveau striatal. De plus, il enrichi ce programme d'une composante semi-automatique proximale qui accompagne tout geste volontaire. D'autre part, en contrôlant les voies extrapyramidales impliquées dans le tonus (réticulo-spinale et rubro-spinale) par l'intermédiaire de ses efférences vers la formation réticulée et le noyau rouge, il modère le tonus des muscles concernés pour qu'ils puissent participer au geste (Delmas, 1970; Harrison, 1992).

Une lésion du pallidum est responsable d'un syndrome parkinsonien avec akinésie et hypertonie (désinhibition de la formation réticulée) (Delmas, 1970; Harrison, 1992).

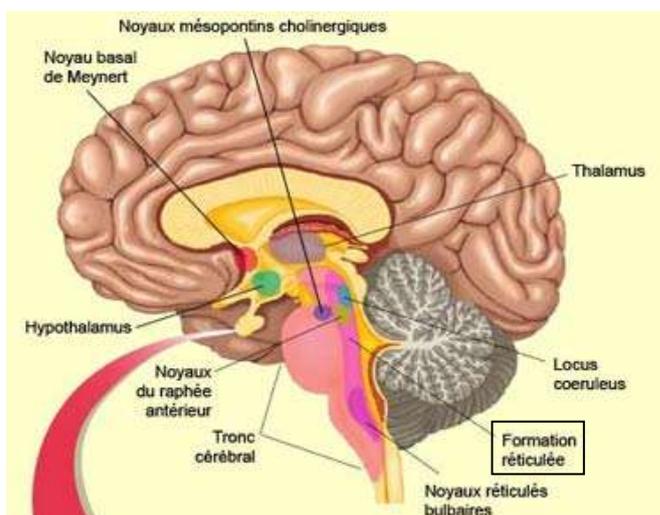
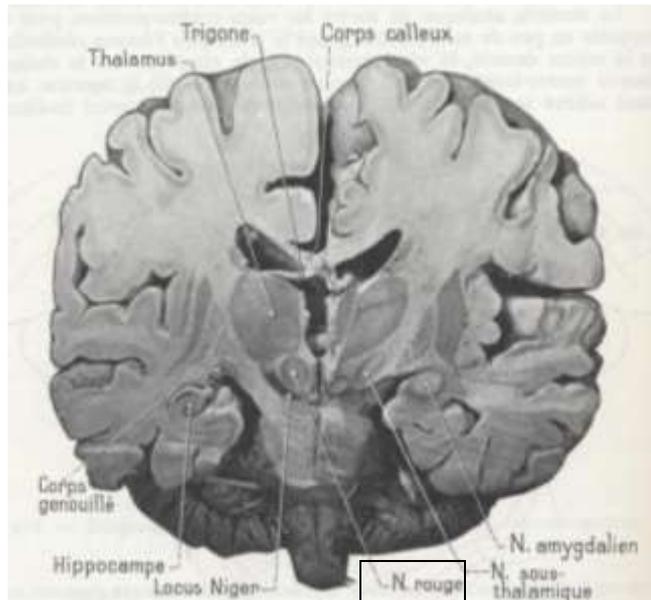


Figure 8: Localisation de la formation réticulée.

Source : le cerveau à tous les niveaux.
<http://lecerveau.mcgill.ca/>

Figure 9: Coupe frontale des hémisphères cérébraux et du pons. Localisation du noyau rouge et de la substance noire (locus niger).
D'après (Delmas, 1970).



c. La substance noire

La substance noire est une structure nerveuse localisée dans la partie rostrale du mésencéphale et qui n'appartient pas strictement aux ganglions de la base, bien qu'elle y soit richement interconnectée. Le nom de cette structure est dû à la présence du pigment neuro-mélanine au sein des neurones la constituant, lui donnant un aspect foncé ou noir (figure 10 ; Cambier, 1972; Harrison, 1992).

La substance noire est composée de deux couches distinctes : une *pars reticulata*, ventrale, et une *pars compacta*, dorsale. La substance noire *pars reticulata* (SNr) contient des neurones GABAergiques dont les axones se projettent en majorité sur le thalamus. La substance noire *par compacta* (SNc) contient des neurones dopaminergiques dont les axones gagnent le striatum pour former la voie nigro-striée (Delmas, 1970; Cambier, 1972; Harrison, 1992).

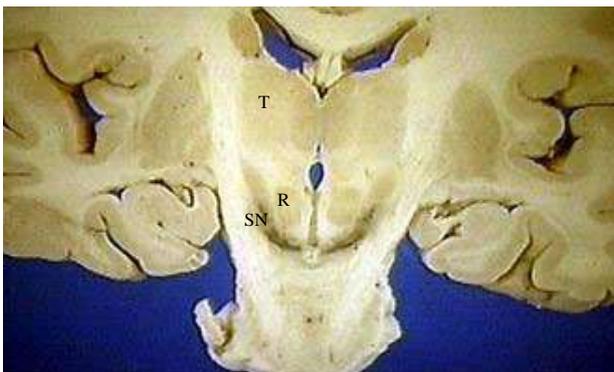


Figure 10: Localisation de la substance noire.
R : noyau rouge, **SN :** substance noire, **T :** Thalamus
Source : logicortex,
<http://www.logicortex.com/archivos/t/index.htm>

d. Le noyau sous-thalamique ou corps de Luys

Comme son nom l'indique le noyau sous-thalamique est situé sous le thalamus. On doit sa description au neurologue Jules Bernard Luys en 1885 (Bonduelle et Cambier, 2003). On le rassemble souvent avec les noyaux gris centraux bien qu'il n'en fasse pas strictement partie. Il reçoit des afférences excitatrices du cortex cérébral et des afférences inhibitrices du GPe. Il envoie des efférences excitatrices dans le GPe et le GPi (boucle de rétrocontrôle), dans la SNc et la SNr, ainsi que dans le noyau pédonculo-pontin (figure 11). Ce noyau sous-thalamique exerce un rôle majeur dans le contrôle de la motricité. En effet, il constitue la dernière structure de ce qui est appelé la voie indirecte des ganglions de la base (figure 13). Par ailleurs, le noyau sous-thalamique est également impliqué dans les circuits des informations comportementales et émotionnelles, comme cognitives. En effet, la nature des afférences et efférences du noyau sous-thalamique amène à distinguer différents territoires tels que moteur, limbique et associatif (figure 12 ; Benarroch, 2008).

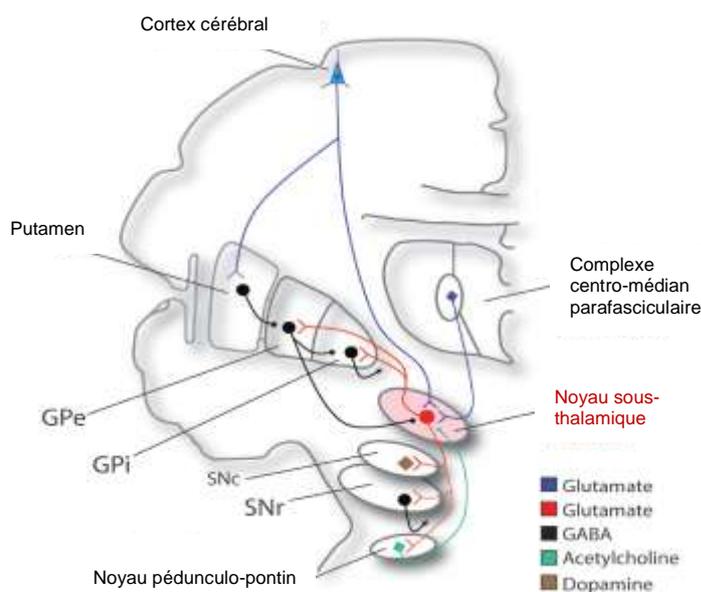


Figure 11: Place du noyau sous-thalamique dans les ganglions de la base.

Les informations provenant du cortex cérébral sont projetées vers le putamen et le noyau sous-thalamique. Ce dernier reçoit aussi des afférences du noyau centro-médian parafasciculaire du thalamus (bleu ; glutamate). Le putamen exerce un effet inhibiteur sur les globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi). Le GPe projette aussi directement dans le noyau sous-thalamique (noir ; GABA). Le noyau sous-thalamique envoie des projections glutamatergiques dans les GPe et GPi ainsi que dans la substance noire par compacta (SNc) et reticulata (SNr), et dans le noyau pédonculo-pontin (rouge). Ce dernier reçoit aussi une projection cholinergique du noyau sous-thalamique (vert). Une fois traitée par le GPi et la SNr, l'information retourne au cortex via le thalamus (non représenté sur le schéma).

D'après (Benarroch, 2008).

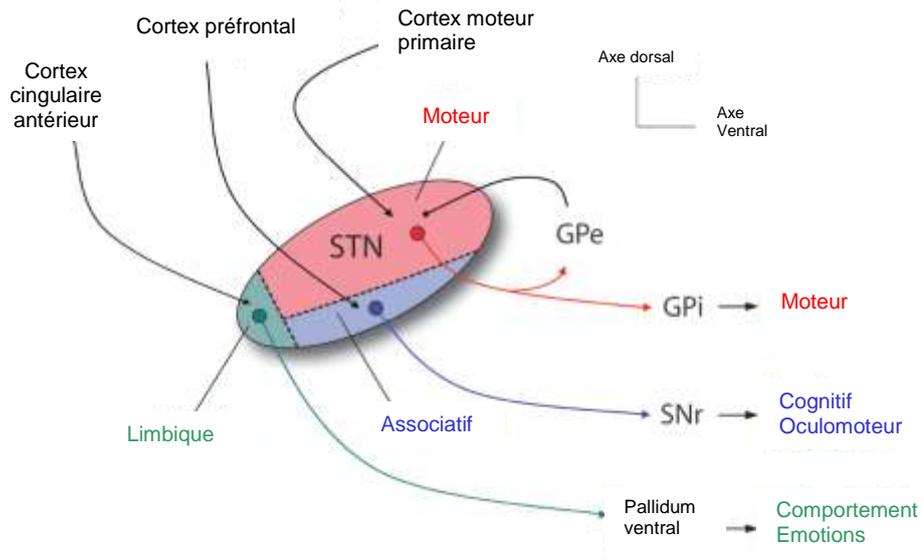


Figure 12: Subdivisions fonctionnelles du noyau sous-thalamique.

Le noyau sous-thalamique est subdivisé en un large territoire moteur dorso-latéral, en un territoire associatif ventro-latéral et en un territoire limbique. Chaque territoire reçoit des afférences de zones corticales différentes et fournit des efférences à différents noyaux cibles, dont le globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi), la substance noire pars reticulata (SNr) et le pallidum ventral. Les connections entre ces voies afférentes et efférentes permettent un contrôle parallèle des fonctions motrices, oculomotrices, cognitives et émotionnelles, indépendamment de la voie indirecte qui fait intervenir le striatum et le GPe. D'après (Benarroch, 2008).

Les lésions du noyau sous-thalamique sont responsables d'hémiballisme, un mouvement anormal d'un hémicorps, de grande amplitude, rapide, irrégulier, volontiers répétitif, prédominant à la racine des membres. L'hémiballisme résulte d'une inhibition du pallidum due à la lésion du noyau sous-thalamique controlatéral (Harrison, 1992; Godeau, 1996).

2. Organisation fonctionnelle des ganglions de la base et physiopathologie des troubles moteurs

Ehringer et Hornykiewics ont apporté pour la première fois, en 1960, la preuve d'une diminution importante du taux de dopamine dans le putamen et le noyau caudé des patients parkinsoniens (Smith et Villalba, 2008). Cette observation est la conséquence d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire qui se projettent dans le striatum (Lewis et Barker, 2009). La dégénérescence de ces neurones est corrélée à la présence d'agrégats protéiques intracellulaires sphériques et appelés corps de Lewy (LB, Lewy body), ou filamenteux et appelés neurites de Lewy (LN, Lewy neurites). Ils sont composés de différentes protéines dont l'alpha-synucléine est la protéine majoritaire. Les LB et les LN constituent des marqueurs histopathologiques de la maladie de Parkinson (Braak et al., 2004). L'observation d'Ehringer et Hornykiewics a ouvert la voie à une vaste et longue recherche sur le rôle de la dopamine dans la régulation des fonctions striatales chez l'Homme sain et malade comme le patient parkinsonien. Ainsi de nombreux travaux s'efforcent d'améliorer notre compréhension du fonctionnement des ganglions de la base. C'est dans les années 1980 qu'apparaît un modèle d'organisation des ganglions de la base selon deux voies, l'une directe et l'une indirecte, expliquant en partie les troubles moteurs de la maladie de parkinson. Ce modèle est actuellement considéré comme trop simpliste et la recherche actuelle sur les ganglions de la base a pour objectif d'affiner ce modèle pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie de parkinson (Obeso et al., 2000; Smith et Villalba, 2008).

a. Le modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.

Les ganglions de la base forment un réseau complexe de boucles parallèles qui intègre les informations de différentes régions cérébrales (associative, oculomotrice, limbique et motrice). Les structures impliquées sont le cortex, le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus externe (GPe) et interne (GPi), le noyau sous-thalamique (NST), la substance noire pars compacta (SNc) et pars reticulata (SNr), le thalamus et le noyau pédonculo-pontin (NPP).

Le circuit moteur (figure 13, Lewis et Barker, 2009) entre ces différentes structures cérébrales est le plus impliqué dans la physiopathologie des troubles moteurs de la maladie de parkinson (Obeso et al., 2000; Lewis et Barker, 2009). Tout d'abord, les neurones des aires corticales motrices et pré-motrices se projettent de manière somatotopique dans le putamen postéro-latéral où elles établissent des connections excitatrices (glutamatergiques) avec les neurones GABAergiques. En effet, dans la majorité des cas, les neurones du striatum utilisent comme neuromédiateur le GABA (effet inhibiteur) ainsi que des co-médiateurs comme la substance P et l'enképhaline. Depuis le striatum, deux voies, l'une directe et l'autre indirecte, prennent naissance. Ces deux voies convergent au final vers les mêmes noyaux : le GPi et la SNr (GPi/SNr). Dans la voie directe, les neurones GABAergiques du putamen, qui portent les récepteurs dopaminergiques de type 1 (D1), se projettent directement dans le GPi et la SNr : (striatum – GPi/SNr). Dans la voie indirecte, les neurones GABAergiques du putamen, qui portent les récepteurs dopaminergiques de type (D2), sont connectés au GPe. Le GPe exerce à son tour un tonus inhibiteur GABAergique sur le NST. Ce dernier envoie des projections glutamatergiques (excitatrices) dans le GPi/SNr : (striatum – GPe – NST – GPi/SNr). Enfin, le GPi et la SNr sont connectés par des neurones GABAergiques au thalamus et au NPP. Les fibres nerveuses, partant du thalamus pour arriver dans le cortex préfrontal et moteur, sont de nature glutamatergique. Le NPP qui est le noyau le plus important du tronc cérébral impliqué dans la locomotion, active les générateurs centraux du rythme, dans la moelle épinière (Obeso et al., 2000; Lewis et Barker, 2009).

Dans ce modèle, la nature des récepteurs dopaminergiques portés par les neurones GABAergiques du striatum, joue un rôle déterminant. Il faut savoir qu'une fois activés, les récepteurs dopaminergiques D1 et D2 exercent des effets opposés : le récepteur D1 est activateur alors que le récepteur D2 est inhibiteur. Ainsi, dans la voie directe (Lewis et Barker, 2009), les neurones GABAergiques du striatum, qui portent le récepteur D1 (excitateur) et qui sont activés par les neurones dopaminergiques de la SNc, vont exercer un effet inhibiteur sur les neurones du GPi/SNr. Cet effet inhibiteur sur le GPi/SNr va entraîner une réduction du tonus inhibiteur sur le thalamus et le NPP favorisant la transmission excitatrice vers le cortex. Donc au final, la voie directe exerce une activité excitatrice sur la motricité. Dans la voie indirecte (Lewis et Barker, 2009), le striatum est connecté au GPe via des neurones GABAergiques qui exercent un effet inhibiteur sur le GPe. Ces neurones GABAergiques portent des récepteurs D2, qui sont activés par les neurones dopaminergiques de la SNc. Donc une activation de ces récepteurs D2 va entraîner une moindre inhibition du GPe. Ce dernier va donc davantage inhiber le NST qui lui-même va entraîner une moindre activation du GPi/SNr. Une activité réduite du GPi/SNr va permettre une moindre inhibition

(donc une activation) du thalamus et du NPP. La transmission excitatrice du thalamus vers le cortex est donc facilitée. Donc la voie indirecte exerce aussi une activité excitatrice sur la transmission motrice. Cependant, dans le cas où les récepteurs D2 sont nettement moins stimulés, la voie indirecte devient alors une voie inhibitrice de la motricité. Ainsi, une régulation fine de la sécrétion de dopamine au sein du striatum est selon ce modèle, impliquée dans le contrôle de la motricité (Lewis et Barker, 2009).

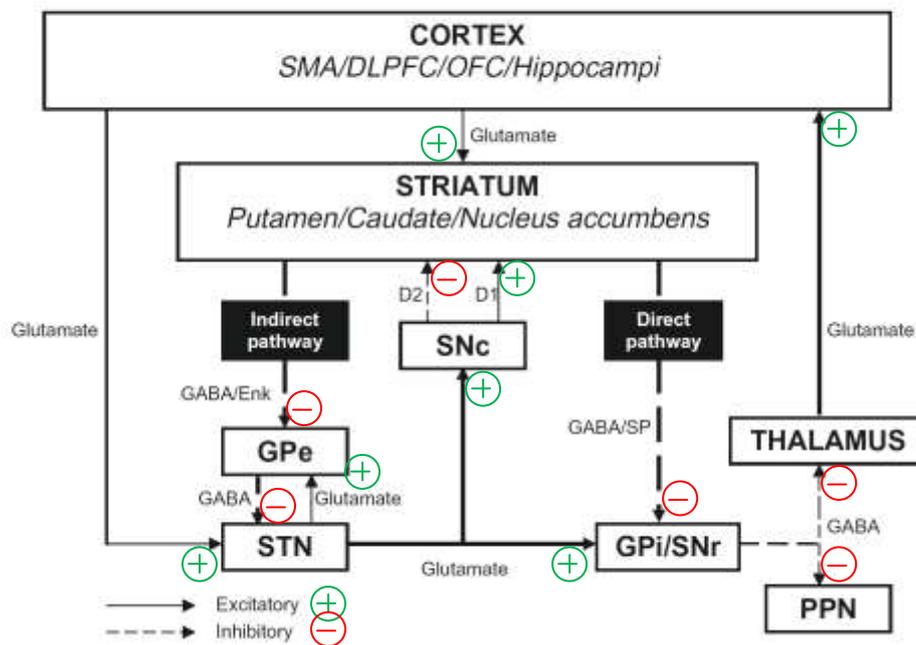


Figure 13: Le modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base.

DLPFC : Cortex préfrontal dorso-latéral, **Enk** : Enképhaline, **GABA** : Acide Gamma-aminobutyrique, **OFC** : Cortex orbito-frontal, **PPN** : Noyau pédonculo-pontin, **SP** : Substance P, **SMA** : Aire motrice supplémentaire, **STN** : Noyau sous-thalamique. D'après (Lewis et Barker, 2009).

Dans le cas de la maladie de Parkinson (figure 14 ; Lewis et Barker, 2009), la déplétion dopaminergique du striatum, conséquence de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc, entraîne une perte de l'équilibre naturel de la boucle motrice. Cette perte de stimulation dopaminergique a pour conséquence une hyperactivation des noyaux GPi et SNr entraînant une forte inhibition du thalamus et du NPP. En effet, dans la

voie directe, la perte de la stimulation des récepteurs D1 portés par les neurones GABAergiques du striatum, entraînent une désinhibition (donc une plus forte activation) du GPi/SNr. Dans la voie indirecte, la perte de la stimulation des récepteurs D2 portés par les neurones GABAergiques du striatum, entraîne une hyperinhibition du GPe et donc une hyperactivation du NST et du GPi/SNr, et par conséquent, une hyperinhibition de la voie thalamo-corticale et du NPP. Au final, cette inhibition excessive conduit aux troubles moteurs parkinsoniens et principalement à l'akinésie (Lewis et Barker, 2009).

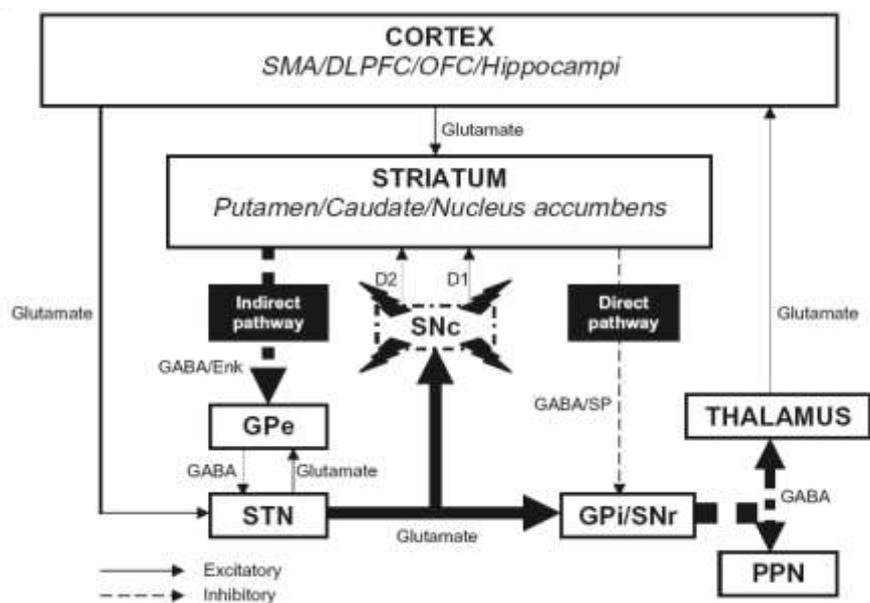


Figure 14: Dysfonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson selon le modèle classique.

DLPFC : Cortex préfrontal dorso-latéral, **Enk** : Enképhaline, **GABA** : Acide Gamma-aminobutyrique, **OFC** : Cortex orbito-frontal, **PPN** : Noyau pédonculo-pontin, **SP** : Substance P, **SMA** : Aire motrice supplémentaire, **STN** : Noyau sous-thalamique. D'après (Lewis et Barker, 2009).

b. Remise en question et critiques du modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base.

De nombreuses observations cliniques et données expérimentales ne peuvent être expliquées par le modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base (Obeso et al., 2000).

Tout d'abord, la séparation des voies directes et indirectes du modèle classique suppose que les récepteurs dopaminergiques D1 ou D2 ne soient pas localisés sur les mêmes neurones. Or il semble bien que ces récepteurs colocalisent sur la majorité des neurones du striatum. D'autre part, ce modèle ne tient pas compte d'innervations dopaminergiques de régions extra-striatales dont le GPe, le GPi, la SNr, et le NST depuis la SNc (Obeso et al., 2000). De plus, ce modèle ne prend pas non plus en considération l'action des interneurons cholinergiques intra-striataux, ni l'existence d'interneurones dopaminergiques intra-striataux, ou encore l'action du complexe centro-médian parafasciculaire du thalamus qui innerve le noyau sous-thalamique (Obeso et al., 2000; Benarroch, 2008).

Dans la maladie de Parkinson, l'ensemble des troubles moteurs, comme le blocage de la marche en réponse à un stimulus visuel, la sélection du degré approprié de contraction musculaire dans les mouvements volontaires ou le tremblement de repos, ne peut être expliqué par une simple augmentation de l'inhibition GABAergique par le GPi et la SNr (Obeso et al., 2000). Par ailleurs, des études métaboliques et neurophysiologiques sont en désaccord avec l'origine de la plus grande activation du GPi/SNr. L'hyperactivité du NST ne serait pas seulement liée à une hypoactivité du GPe. En effet, le GPe et le NST forment une boucle excitatrice/inhibitrice stable qui permet de maintenir une activité normale des deux noyaux lorsque l'un des deux dysfonctionne (Obeso et al., 2000). L'activité du NST pourrait aussi être influencée par d'autres sources telles que le cortex sensori-moteur, le complexe centro-médian parafasciculaire (CM/Pf) du thalamus et le NPP, qui chacun, envoie des efférences excitatrices au NST. Il est également concevable que l'activité neuronale du NST soit influencée par la perte directe de la modulation dopaminergique. En effet, des neurones du NST, qui portent les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, reçoivent directement des afférences depuis la SNc. Enfin, on constate que la perte cellulaire dans la SNc est réduite par des lésions dans le NST ou le NPP. Ceci suggère que l'hyperactivité de ces deux derniers noyaux qui envoient des efférences excitatrices dans la SNc, pourrait participer au processus dégénératif de la SNc (Obeso et al., 2000).

Ainsi, on doit envisager que les caractéristiques motrices rencontrées dans la maladie de Parkinson sont le résultat de mécanismes compensatoires à différents niveaux cérébraux,

qui ne peuvent maintenir les ganglions de la base dans un état fonctionnel stable. Ces observations amènent donc à reconsidérer le modèle classique d'organisation des ganglions de la base (Obeso et al., 2000).

c. Actualisation du modèle classique d'organisation fonctionnelle des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson.

La vision actualisée du modèle classique d'organisation des ganglions de la base de Obeso et de son équipe (figure 15 ; Obeso et al., 2000) met davantage en évidence les différentes boucles de régulation entre les différentes structures cérébrales impliquées. Tout d'abord, on retrouve les grandes boucles cortex - ganglions de la base - cortex (flèches noires) comprenant une projection du cortex vers le striatum et vers le NST. Ensuite on trouve quatre boucles modulatrices internes aux ganglions de la base. La première boucle, constituant un rétro-contrôle positif: CM/Pf – striatum – GPi – CM/Pf (flèches bleues pleines). La deuxième boucle, constituant un rétro-contrôle négatif : CM/Pf – NST – GPi – CM/Pf (flèches rouges). La troisième boucle, constituant la boucle de régulation excitatrice/inhibitrice entre le GPe et le NST : NST – GPe – NST (flèches vertes). La quatrième boucle, ouverte sur les autres boucles, qui intègre le GPi à la boucle du GPe et du NST : STN – GPe – GPi (flèches vertes). D'autre part, on trouve les différentes connections dopaminergiques de la SNc avec le cortex, le striatum, le NST, le GPe, et le GPi (flèches grises). Il est également important de considérer les connections de régions motrices aux CM/Pf et NST suggérant que ces deux dernières structures possèdent d'autres fonctions que la modulation du signal de sortie des ganglions de la base (flèches bleues claires en pointillées). Enfin, le NPP est un noyau majeur dans le contrôle de la motricité. En effet, il reçoit des afférences excitatrices depuis le NST et des afférences inhibitrices depuis le GPi (flèches oranges en pointillées). A son tour, le NST envoient des efférences excitatrices au CM/Pf, au STN et la SNc (flèches oranges en pointillées). Ainsi l'ensemble de ces diverses interconnexions pourrait jouer un rôle clé dans la régulation du signal moteur en sortie des ganglions de la base.

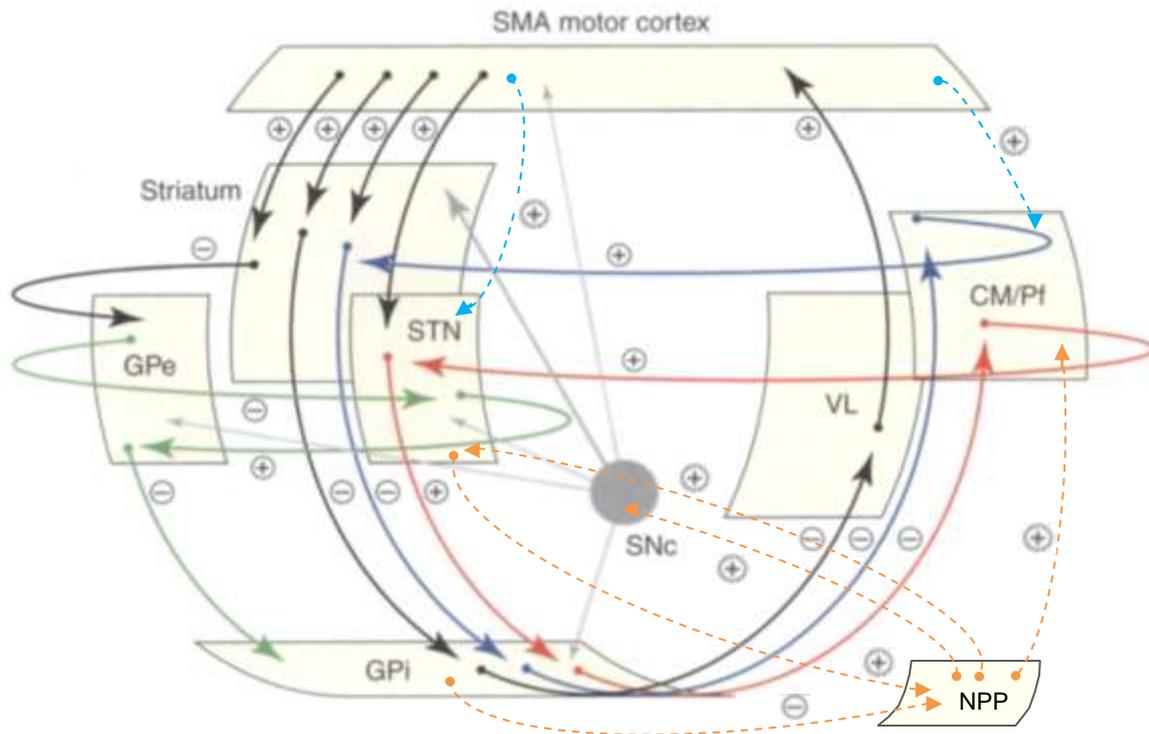


Figure 15: Vue actualisée du circuit moteur des ganglions de la base.

GPe : globus pallidus externe, **GPI** : globus pallidus interne, **NPP** : noyau pédonculo-pontin, **SNc** : substance noire pars compacta, **SMA** : aire motrice supplémentaire, **STN** : noyau sous-thalamique, **VL** : ventralis lateralis (thalamus). D'après (Obeso et al., 2000; Lewis et Barker, 2009), modifié.

Les émotions et la motivation sont des paramètres qui peuvent influencer le contrôle de la motricité. On sait, par exemple, que le tremblement de repos est aggravé par des situations stressantes ou émotionnellement fortes. En effet, certaines structures communes aux ganglions de la base sont également impliquées dans les circuits neuronaux limbiques et aussi cognitifs (Lewis et Barker, 2009). Par exemple, le noyau sous-thalamique est divisé en différents territoires dont un territoire associatif et un territoire limbique (pour rappel, figure 12 ; Benarroch, 2008).

Enfin, il est important de se rappeler que les projections des différentes régions corticales (aires motrices, associatives ou limbiques) sont organisées de manière somatotopique. Dans l'exemple du circuit moteur (figure 16; Rodriguez-Oroz et al., 2009), l'organisation somatotopique du cortex moteur est maintenue dans le putamen, les globus pallidus interne et externe et dans le noyau sous-thalamique.

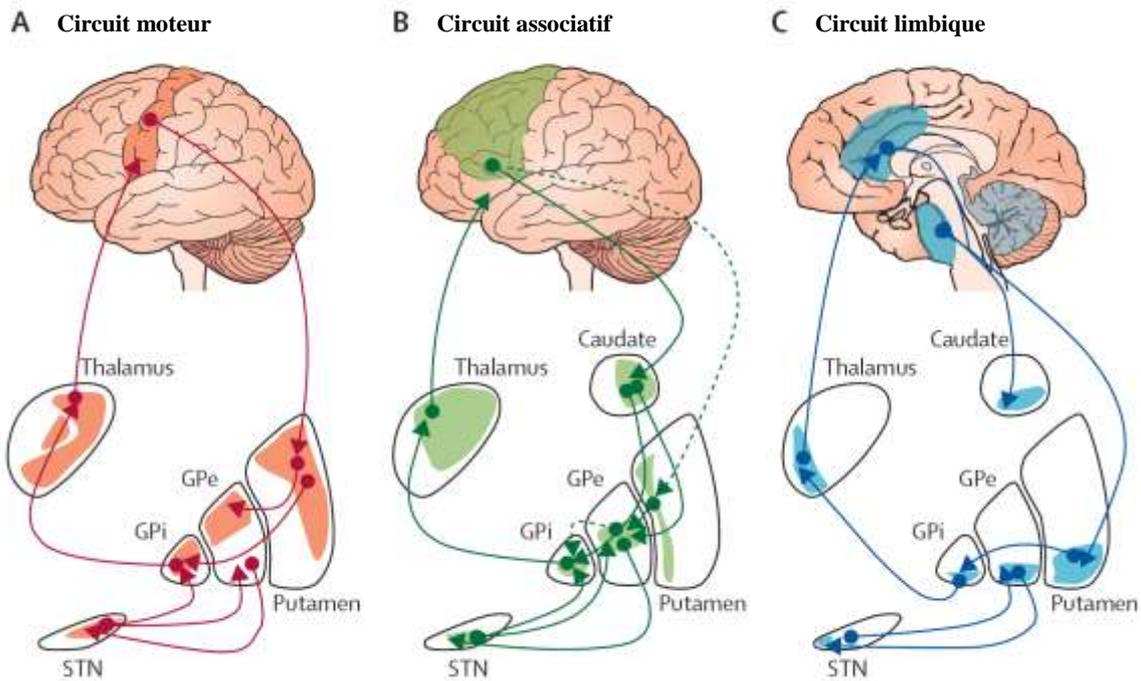


Figure 16: Organisation des circuits des ganglions de la base dans la coordination des fonctions motrices, cognitives et limbiques (voie oculomotrice non représentée).

Les ganglions de la base sont divisés ont une région motrice (A), associative (B), et limbique (C), qui sont topographiquement séparées. En rouge le cortex moteur, en vert le cortex pré-frontal, en bleu le cortex cingulaire antérieur. **GPi** : globus pallidus interne, **GPe** : globus pallidus externe, **STN** : noyau sous-thalamique. D'après (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

d. Equilibre entre les taux de dopamine et d'acétylcholine dans les ganglions de la base

L'augmentation importante du taux relatif d'acétylcholine dans le striatum est une observation neurochimique connue dans la maladie de Parkinson (Smith et Villalba, 2008). L'équilibre entre les taux de dopamine et d'acétylcholine a depuis longtemps été considérée comme un paramètre clé dans le fonctionnement des ganglions de la base puisque cette observation a été à l'origine du développement des premiers médicaments antiparkinsoniens : les anticholinergiques muscariniques.

Comme le montre la figure 17 (Calabresi et al., 2006), les interneurons cholinergiques striataux qui portent les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, sont notamment innervés par les neurones dopaminergiques de la SNc. La stimulation du récepteur

D1 entraîne une augmentation de libération d'acétylcholine alors que celle du récepteur D2 entraîne une diminution de sa libération. La libération d'acétylcholine est également sous le contrôle inhibiteur d'autorécepteurs muscariniques M2. Par ailleurs, la libération de dopamine via la SNc est aussi sous le contrôle du récepteur muscarinique M1 porté par les neurones dopaminergiques de la SNc elle-même. Aussi, les neurones GABAergiques striataux portent les récepteurs muscariniques M1 et M2. Ainsi, les interneurons cholinergiques, qui sont sous le contrôle de l'innervation dopaminergique de la SNc, vont influencer l'activité des neurones GABAergiques striataux (Calabresi et al., 2006).

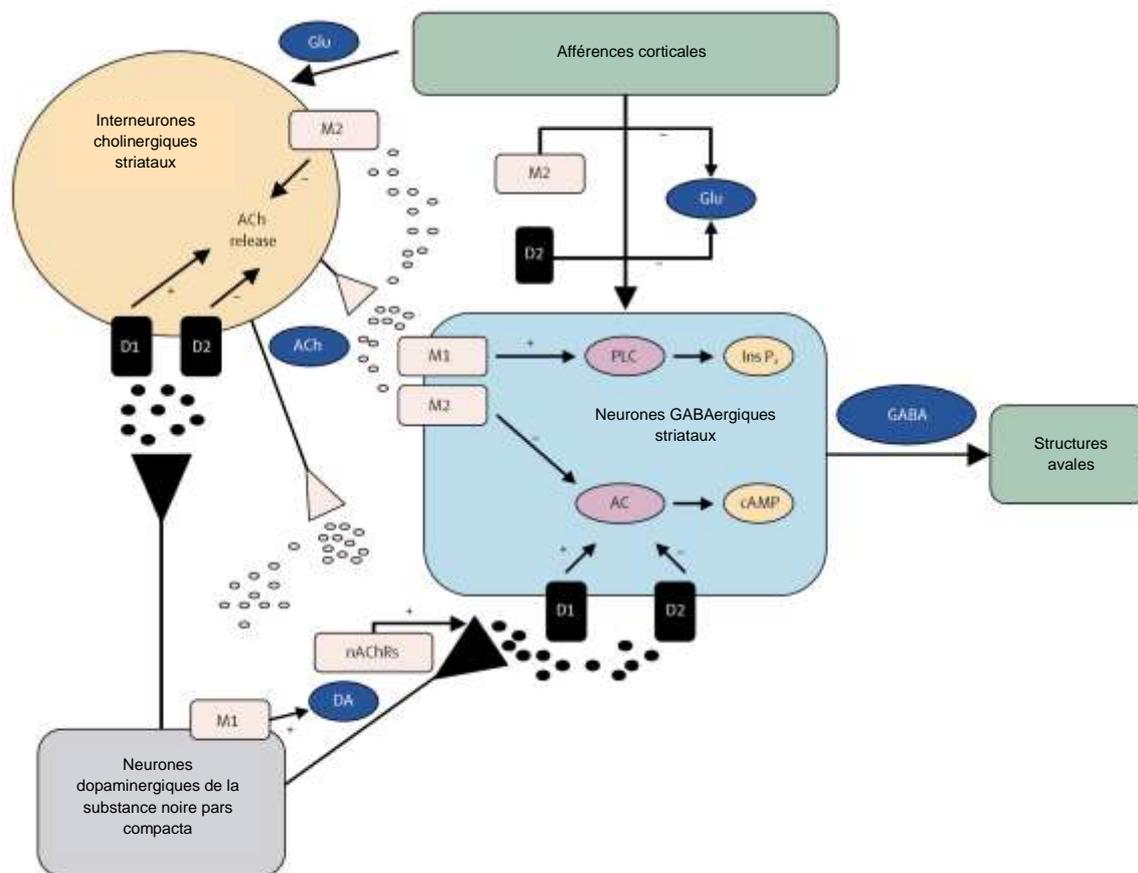


Figure 17: Interaction dopamine – acétylcholine dans les ganglions de la base.

AC : Adénylate cyclase, ACh : Acétylcholine, cAMP : AMP cyclique, DA : Dopamine, GABA : Acide gamma-aminobutyrique, Glu : Glutamate, InsP₃ : Inositol-1,4,5-triphosphate, nAChRs : Récepteur cholinergique nicotinique, PLC : Phospholipase C. D'après (Calabresi et al., 2006).

3. Atteinte progressive de différentes structures neuroanatomiques dans le développement de la maladie de Parkinson.

Les premières observations neuroanatomiques ont suggéré un développement progressif de la maladie de Parkinson depuis les ganglions de la base jusqu'à l'ensemble du cortex. Braak et al. a alors émis l'hypothèse d'une extension cérébrale de la pathologie à corps Lewy, connue sous le nom de théorie de Braak (Braak et al., 2004). Par la suite, ayant été étayée par plusieurs observations histopathologiques, cette théorie est devenue un modèle et fait actuellement consensus.

a. Développement progressif de la pathologie à corps de Lewy dans la maladie de Parkinson selon la classification de Braak.

Le processus pathologique conduisant au développement de la maladie de Parkinson est lent et progressif (Braak et al., 2004). Au début, lors de la phase dite présymptomatique car sans manifestation de troubles moteurs, les inclusions intraneuronales sont localisées à seulement quelques structures cérébrales. Cependant, dans les phases terminales de la maladie, dans lesquelles on retrouve de forts troubles moteurs mais aussi de nombreux troubles non-moteurs, les corps de Lewy (LB, Lewy body) et les neurites de Lewy (LN, Lewy neurites) se sont étendus à la quasi-totalité de l'ensemble du cortex. Afin d'expliquer l'atteinte progressive de différentes structures cérébrales dans le développement et l'évolution de la maladie de Parkinson, H. Braak et son équipe ont émis, depuis 1996, une proposition d'évolution de la maladie en six stades (tableau 4 ; figure 18, A, B et C; Braak et al., 2004) fondée sur les observations histopathologiques.

Stades 1 et 2 :

Noyau moteur du nerf vague
Noyau du raphé bas
Complexe coeruleus/subcoeruleus

Stades 3 et 4 :

Substance noire pars compacta
Amygdale
Noyau basal de Meynert
Noyau thalamique intralaminaire

Stades 5 et 6 :

Cortex cingulaire
Cortex temporal
Cortex frontal
Cortex pariétal

Tableau 4: Principales structures neuro-anatomiques atteintes par les corps de Lewy et les neurites de Lewy au cours du développement caudo-rostral de la maladie de Parkinson selon la classification de Braak.

D'après (Dickson et al., 2009).

Le premier stade correspond à l'atteinte de trois sites du système nerveux central (SNC) : le noyau dorsal moteur du nerf vague, le bulbe olfactif et la zone réticulaire intermédiaire. Une grande partie du noyau dorsal du nerf vague génère de longues fibres nerveuses préganglionnaires et amyélinisées qui connectent le SNC aux cellules nerveuses postganglionnaires du système nerveux entérique (SNE). A ce premier stade, seulement quelques neurites de Lewy (LN, Lewy neurites) sont observés dans ce noyau et dans la région qui lui est adjacente, la zone réticulaire intermédiaire. Ces LN auraient aussi été observés dans quelques axones préganglionnaires du nerf vague. Au niveau olfactif, ces LN et LB sont retrouvés dans le noyau antérieur olfactif des bulbes olfactifs et le long du tractus nerveux olfactif (Braak et al., 2004).

Au cours du deuxième stade, l'atteinte du noyau dorsal du nerf vague s'intensifie. D'autres structures commencent à être touchées comme le noyau du raphé caudal, le noyau réticulaire gigantocellulaire de la formation réticulée et le complexe coeruleus – subcoeruleus. Ces noyaux reçoivent des afférences des centres limbiques supramédullaires. Les fibres nerveuses très faiblement myélinisées et qui partent de ces noyaux sont impliquées dans le système du contrôle de la douleur, en inhibant partiellement les noyaux relais des afférences somatosensorielles et viscérosensorielles. De plus, ces noyaux jouent également un rôle dans le contrôle de la motricité puisqu'ils régulent la sensibilité et l'excitabilité des neurones médullaires et spinaux pré-moteurs et moteurs (Braak et al., 2004).

Au cours du troisième stade, la substance noire pars compacta, le noyau pédonculo-pontin (NPP), les noyaux gris non-thalamiques et l'amygdale sont atteints par le processus pathologique. Au niveau de la substance noire, c'est dans le noyau postéro-latéral que sont retrouvées les premiers LN. Des LB sont aussi observés dans le cytoplasme des mélanoneurones dopaminergiques. A ce stade la substance noire reste macroscopiquement intacte. Des LN et LB sont observés dans les neurones cholinergiques du NPP. Or ce noyau est à l'interface des systèmes cognitif, limbique et moteur. Parmi les noyaux gris non-thalamiques on retrouve, par exemple, le noyau cholinergique magnocellulaire (noyau basal de Meynert), le noyau tubéromammillaire hypothalamique avec ses neurones GABAergiques, le complexe subcoeruleus-coeruleus avec ses mélanoneurones noradrénergiques (poursuite de l'atteinte débutée à la deuxième phase) et le noyau du raphé avec des projections sérotoninergiques. Dans le complexe amygdalien, ce sont le noyau central et le noyau basolatéral qui sont touchés. Ce noyau central envoie notamment des projections au noyau dorsal moteur du nerf vague et aux noyaux viscéromoteurs relais. Il reçoit des efférences du noyau basolatéral du

complexe amygdalien qui lui-même reçoit des projections du noyau magnocellulaire et du cortex temporal. Le noyau basolatéral est quant à lui interconnecté avec la formation hippocampique et les aires associatives du néocortex (Braak et al., 2004; Braak et Del Tredici, 2008).

Au cours de la quatrième phase, le processus pathologique au sein des noyaux précédemment cités dans la troisième phase, s'intensifie. Par exemple, à la fin de cette phase, la perte des mélano-neurones du complexe subcoeruleus-coeruleus est presque totale. Par ailleurs, les noyaux intralaminaires thalamiques antérieurs et postérieurs, qui se projettent sur le striatum et le cortex cérébral, commencent à être affectés. D'autre part, le processus pathologique envahit pour la première fois une structure du cortex cérébral, le mésocortex antéromédial temporal. C'est entre la troisième et la quatrième phase que la phase dite présymptomatique laisse place aux premiers symptômes moteurs de la maladie de Parkinson (Braak et al., 2004; Braak et Del Tredici, 2008).

Au cours de la cinquième et de la sixième phase, le processus pathologique s'étend largement dans le néocortex et touche le cortex cingulaire, temporal, frontal et pariétal. De plus, l'atteinte des structures déjà touchées s'intensifie fortement et l'ensemble des symptômes parkinsoniens s'exprime de plus en plus sévèrement. Ainsi, la perte des mélanoneurones dopaminergiques est telle que la substance noire apparaît macroscopiquement pâle (Braak et al., 2004; Braak et Del Tredici, 2008).

b. Vulnérabilité de certains neurones à la pathologie de Lewy et état de myélinisation des axones.

Il est avéré que les agrégats protéiques se développent seulement dans quelques types neuronaux du SNC alors que d'autres cellules nerveuses, adjacentes aux zones atteintes, ne sont pas touchées (Braak et al., 2004). La raison pour laquelle certains neurones seraient plus sensibles que d'autres n'est pas encore élucidée. Braak et son équipe ont constaté que les neurones susceptibles d'être atteints par le processus pathologique partagent deux propriétés. Tout d'abord, ces neurones possèdent des axones qui sont disproportionnellement longs et fins par rapport à la taille du soma. A contrario, les projections axonales courtes de neurones tels que les cellules granulaires du fascia dentata de l'hippocampe, par exemple, résistent au

processus pathologique. Ces neurones partagent une deuxième caractéristique qui paraît nécessaire mais non suffisante pour expliquer la présence des agrégats protéiques : les axones longs et fins sont très peu ou pas myélinisés. Par contre, les cellules nerveuses qui possèdent des axones longs mais avec une forte myélinisation s'avèrent protégées contre la formation des LN et LB au cours de la progression de la maladie. Alors en quoi l'état de myélinisation des axones constituerait-il une protection ? Tout d'abord, plus l'épaisseur de la myéline augmente, plus la vitesse de conduction axonale augmente aussi, et moins l'énergie nécessaire à la conduction du courant est élevée. De plus, selon Kapfhammer et Schwab, l'axone myélinisé qui est en contact avec les oligodendrocytes (synthèse de la myéline) maintient le neurone dans un état plus stable et moins sensible au processus pathologique (Braak et al., 2004). Ainsi, Braak et son équipe, ont constaté que le sens de progression du processus pathologique dans le néocortex est contraire à celui de l'état de myélinisation (figures 18, D; Braak et al., 2004).

Bien que des critiques et remises en question commencent à apparaître, ces étapes de progression du processus pathologique de la maladie de Parkinson restent largement acceptées (Kurt, 2010).

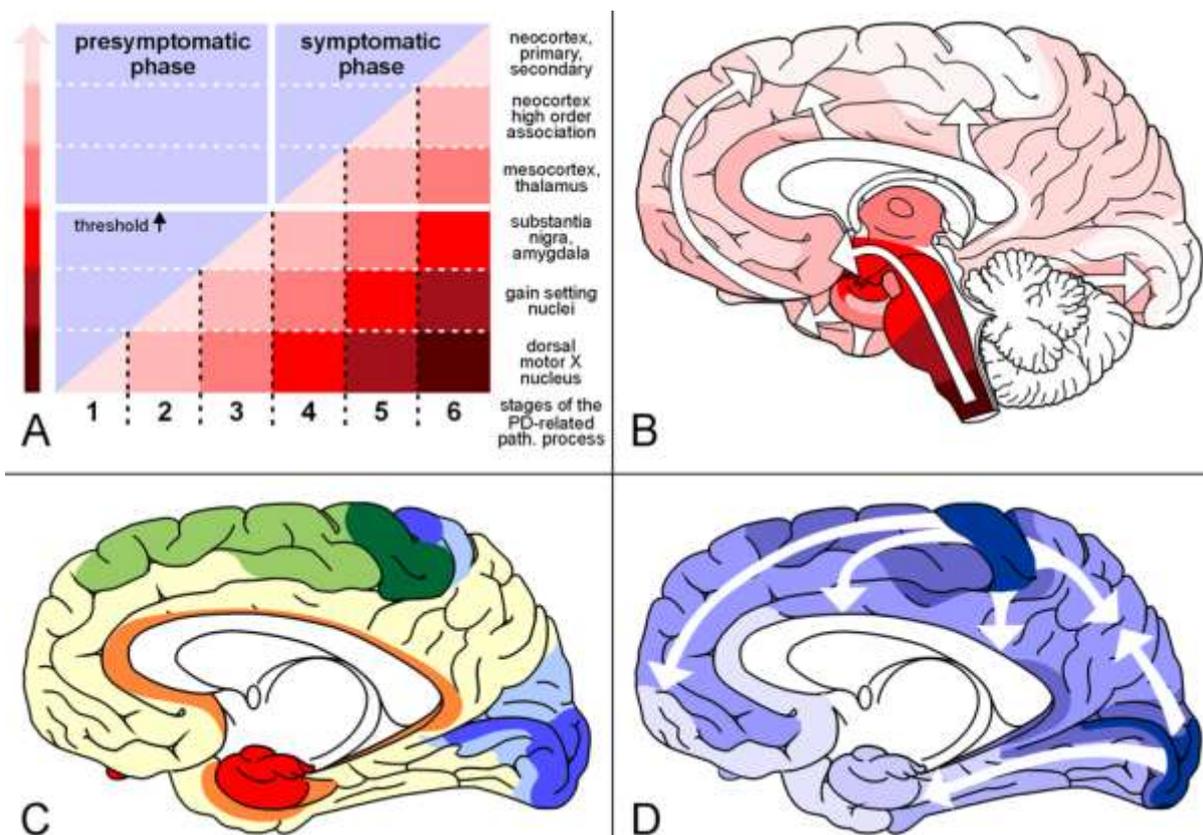


Figure 18: Les phases présymptomatique et symptomatique au cours de la progression de l'atteinte neuropathologique dans la maladie de Parkinson selon les stades de Braak.

A : La phase présymptomatique est caractérisée par la présence cérébrale des corps de Lewy et des neurites de Lewy chez des personnes asymptomatiques. Dans la phase symptomatique, le seuil neuropathologique est dépassé (flèche noire). L'augmentation de l'intensité des couleurs le long de la diagonale représente l'augmentation de la sévérité de l'atteinte pathologique dans les régions cérébrales correspondantes (figure B).

B : Représentation de l'envahissement progressif des structures cérébrales (flèches blanches). L'intensité des zones colorées correspond à celle de la figure A.

C : Zones cérébrales du cortex humain. L'allocortex (rouge) comprend les bulbes olfactifs, la région entorhinale et l'hippocampe. Le néocortex (lobe pariétal, temporal et occipital) comprend les aires sensorielles primaires (bleu foncé), les aires associatives sensorielles de premier ordre (bleu claire), et les aires associatives sensorielles de haut ordre (orange). Le néocortex frontal comprend l'aire motrice primaire (vert foncé), les aires prémotrices (vert claire) et les aires préfrontales (jaune).

D : La myélinisation néocorticale débute dans les aires motrices primaires et sensorielles primaires (bleu foncé) et progresse (flèches blanches) via les aires associatives sensorielles et les aires prémotrices (bleu moyen) puis via les aires associatives de haut ordre et les aires préfrontales (bleu clair). Ces aires primaires motrices et sensorielles contiennent des neurones fortement myélinisés. Avec l'augmentation de la distance depuis ces aires primaires, le taux de myéline décroît progressivement et devient minimal dans les parties antérieures du mésocortex (représenté par les différences d'intensité de coloration). L'état de myélinisation apparaît inversé par rapport à la progression de la destruction des régions moins myélinisées du néocortex (dans les derniers stades ; voir figures A et B). D'après (Braak et al., 2004).

c. Atteinte des ganglions de la base et des structures connexes au cours du développement de la maladie de Parkinson selon les stades de Braak.

Par ailleurs, il est intéressant d'intégrer cette évolution pathologique de la maladie de Parkinson en six étapes au sein du circuit des ganglions de la base et de ses connexions tel que le proposent Braak et Del Tredici (figure 19 ; Braak et Del Tredici, 2008).

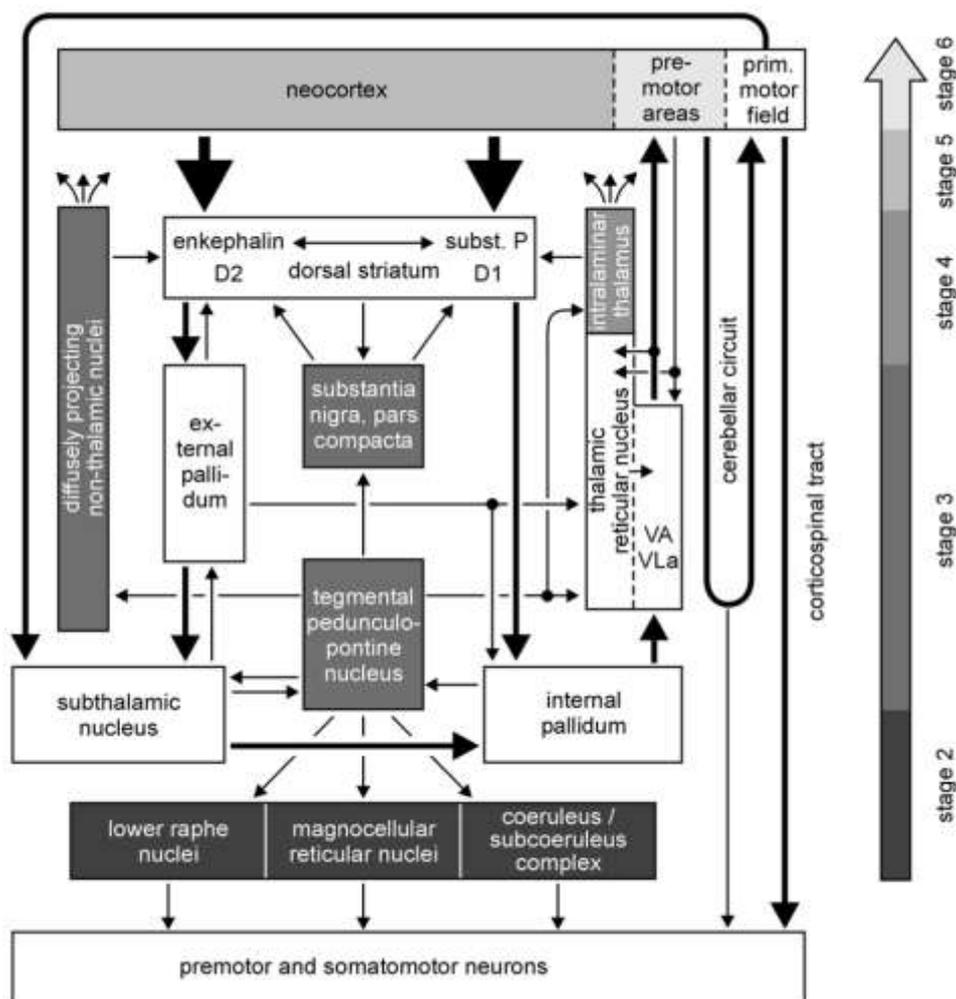


Figure 19: Circuit des ganglions de la base et ses connexions intégrés dans le processus d'évolution pathologique en six étapes.

Ce modèle inclut les aires motrices de la moelle épinière au néocortex et incorpore, non seulement les conséquences d'une déplétion en dopamine dans le striatum dorsal, mais aussi les centres somatomoteurs non dopaminergiques qui deviennent progressivement altérés dans la maladie de Parkinson. L'atteinte corticale altère très probablement les projections corticostriatales, alors que les connexions corticosous-thalamiques restent intactes. Ce modèle permet de mettre en évidence les dysfonctions somatomotrices dans le circuit des ganglions de la base, en relation avec la progression caudo-rostrale du processus pathologique. Les étapes neuropathologiques sont indiquées par les différents degrés d'intensité de coloration.

D'après (Braak et Del Tredici, 2008).

4. Physiopathologie des troubles non-moteurs

Comme l'a montré Braak et son équipe, de nombreuses structures cérébrales sont progressivement atteintes par des LB ou LN. Ces zones cérébrales touchées participent à la physiopathologie des troubles non-moteurs de la maladie de Parkinson (tableau 5).

Régions anatomiques	Agrégation d'alpha-synucléine	Stades de Braak	Troubles non-moteurs
Système nerveux autonome			
Ganglions sympathiques	LN, LB		
Gastro-cœsophagien	LN		Hypotension orthostatique,
Cardiaque	LN		incontinence urinaire, constipation
Adrénargique	LN		
Bulbes olfactifs			
Noyau olfactif antérieur	LN	1	Hyposmie
Bulbe rachidien			
Noyau dorsal du nerf vague	LB	1	
Pons			
Complexe coeruleus/subcoeruleus			
Raphé	LB, LN	2	Dépression et RBD
Noyau pédonculo-pontin			
Mésencéphale			
Substance noire	LB, LN	3	Troubles moteurs extrapyramidaux
Prosencéphale basal			
Amygdale et hippocampe	LB, LN	3	Démences
Noyaux de la base	LB, LN	4	
Néocortex			
Cortex frontal	LB, LN	5	Démences
Cortex pariétal	LB, LN	6	

Tableau 5: Relation entre les agrégations d'alpha-synucléine et les troubles non-moteurs de la maladie de Parkinson.

LB : corps de Lewy, **LN** : Neurites de Lewy, **RBD** : Rapid-eye movement behaviour disorder.

D'après (Dickson et al., 2009)

a. La démence

Le système cholinergique du prosencéphale basal est impliqué dans la démence de la maladie de Parkinson (Dickson et al., 2009). On constate en effet, une diminution de 60 à 80% de neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert chez les patients parkinsoniens atteints de démence (Ziemssen et Reichmann, 2007). Cependant, la réponse à une thérapeutique cholinergique (inhibiteurs d'acétylcholine estérase) est modeste chez ces patients parkinsoniens, ce qui indique que les déficits cholinergiques ne sont pas les seuls en cause dans l'expression de la démence de la maladie de Parkinson (Dickson et al., 2009). En effet, des études d'imageries cérébrales montrent que le syndrome dysexécutif retrouvé dans la démence de la maladie de Parkinson, est lié à une dysfonction des ganglions de la base, du cortex dorsolatéral préfrontal ou du cortex préfrontal et caudal. Ceci indique que les voies nigro-striées et mésocorticales sont impliquées dans la manifestation de ce trouble. Donc la dysfonction des aires cérébrales liée à une diminution de dopamine dans le striatum est en cause (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Par ailleurs, on observe chez ces patients, une augmentation du nombre de LB dans le cortex. Ces LB sont de plus petite taille que ceux trouvés dans la substance noire (Ziemssen et Reichmann, 2007).

Chez certains patients atteints d'une maladie de Parkinson avec démence, coexiste une pathologie de type Alzheimer. La présence d'une maladie d'Alzheimer est mise en évidence par la présence de dépôts d'amyloïdes. Ces dépôts sont retrouvés plus fréquemment chez les patients parkinsoniens avec démence que chez ceux sans démence (Dickson et al., 2009).

b. L'anxiété et la dépression

Les états d'anxiété et de dépression dans la maladie de Parkinson sont corrélés à une dégénérescence des neurones noradrénergiques du locus coeruleus et des neurones sérotoninergiques du raphé (Ziemssen et Reichmann, 2007; Dickson et al., 2009) mais seraient aussi liés à la dénervation dopaminergique du striatum ventral et mésolimbique. L'atteinte précoce du locus coeruleus et des noyaux du raphé d'après le schéma d'évolution de Braak, pourrait expliquer pourquoi les états d'anxiété et de dépression se manifestent avant l'apparition des signes moteurs (Ziemssen et Reichmann, 2007; Dickson et al., 2009).

c. Le rapide-eye movement disorder

Ce trouble qui peut précéder l'apparition des troubles moteurs, pourrait avoir comme origine une dégénérescence des noyaux du tronc cérébral comme le noyau subcoeruleus et le noyau pédonculo-pontin avec une dénervation cholinergique du thalamus (stade 2 de Braak ; Ziemssen et Reichmann, 2007; Dickson et al., 2009; Wolters, 2009). D'autres noyaux liés au sommeil, comme les noyaux peptidergiques et histaminergiques de l'hypothalamus dans lesquels on retrouve des corps de Lewy, pourraient aussi être impliqués (Dickson et al., 2009).

d. Les dysfonctions du système nerveux autonome

Les quatre principaux troubles du système nerveux autonome dans la maladie de Parkinson sont les troubles cardio-vasculaires, gastro-intestinaux, uro-génitaux et de thermorégulation (tableau 6). Le système nerveux autonome comprend un système central et périphérique avec une organisation en système sympathique et parasympathique, avec pour chacun des efférences préganglionnaires et postganglionnaires viscéromotrices et des afférences viscerosensorielles, connectées aux ganglions. Les fibres préganglionnaires sont cholinergiques (nicotiques), les fibres postganglionnaires du système sympathique sont noradrénergiques (sauf pour la glande surrénale qui sécrète de l'adrénaline dans le sang), et les fibres postganglionnaires du système parasympathique sont cholinergiques (muscariniques). Le système nerveux autonome comprend également une subdivision entérique localisée dans le plexus d'Auerbach (plexus myentérique) et de Meissner (plexus sous-muqueux), contenant principalement des cellules ganglionnaires cholinergiques et opioïdiques. Le cortex cérébral, l'hippocampe, le cortex entorhinale, le thalamus, les ganglions de la base, le cervelet, et la formation réticulée modulent, via l'hypothalamus, le fonctionnement du système nerveux autonome périphérique par une action endocrine mais aussi par les projections du tronc cérébral (noyau du tractus solitaire) et par les noyaux de la moelle épinière qui agissent sur les neurones préganglionnaires. Une défaillance de l'une de ces composantes peut entraîner des troubles cliniques (Wolters, 2009).

(i) Les dysfonctions cardiovasculaires.

Les troubles cardiovasculaires des patients parkinsoniens proviennent d'une réduction de l'efficacité cardiaque d'origine neurogénique qui entraîne des troubles du rythme cardiaque, des troubles baroréflexes et une hypotension orthostatique (tableau 6; Wolters, 2009). Ces symptômes proviennent d'une alphasynucléinopathie sympathique du cœur associé à des corps de Lewy dans les ganglions sympathiques, dont le ganglion stellaire qui innerve le cœur (Dickson et al., 2009), et dans une moindre mesure à une dénervation parasympathique (Wolters, 2009). Le système sympathique active le système cardiaque alors que le système parasympathique l'inhibe. Chez les patients parkinsoniens, on retrouve une réduction du nombre de fibres nerveuses sympathiques au niveau du tissu cardiaque qui évolue parallèlement à l'accumulation d'alpha-synucléine dans les fibres nerveuses sympathiques de l'épicaarde et du myocarde (Dickson et al., 2009).

(ii) Les dysfonctions gastro-intestinales.

Le système nerveux entérique (SNE) est constitué d'un réseau neuronal intégratif organisé en deux plexus ganglionnaires. Le contrôle des fonctions du SNE est largement indépendant de l'influence du système nerveux central. C'est ainsi qu'au début des années 1990, le SNE fut qualifié de « second cerveau » (Lebouvier et al., 2009).

Les neurones du plexus myentérique (plexus d'Auerbach) contrôlent l'activité des muscles lisses du ventre alors que ceux du plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) régulent les sécrétions de la muqueuse et le flux sanguin. La distension locale de la paroi intestinale, les altérations de la muqueuse et le contenu de la lumière intestinale sont à l'origine d'un contrôle réflexe par ces deux plexus. La régulation de ces fonctions intestinales est liée à la libération de différents neurotransmetteurs synthétisés par des neurones entériques. Parmi les plus importants neurotransmetteurs du système nerveux entérique, le peptide intestinal vaso-actif (VIP) et le monoxyde d'azote sont souvent présents dans les motoneurones inhibiteurs, alors que l'acétylcholine et la substance P sont souvent trouvées dans les motoneurones excitateurs. Il existe aussi une petite proportion de neurones dopaminergiques distribuée suivant un gradient oral-aboral. Bien que le rôle de ces neurones ne soit pas encore clairement établi, il semblerait exercer un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par ailleurs, le type cellulaire le plus abondant dans le SNE est représenté par les cellules gliales entériques, qui se trouvent adjacentes aux neurones dans les ganglions

entériques et qui enveloppent les corps cellulaires et les axones. Ces cellules pourraient participer à la régulation des fonctions gastro-intestinales (Lebouvier et al., 2009).

Chez les patients parkinsoniens, les corps de Lewy se développent essentiellement dans les neurones entériques VIPergiques. Ces inclusions d'alpha-synucléine sont en effet, retrouvées dans le plexus myentérique et sous-muqueux, mais aussi dans le noyau dorsal moteur du nerf vague. Les travaux s'intéressant à l'existence d'une perte neuronale dans le SNE sont encore rares et préliminaires (Lebouvier et al., 2009).

Ces lésions dans le SNE qui apparaissent dans les premiers stades de la maladie, pourraient jouer un rôle central dans la physiopathologie de la maladie et expliquer au moins en partie les troubles gastro-intestinaux fréquemment observés chez les patients parkinsoniens (tableau 6; Lebouvier et al., 2009). La dysphagie pourrait être expliquée par des troubles moteurs parkinsoniens oraux et pharyngés, et par des troubles de la motilité œsophagienne probablement liés à la présence de corps de Lewy dans le plexus myentérique œsophagien. Les troubles de remplissage gastrique et les nausées pourraient être expliqués par les dépôts d'alpha-synucléine dans le plexus sous-muqueux gastrique. La constipation serait la conséquence d'une diminution de la motilité intestinale et/ou d'un trouble d'évacuation ano-rectal. Les corps de Lewy sont non seulement présents dans le nerf vague, le noyau sacré et le SNE, mais aussi dans des structures parasympathiques centrales, comme le centre de défécation de Barrington, atteint plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs (Wolters, 2009).

Le système digestif (comme les bulbes olfactifs) est en contact avec le milieu extérieur. Or des facteurs environnementaux seraient impliqués dans le développement de la maladie de Parkinson. De plus, les corps de Lewy et les troubles intestinaux comme la constipation apparaissant précocement dans l'évolution de la maladie, Braak a proposé que le SNE (comme le système olfactif) puisse être une voie d'entrée d'agents toxiques dans le SNC (Hawkes et al., 2009). Le développement pathologique pourrait alors suivre l'innervation préganglionnaire vagale de l'intestin pour atteindre le SNC (Braak et al., 2006), ce transport rétrograde ayant déjà été mis en évidence pour les prions (figure 20; Lebouvier et al., 2009). Or, en 2008, Philips et son équipe ont montré qu'une telle voie existait bien pour l'alpha-synucléine. En effet, des axones efférents provenant du noyau dorsal moteur du nerf vague sont positifs pour l'alpha-synucléine et certains de ces neurones préganglionnaires font synapse avec des neurones du plexus myentérique de l'estomac et du duodénum qui sont aussi positifs pour l'alpha-synucléine (Phillips et al., 2008). Ainsi, ces observations confortent

l'idée d'une contribution du SNE dans la diffusion d'une pathologie à corps de Lewy au niveau cérébral.

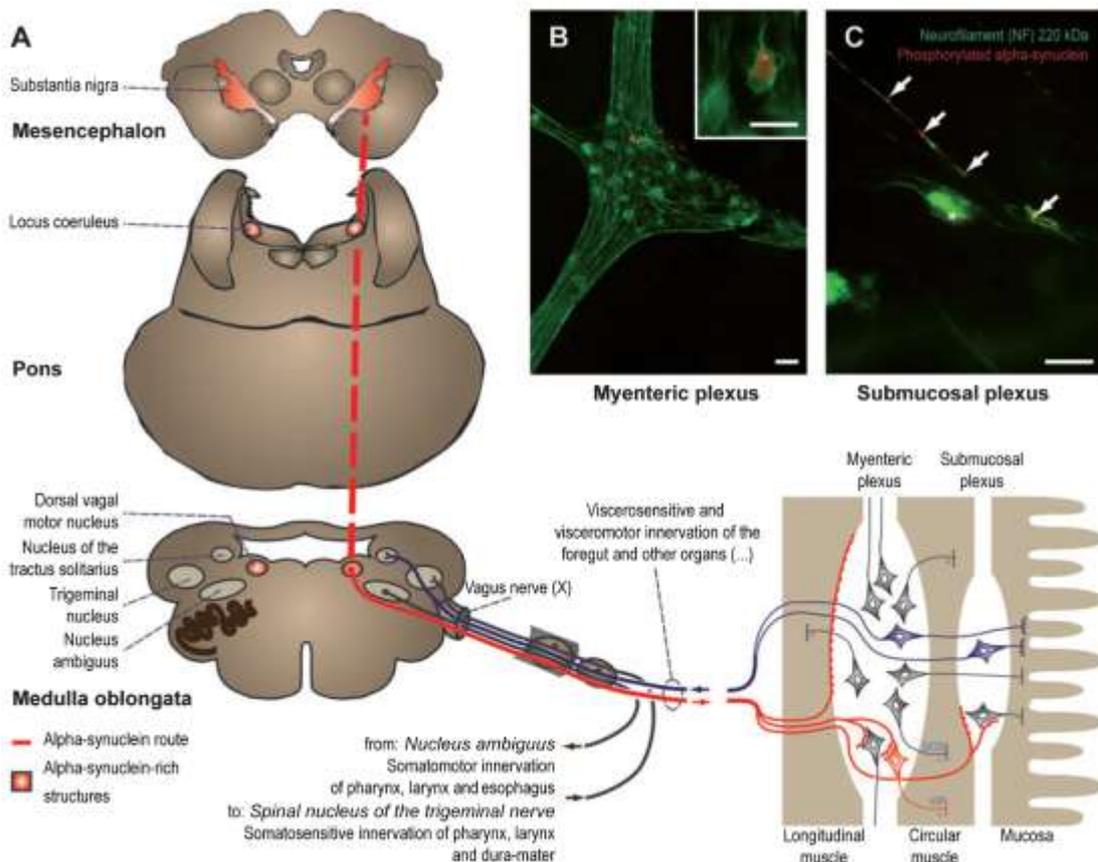


Figure 20: Implication du système nerveux autonome dans la maladie de Parkinson

(A) La voie de l'alpha-synucléine. Une forte teneur endogène d'alpha-synucléine semble prédisposer aux changements conduisant à la dégénérescence des structures neurales observés dans la maladie de Parkinson. Dans le tronc cérébral, le noyau moteur dorsal du nerf vague, le locus coeruleus et la substance noire (en rouge) sont naturellement riches en alpha-synucléine. De manière intéressante, les axones efférents (rouge) du noyau moteur dorsal du nerf vague, qui sont les seuls à dégénérer dans la maladie de Parkinson, sont différenciés des fibres afférentes (bleu) par une expression sélective d'alpha-synucléine. Enfin, les données préliminaires montrent que l'expression d'alpha-synucléine dans les neurones entériques est hétérogène. Bien que le phénotype des neurones riches en alpha-synucléine reste à déterminer, il est tentant de spéculer que ce sont ceux-ci qui sont sujets à former des inclusions [ici, un neurone VIPergique vraisemblablement riche en alpha-synucléine est représenté en rouge dans le plexus myentérique (PM)]. Donc, une voie potentielle ascendante et rétrograde suivant les structures riches en alpha-synucléine peut être dessinée depuis le système nerveux entérique jusqu'au système nerveux central. (B) Montage entier de PM d'un patient parkinsonien dans le dernier stade (échantillon d'autopsie). Un double marquage avec des anticorps contre les neurofilaments et l'alpha-synucléine phosphorylée révèle quelques neurites de Lewy (flèches) dans la plupart des ganglions myentériques, et occasionnellement des corps de Lewy (encart). (C) Montage entier de plexus sous-muqueux d'un patient parkinsonien vivant (biopsie coloscopique). Bien que les neurones sous-muqueux ne semblent pas affectés, le même immunomarquage montre des changements d'ordre dégénératif, vraisemblablement dans des fibres extrinsèques (flèches). Astérisque : ganglion sous-muqueux. NOS, nitric oxyde synthase. (Lebouvier et al., 2009)

(iii) Les dysfonctions uro-génitales.

Les symptômes de rétention urinaire sont liés à une hyperactivité du muscle vésical detrusor, avec pour conséquence une incontinence urinaire, une impériosité mictionnelle, et une pollakiurie. Normalement, la vidange de la vessie répond à un contrôle volontaire. La miction correspond à une inhibition du tonus sympathique avec un réflexe spino-ponto-cortical et une activation du tonus parasympathique entraînant une stimulation du detrusor, un relâchement du sphincter strié et des muscles périnéaux. En effet, la sensation d'une vessie pleine atteint le cortex via le centre pontin de la miction qui est modulé par des afférences du cervelet et du striatum. Dans ce dernier, les récepteurs D1 inhibent et les récepteurs D2 activent les réflexes de miction. Dans la maladie de Parkinson, les problèmes de rétention urinaire et de vidange vésicale sont attribués à un défaut de dopamine entraînant une désinhibition et une hyperactivation du réflexe de miction (tableau 6; Wolters, 2009).

La diminution de la libido dans la maladie de Parkinson est expliquée par des dysfonctions de centres du SNC, par une dysfonction sympathique postganglionnaire et par un déficit en testostérone lié à l'âge (tableau 6; Wolters, 2009).

(iv) Les troubles de la thermorégulation.

L'hyperhidrose, surtout marquée au niveau du visage et du tronc, serait liée à un réflexe cutané sudomoteur réduit ou absent suggérant une dénervation sympathique (cholinergique) postsynaptique (tableau 6). Chez les patients parkinsoniens, on retrouve une dénervation des systèmes nerveux autonomes innervant la peau sans manifestation clinique obligatoire pour autant (Wolters, 2009)

Système nerveux autonome							
	Central	Périphérique					
		Sympathique			Parasympathique		Entérique
		Pré-ganglionnaire	Post-ganglionnaire		Pré-ganglionnaire	Post-ganglionnaire	
Cholinergique nicotinique	Nor-adrénergique	Cholinergique nicotinique	Cholinergique nicotinique	Cholinergique muscarinique			
Système gastro-intestinal	XXX (centre de défécation de Barrington)				XXX (nerf vague, noyau sacré)		XXX (Plexus d'Auerbach, Plexus de Meissner)
Système cardiovasculaire			XXX (efférences cardiaques réduites)		X (défaillance baro-réflexe)		
Système urogénital	XXX (centre de la miction) (problème de rétention)		XXX (dysfonction érectile)			X (problème de défécation)	
Système sudomoteur				XXX (hyperhidrose)			

Tableau 6: Atteinte du système nerveux autonome par une alpha-synucléinopathie à l'origine des troubles gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, uro-génitaux et du système sudomoteur.

D'après (Wolters, 2009).

(v) Les troubles olfactifs : l'hyposmie

Comme le système nerveux entérique, le système olfactif est en contact permanent avec des substances potentiellement toxiques. L'hyposmie observée chez les patients parkinsoniens se manifeste plusieurs années avant l'apparition des troubles moteurs (Tolosa et al., 2007). Ainsi, Braak et al. a émit l'hypothèse que le système olfactif serait une porte d'entrée à des facteurs environnementaux toxiques et que les bulbes olfactifs pourraient être parmi les premières structures atteintes par les corps de Lewy (Braak et al., 2004; Hawkes et al., 2009)

Alors que l'épithélium olfactif semble ne pas contenir de dépôt d'alpha-synucléine, on retrouve dans les bulbes olfactifs et en particulier dans le noyau antérieur olfactif, des corps de Lewy. Ces derniers sont également retrouvés dans des structures cérébrales du système olfactif telles que le tubercule olfactif ou le cortex piriforme (figure 21; Kranick et Duda, 2008).

Bien que les neurones dopaminergiques de la substance noire dégènèrent, Huisman et son équipe, ont montré une augmentation de 100% du nombre de neurones dopaminergiques

dans les bulbes olfactifs (Huisman et al., 2004). Or, la dopamine exerce un effet inhibiteur entre les axones des neurones récepteurs olfactifs et les dendrites des cellules mitrales (figure 22) des bulbes olfactifs (Doty et al., 1989; Hsia et al., 1999; Huisman et al., 2004) entraînant au final une diminution de la transmission olfactive. Ainsi cette augmentation du nombre de neurones dopaminergiques périglomérulaires (figure 22) pourrait expliquer l'hyposmie retrouvée chez les patients parkinsoniens.

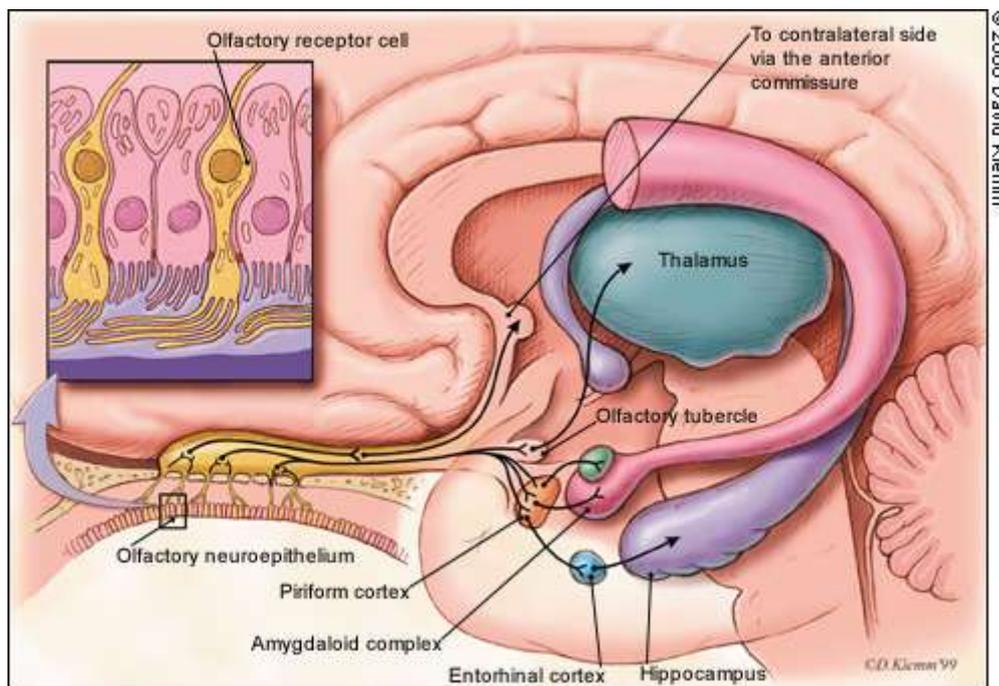


Figure 21: Régions corticales impliquées dans la transmission de l'information olfactive depuis l'épithélium olfactif aux centres cérébraux.

D'après (Steven, 2000).

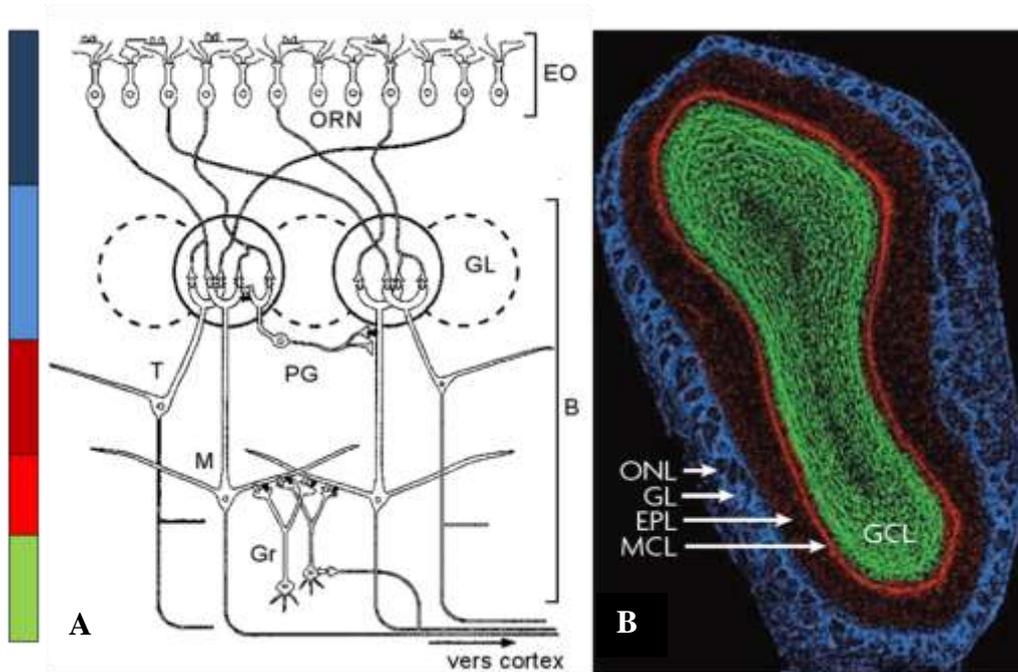


Figure 22: Organisation cellulaire au sein du bulbe olfactif.

A : A l'entrée du bulbe (**B**), les glomérules (**GL**) reçoivent les informations excitatrices des neurones récepteurs olfactifs (**ORN**) situés dans l'épithélium olfactif (**EO**). Les cellules mitrales (**M**) et les cellules à panaches (**T**) sont les neurones de sortie. Ces deutoneurons projettent vers le cortex olfactif. A l'intérieur des glomérules, les dendrites des interneurons périglomérulaires (**PG**), excités directement par les afférences des ORN et indirectement par les cellules mitrales, exercent une inhibition dendro-dendritique en retour sur ces mêmes cellules mitrales. Les cellules périglomérulaires envoient leurs axones en direction des glomérules voisins où elles effectuent une inhibition de voisinage. Dans les couches plus profondes, les cellules granulaires (**Gr**), la deuxième principale population d'interneurons inhibiteurs, excitées par les collatérales des cellules mitrales, exercent une inhibition de retour et amorcent une décharge oscillatoire.

D'après Matarazzo, CNRS. Laboratoire de Neurobiologie de Marseille. Les mécanismes moléculaires de la perception olfactive. <http://www.123bio.net/revues/vmatarazzo/index.html>.

B : **EPL** : couche plexiforme externe, **GCL** : couche de cellules granulaires, **GL** : couche glomérulaire, **MCL** : couches de cellules mitrales, **ONL** : couche nerveuse olfactive (axones des neurones récepteurs olfactifs). D'après (Zou et al., 2009).

D. Etiologie

Les causes de la maladie de Parkinson restent actuellement encore mal connues et débattues. La majorité des cas de maladie de Parkinson (environ 90%) ont probablement pour origine une susceptibilité génétique associée à des facteurs environnementaux (Mouradian, 2002; Dick, 2006). Par ailleurs, contrairement à ces formes dites sporadiques, des formes génétiques de maladie de Parkinson ont été mises en évidence (Biskup et al., 2008).

1. Les facteurs environnementaux

L'étude de l'implication de facteurs environnementaux s'est largement approfondie après que de jeunes toxicomanes californiens aient développé des troubles moteurs de type parkinsonien (akinésie et rigidité) à la suite d'injections d'héroïne de synthèse contaminée par du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Ces patients ont développé une forme stable mais irréversible de la maladie de Parkinson (Langston et al., 1999). L'analyse cérébrale post-mortem a montré une perte neuronale dans la substance noire pars compacta, sans corps de Lewy (Langston et Ballard, 1983). Il existe actuellement des modèles animaux de la maladie de Parkinson utilisant le MPTP (Sedelis et al., 2001, le mécanisme d'action sera abordé dans les modèles animaux). Par la suite, des études épidémiologiques ont corrélié la maladie de Parkinson à certains facteurs de risque comme vivre en milieu rural, exercer une activité agricole, s'exposer à des produits chimiques agricoles, et boire de l'eau de puits (tableau 7 ; Di Monte et al., 2002; Greenamyre et al., 2003). Cependant, ces études épidémiologiques ne peuvent mettre en évidence une neurotoxicité préférentielle sur les neurones dopaminergiques de la substance noire. En effet, différents critères sont nécessaires pour imputer une molécule comme agent causal dans les maladies neurodégénératives dont la maladie de Parkinson : une corrélation épidémiologique entre un groupe de population et un environnement ou une molécule, mais aussi une détermination de la nature physico-chimique de la molécule, et une détermination de son potentiel toxique *in vitro*, puis *in vivo* (Shaw et Hoglinger, 2008). Actuellement différentes molécules sont suspectées de participer au développement pathogénique de la maladie de Parkinson. Une étude chez le primate non-

humain concernant la 3,4-méthylènedioxyméthamphétamine, plus connue sous le nom d'ecstasy, a montré une neurotoxicité dopaminergique en plus d'une neurotoxicité sérotoninergique. Même si cette toxicité entraîne des troubles moteurs, d'autres études sont nécessaires avant de pouvoir affirmer le rôle de l'ecstasy dans le développement d'une maladie de Parkinson (Ricaurte et al., 2002).

Références	Habitation en zone rurale	Activité agricole	Boire de l'eau de puits	Exposition à des pesticides	Produits chimiques spécifiques
Engel et al. (2001)	NE	-	-	+	NE
Fall et al. (1999)	NE	+	NE	+	NE
Gorell et al. (1998)	-	+	-	+	NE
Marder et al. (1998)	+	+	+	NE	NE
Hubble et al. (1998)	NE	NE	NE	+	NE
Liou et al. (1997)	+	+	-	+	Paraquat
Seidler et al. (1996)	-	-	-	+	Oganochlorides, carbamates
Morano et al. (1994)	+	-	+	+ ^b	NE
Semchuck et al. (1993, 1992, 1991)	-	+	-	+	Thiocarbamates, paraquat, chlorophénoxy
Wong et al. (1991)	+	-	+	-	NE
Stern et al. (1991)	+ ^b	-	-	-	NE
Tanner et al. (1990)	-	+	-	-	NE
Hertzman et al. (1990)	NE	NE	-	+	Paraquat
Globe et al. (1990)	+	NE	-	+	NE
Koller et al. (1990)	+	-	+	-	NE
Ho et al. (1989)	+	+	NE	+	NE
Tanner et al. (1989)	-	-	-	+	NE
Rajput et al. (1986)	+	NE	+	NE	NE

Tableau 7: Association épidémiologique entre les facteurs de risque ruraux/agricoles et la maladie de Parkinson.

(+) : association positive trouvée, (-) pas d'association trouvée, NE : non évalué.

^b : statistiquement significatif à p=0,06 (toutes les autres associations positives sont statistiquement significatives à p<0,05). D'après (Di Monte et al., 2002).

a. Implication des pesticides

La plupart des molécules incriminées sont des pesticides. Ils regroupent les insecticides, les molluscicides, les rongicides, les herbicides et les fongicides (Dick, 2006). Les pesticides peuvent être retrouvés dans l'air et à des centaines de mètres des zones d'utilisation, exposant non seulement fortement et principalement les agriculteurs, mais aussi une grande partie des populations (Costello et al., 2009). De nombreux cas de maladie de

Parkinson chez des individus exposés à des pesticides ont été relevés. Les études cas-contrôles, mais surtout de manière plus significative, des études de cohortes ont montré une corrélation entre l'usage des pesticides et le développement d'une maladie de Parkinson (Dick, 2006). Par ailleurs, différents paramètres peuvent influencer les résultats de telles études épidémiologiques entre-elles : par exemple, la durée quotidienne d'exposition de chaque individu, la durée totale d'exposition, l'âge des individus, le conditionnement et le maniement du produit (poudre, liquide), le mode et les conditions d'application du produit sur des cultures par exemple, et les moyens de protection.

Parmi ces pesticides, on peut distinguer différentes classes chimiques. Tout d'abord, le diphényle, qui est utilisé comme fongicide pour la conservation des agrumes, et dans les fabriques de papiers imprégnés par le diphényle pour envelopper ces fruits (Dick, 2006).

D'autre part, les dithiocarbamates, comme le manganèse éthylène-bis-dithiocarbamate ou Maneb, utilisé comme fongicide, a été associé la maladie de Parkinson. On peut notamment relever le cas d'un ingénieur agricole fortement exposé au Maneb qui a développé une maladie de Parkinson à l'âge de 37 ans. Les études montrent que les dithiocarbamates peuvent induire une dégénérescence des neurones dopaminergiques (Dick, 2006). Les dithiocarbamates sont de puissants inhibiteurs des protéasomes mais également de la voie NF- κ B. Selon Cvek et Dvorak, cette dernière propriété permettrait d'envisager ces dithiocarbamates comme agent anti-cancéreux potentiel (Cvek et Dvorak, 2007).

Ensuite, on peut citer les herbicides de type bipyridinium comme le paraquat (Dick, 2006). Il existe en effet actuellement un modèle animal de la maladie de Parkinson qui combine le paraquat au Maneb (le mécanisme d'action sera abordé dans les modèles animaux ; Cicchetti et al., 2009). Costello et al., a récemment réalisé une étude épidémiologique à l'aide d'une nouvelle méthodologie de mesure de risques d'exposition au Maneb et au paraquat, éliminant certains biais souvent reprochés aux autres études. Un grand nombre de patients parkinsoniens (368) ayant vécu au moins cinq ans avant le diagnostic de la maladie de Parkinson dans trois comtés de Californie de 1997 à 2008 ont été comparés à 341 individus contrôles. Les résultats ont montré qu'une exposition aux deux pesticides (à moins de 500 mètres du domicile) augmentait le risque de maladie de Parkinson de 75%. Les personnes âgées de moins de 60 ans au moment du diagnostic avaient un risque plus élevé de maladie de Parkinson en cas d'exposition à un ou à l'association des deux pesticides. Ainsi, cette étude semble montrer que le risque est plus important en cas d'exposition précoce et en cas de combinaison des deux pesticides (Costello et al., 2009).

Par ailleurs, les composés organochlorés comme le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) sont associés au développement de la maladie de Parkinson. Une étude épidémiologique réalisée chez les Inuits de Groenland montre un taux élevé de dichlorodiphényléthylène (DDE, marqueur sérique) chez les patients souffrant d'une maladie de Parkinson par rapport aux contrôles. Les populations circumpolaires ont un régime alimentaire riche en animaux marins qui sont connus pour être contaminés par des composés organochlorés. Cette étude est particulièrement intéressante car la principale source de contamination par des polluants dans ces populations est justement la source alimentaire. Des études post-mortem ont montré que dans le cerveau de patients souffrant de maladie de Parkinson le taux de dieldrine (un organochloré) était plus élevé que dans ceux morts d'autres maladies. Aussi, des taux élevés de dieldrine et de lindane ont été retrouvés dans la substance noire de cerveaux parkinsoniens. Des études sur la dieldrine ont montré une neurotoxicité dopaminergique avec une déplétion en dopamine, un stress oxydatif augmenté, une dysfonction mitochondriale, une agrégation d'alpha-synucléine et une apoptose (Dick, 2006).

D'autre part, d'autres pesticides comme les organophosphorés ont été associés à la maladie de Parkinson après que trois membres d'une famille aient développé une maladie de Parkinson réversible après avoir vécu dans un appartement fumigé avec un organosphosphoré. Cependant, les parents vivant dans le même appartement étaient asymptomatiques, suggérant alors la présence d'une susceptibilité génétique. Seidler et al., a montré une association entre l'exposition aux pesticides organophosphorés et la maladie de Parkinson alors qu'une étude nord-américaine n'a pas mis en évidence de lien entre les pesticides et la maladie de Parkinson (Dick, 2006).

Enfin, les pyréthrinoïdes, comme la perméthrine, augmente l'activité du transporteur de la dopamine (DAT) ce qui pourrait augmenter la sensibilité des neurones dopaminergiques à des neurotoxines (Dick, 2006).

b. Implications des métaux

Outre les pesticides, certains métaux sont aussi suspectés d'être à l'origine du processus pathologique de la maladie de Parkinson. Le manganèse est responsable d'un syndrome parkinsonien mais qui est résistant au traitement par la lévodopa ce qui suggère des différences de physiopathologie. Il semblerait, dans ce cas, que la première structure atteinte soit le globus pallidus plutôt que la voie nigro-striée. Par ailleurs, le fer et d'autres métaux de

transition ont retenu l'attention. Le fer est largement distribué dans l'ensemble du cerveau, mais son taux est particulièrement plus élevé dans les ganglions de la base. Dans des cerveaux de patients parkinsoniens on retrouve une augmentation du taux de fer dans la substance noire et une diminution du taux de ferritine. Le fer peut être à l'origine de la réaction de Fenton, réaction d'oxydation en présence de peroxyde d'hydrogène de fer aboutissant à la formation du radical hydroxyle entraînant une augmentation du stress oxydatif. Une exposition sur le long terme à ces métaux peut être à l'origine de cette accumulation comme l'ont montré des études épidémiologiques. Une augmentation du risque de développer une maladie de Parkinson a été trouvée chez des travailleurs exposés aux métaux pendant plus de vingt ans, suggérant un mécanisme toxique lent et progressif (Di Monte et al., 2002).

2. Les facteurs génétiques

Bien que la forme sporadique de la maladie de Parkinson soit la plus répandue, des facteurs génétiques sont impliqués dans environ 10% des cas (Biskup et al., 2008). Les gènes mis en cause sont regroupés sous le terme PARK (PARK 1 à PARK 15 à ce jour). Certains de ces gènes codent pour une maladie autosomique dominante alors que d'autres sont responsables de formes autosomiques récessives. Cliniquement, les formes dominantes se rapprochent fortement de la maladie de Parkinson idiopathique alors que les formes récessives peuvent être divisées en deux catégories. L'une renfermant une maladie de Parkinson d'expression proche de la forme idiopathique et l'autre renfermant des maladies de Parkinson cliniquement et pathologiquement assez différentes de la forme idiopathique avec par exemple une spasticité et une dystonie. Le tableau 8 présente l'ensemble des gènes impliqués à ce jour dans la maladie de Parkinson (Gasser, 2009).

Locus	Hérédité	Gène	Remarque
PARK1	AD	<i>SNCA</i>	Premier gène de la MP identifié : la protéine correspondante est la plus abondante des protéines des corps de Lewy
PARK2	AR	<i>PRKN</i>	La mutation de ce gène est la cause la plus fréquente d'AR-JP
PARK3	AD	<i>SPR ?</i>	Connaissance incertaine du gène
PARK4	AD	<i>SNCA</i>	Duplications ou triplications du gène <i>SNCA</i>
PARK5	AD	<i>UCHL1</i>	Rôle incertain
PARK6	AR	<i>PINK1</i>	La mutation de ce gène est la seconde cause la plus fréquente d'AR-JP
PARK7	AR	<i>DJ-1</i>	Rare
PARK8	AD	<i>LRRK2</i>	La mutation de ce gène est la cause la plus fréquente cause d'une MP dominante
PARK9	AR	<i>ATP13A2</i>	Les mutations de ce gène sont responsables d'un phénotype complexe, avec un parkinsonisme, une spasticité et une démence
PARK11	AD	<i>GIGYF2 ?</i>	Le rôle de ce gène n'est pas encore certain
PARK13	AD ?	<i>OMI/HTRA2</i>	
PARK14	AR	<i>PLA2G6</i>	Description de deux patients présentant une mutation de ce gène et un début de parkinsonisme/dystonie
PARK15	AR	<i>FBX07</i>	La mutation de ce gène est responsable d'un phénotype sévère de spasticité et de démence survenant chez le sujet assez jeune

Tableau 8: Gènes et loci actuellement associés à des formes monogéniques de la maladie de Parkinson. (loci PARK^a).

^a : Tous les gènes et loci listés n'ont pas un rôle confirmé dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson. Il existe au moins un gène, codant pour la glucocérébrosidase (*GBA*), qui confère clairement un risque de maladie de Parkinson (non désigné par un locus *PARK*).

AD : autosomique dominant, **AR** : autosomique récessif, **AR-JP** : parkinsonisme juvénile autosomique récessif, **ATP13A2** : ATPase type 13A2, **DJ-1** : oncogène DJ-1, **FBX07** : F-box only protein 7, **GIGYF2** : GBR10-interacting GYF protein 2, **LRRK2** : leucine-rich repeat kinase 2, **MP** : maladie de Parkinson, **OMI/HTRA2** : HTRA serine peptidase 2, **PLA2G6** : phospholipase A2 groupe VI, **PINK1** : PTEN-induced novel kinase 1, **PRKN** : parkine, **SNCA** : alpha-synucléine, **SPR** : sepiapterine reductase, **UCHL1** : ubiquitin C-terminal hydrolase L1. D'après (Gasser, 2009).

a. Exemples de mutations responsables de formes autosomiques dominantes

(i) Locus PARK1 et PARK4, gène SNCA ou alpha-synucléine

Actuellement, trois mutations sur le gène *SNCA*, A53T (Polymeropoulos et al., 1997), A30P et E46K ont été associées à des formes familiales autosomiques dominantes de la maladie de Parkinson. Ces mutations n'ont à ce jour pas été retrouvées dans les cas de

maladies de Parkinson sporadiques (Gasser, 2009). La maladie répond à la lévodopa thérapie, est d'apparition assez précoce (40-60 ans), de progression rapide, avec une forte prévalence des troubles psychiatriques et des troubles du système nerveux autonome, évoquant une démence à corps de Lewy (cf les critères diagnostiques). On retrouve une perte des neurones dopaminergiques de la substance noire, avec une pathologie à corps de Lewy sévère et diffuse présentant principalement des neurites de Lewy (Gasser et al., 2009). Une augmentation de la tendance de la protéine à former des oligomères et des agrégats fibrillaires de par ces changements d'acides aminés est l'hypothèse la plus admise (Kotzbauer et al., 2004; Gasser, 2009). Par ailleurs, l'existence d'un lien direct entre l'alpha-synucléine et la maladie de Parkinson a été confortée par la découverte d'une forme de maladie de Parkinson avec ou sans démence, liée à la multiplication de la séquence sauvage SNCA (Hope et al., 2004; Gasser, 2009). Ceci suggère qu'une augmentation de la forme sauvage de l'alpha-synucléine est toxique pour les neurones. La triplication du gène (Singleton et al., 2003) entraîne une maladie d'apparition précoce (moyenne autour de 35 ans) et une forte prévalence de démence, alors que la duplication entraîne une pathologie dont l'expression est plus proche d'une forme idiopathique (Gasser, 2009).

(ii) Locus PARK8, gène LRRK2

Le locus PARK8 est localisé sur le chromosome 12. Des mutations faux-sens dans le gène leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) de 144 kb et codant pour une protéine de 2527 acides aminés, ont été identifiées dans plusieurs familles. Les mutations sur le gène LRRK2 sont actuellement les plus fréquentes causes de maladies de Parkinson familiales (Biskup et al., 2008; Gasser, 2009). Une mutation bien connue, la G2019S, est responsable de 7% des formes familiales de maladie de Parkinson dans les populations caucasiennes et se retrouve dans 1 à 2% des formes idiopathiques. La prévalence peut atteindre 40% dans certaines populations génétiquement isolées. Cette forte prévalence suggère une pénétrance assez réduite de cette mutation. Une autre mutation fréquente, la G2385R, a été identifiée dans 6 à 10% des patients parkinsoniens asiatiques atteints d'une forme sporadique contre 3 à 5% dans les contrôles. Actuellement, plus d'une vingtaine de mutations sur le gène LRRK2 potentiellement pathogéniques ont été identifiées, mais seules six d'entre-elles sont fortement considérées comme pathogéniques (R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S et I2020T). Dans la population européenne, la fréquence de mutations du gène LRRK2 est

estimée à 1,5% dans les formes sporadiques et à 4% dans les formes familiales. L'âge moyen d'expression clinique de la maladie est d'environ 58 ans avec une forte dispersion allant de 25 ans (rares) à 90 ans. La maladie ne répond pas toujours à la lévodopa thérapie, et sa progression est apparemment plus lente, avec une faible fréquence de troubles psychiatriques par rapport aux formes sporadiques (Gasser, 2009).

La protéine LRRK2 est fortement exprimée dans le striatum et l'hippocampe mais relativement peu dans la substance noire. LRRK2 peut également être retrouvée dans la rate, les poumons et le foie (Gasser, 2009). La protéine LRRK2 possède une activité enzymatique de type kinase et Rab GTPase. Différentes études montrent une implication de la protéine dans la voie de l'exocytose et pourrait contribuer à la neurogénèse adulte, au remodelage du cytosquelette et à la dynamique des membranes (Biskup et al., 2008; Obeso et al., 2010). Les études post-mortem révèlent une pathologie à corps de Lewy typique de la maladie de Parkinson dans la plupart des cas. On peut également retrouver une maladie à corps de Lewy diffuse et une dégénérescence nigrale non spécifique, évoquant une paralysie supranucléaire progressive ou une démence fronto-temporale (Gasser, 2009) (cf les critères diagnostiques).

(iii) Le gène de la glucocérébrosidase

Des mutations dans le gène de la glucocérébrosidase (GBA) entraînent l'apparition de la maladie de Gaucher, une maladie neurométabolique rare caractérisée par une accumulation du glucolipide glucocérébroside dans les lysosomes de différents types cellulaires (Gasser, 2009; Velayati et al., 2010). Les patients et les parents de patients atteints par la maladie de Gaucher ont une prévalence élevée pour la maladie de Parkinson. En effet, de nombreuses mutations hétérozygotes sur le gène GBA ont été identifiées chez les patients parkinsoniens. Ces mutations ont été retrouvées chez 4 à 6% des patients parkinsoniens de type caucasien contre 2% chez les contrôles. Le risque relatif de développer une maladie de Parkinson lors de telles mutations sur le gène GBA est 2 à 3 fois supérieur (Gasser, 2009; Velayati et al., 2010). Le gène GBA code pour une enzyme lysosomiale qui clive le glucocérébroside. Or les mutations sur ce gène sont corrélées à une accumulation de glucocérébroside non clivé dans les lysosomes. Les patients atteints d'une maladie de Gaucher et d'un parkinsonisme présentent des corps de Lewy avec une accumulation d'alpha-synucléine comme dans la forme sporadique de la maladie de Parkinson. Cependant, le développement des corps de Lewy au sein du cortex et le taux de démence semblent plus fréquents chez les patients

porteurs de mutations sur le gène GBA que chez les patients parkinsoniens sans mutations sur le gène GBA. De telles mutations ont également été identifiées chez les patients atteints d'une démence à corps de Lewy (Gasser, 2009). La dégradation de l'alpha-synucléine fait notamment intervenir la voie lysosomiale. Il est concevable que des mutations hétérozygotes sur le gène GBA, même si l'activité enzymatique résiduelle de la GBA est suffisante pour éviter l'accumulation du glucocérébroside, puisse entraîner un risque accru pour la maladie de Parkinson en altérant l'homéostasie de l'alpha-synucléine (Gasser, 2009; Obeso et al., 2010).

(iv) Locus PARK5, gène UCHL1

La molécule ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCHL1) est une ubiquitine hydrolase, très abondante dans le cerveau, qui permet le recyclage des monomères d'ubiquitine indispensables à la dégradation des protéines par le protéasome. Cette protéine est codée par un gène localisé en position 4p14. En 1998, une mutation (I93M) de ce gène a été découverte comme étant associée à une forme autosomale dominante de la maladie de Parkinson chez une famille allemande (Leroy et al., 1998). Cette mutation n'a jamais été retrouvée chez d'autres patients atteints de la maladie de Parkinson. Une autre mutation (S18Y) a été mise en évidence lors d'une étude du polymorphisme du gène UCHL1 chez des patients parkinsoniens (Ragland et al., 2009). L'implication d'UCHL1 dans la maladie de Parkinson n'est pas encore élucidée. Récemment, UCHL1 a été impliquée dans l'augmentation des troubles cognitifs par l'augmentation du facteur de transcription CREB (cAMP response element-binding) dans un modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer (Biskup et al., 2008).

b. Exemples de mutations responsables de formes autosomiques récessives. Cas des gènes PRKN, PINK1 et DJ-1

Des mutations dans trois gènes responsables de formes autosomiques récessives ont été identifiées dans des formes cliniques typiques de la maladie de Parkinson sporadique. Cependant, ces formes récessives entraînent une expression clinique précoce de la maladie :

elles sont appelées « parkinsonisme juvénile autosomique récessif » (AR-JP). Ces mutations concernent le gène de la parkine (PRKN ou PARK2), le gène PINK1 (PARK6) et DJ-1 (PARK7). Des mutations sur trois autres gènes, ATP13A2, PLA2G6 et FBXO7, sont associées à une maladie de Parkinson également d'apparition précoce, mais caractérisée en plus, par des dystonies, une démence, des troubles oculomoteurs, et une spasticité (Gasser, 2009).

Les mutations du gène PRKN codant pour la parkine (Kitada et al., 1998), localisé sur le chromosome 6, sont les plus fréquentes du parkinsonisme juvénile autosomique récessif (AR-JP). De nombreuses mutations (faux-sens, non-sens) et réarrangements exoniques (délétions, duplications, triplifications) ont été identifiés. Ces mutations sont présentes dans environ 50% des formes familiales de la maladie de Parkinson (Dawson et al., 2010). L'expression clinique de la maladie est tellement proche de la maladie sporadique qu'il est quasiment impossible de les distinguer en dehors de l'apparition clinique précoce. La grande majorité des patients exprime la pathologie avant quarante ans, la moyenne européenne de survenue de la maladie étant de trente-deux ans. La maladie évolue lentement et les dyskinésies associées à la lévodopa thérapie apparaissent fréquemment et précocement. Des réflexes rapides et vifs des membres inférieurs sont présents dans 44% des cas. La parkine est une des molécules fonctionnelles du système ubiquitine-protéasome (UPS) puisqu'elle fonctionne comme une ubiquitine ligase E3. Son altération a donc été incriminée dans l'accumulation de l'alpha-synucléine. De plus, la parkine semble être associée à la stabilité, à la fonction et à la biogénèse mitochondriale. La parkine augmente la biogénèse mitochondriale en augmentant la transcription et la réplication de l'ADN mitochondrial. Une down-regulation de nombreuses protéines impliquées dans la fonction mitochondriale a été retrouvée chez des souris knock-out pour la parkine, aboutissant à une augmentation du stress oxydatif (Gasser, 2009).

Des mutations sur le gène PINK1 (PTEN-induced novel kinase 1 ; PARK6), situé sur le chromosome 1p36, sont responsables d'une forme de AR-JP similaire à celles liées aux mutations du gène de la parkine. La plupart des mutations sont des mutations faux-sens dans des régions conservées mais des délétions du gène entier ont également été observées (Gasser, 2009). Il semblerait que les mutations sur le gène PINK1 soient responsables de 1 à 4% des formes de AR-PJ (Biskup et al., 2008). La protéine PINK1 comprend un motif d'adressage mitochondrial et un domaine sérine/thréonine kinase. Une délétion du gène PINK1 chez la drosophile entraîne une diminution de l'activité motrice (comme dans le cas d'une délétion en

parkine), ainsi qu'une hypertrophie et une désintégration mitochondriale conduisant à une mort neuronale. De manière intéressante, la surexpression du gène de la parkine dans ce modèle déficient en PINK1 permet d'améliorer le phénotype observé, suggérant ainsi une voie d'action commune en lien avec la fonction et l'intégrité mitochondriale (Gasser, 2009).

Le troisième locus, PARK7, localisé sur le chromosome 1p38 et associé à un AR-PJ, a été identifié dans des familles italiennes et hollandaises (Bonifati et al., 2003). Les mutations sur ce gène DJ-1 sont rares et responsables de formes apparemment semblables à celles trouvées chez les patients portant des mutations sur les gènes PRKN et PINK1. Le rôle de la protéine codée par DJ-1 semble également associé au fonctionnement mitochondrial et au stress oxydatif, bien que l'implication précise de cette protéine ne soit pas élucidée. DJ-1 est une protéine sensible aux potentiels rédox qui peut exercer un effet neuroprotecteur en diminuant le stress oxydatif par l'augmentation de l'expression de gènes anti-apoptotiques et anti-oxydatifs (Gasser, 2009). D'après Xiong et al., les protéines parkine, PINK1 et DJ-1 forment un complexe E3 ubiquitine-ligase qui favorise la dégradation des protéines altérées (Xiong et al., 2009). Actuellement trois modèles de fonctionnement de ce complexe ont été décrits par Li et Guo, à partir du travail de Xiong et al. (Li et Guo, 2009). Cependant, Kitada et al., a montré récemment que des souris knock-out pour les trois gènes (PRKN, PINK1 et DJ-1) ne présentaient pas de dégénérescence neuronale de la voie nigrostriée. Ceci suggère que ces gènes pourraient être davantage protecteurs qu'essentiels à la survie des neurones dopaminergiques (Kitada et al., 2009).

Les observations des études neuropathologiques humaines de ces maladies de Parkinson AR-PJ sont fondées sur un nombre restreint d'analyses post-mortem. Une dégénérescence sévère et sélective des neurones dopaminergiques et de cellules gliales dans la substance noire pars compacta et dans une moindre mesure dans le locus coeruleus a été décrite. Dans ces études, des corps de Lewy ou des agrégats d'alpha-synucléine n'ont pas été trouvés alors que leur présence a été mise en évidence chez deux individus portant des mutations sur le gène de la parkine (Gasser, 2009). Les conclusions des études menées sur le rôle de ces trois gènes, responsables d'un parkinsonisme juvénile autosomique récessif, sont actuellement peu convergentes. (Gasser, 2009; Obeso et al., 2010).

3. Les dysfonctions cellulaires et mécanismes de mort cellulaire

Actuellement, différents paramètres semblent être impliqués dans la mort des neurones dopaminergiques à l'origine de la maladie de Parkinson. En effet, un stress oxydatif et la formation de radicaux libres, une dysfonction mitochondriale, une excitotoxicité glutamatergique, un phénomène inflammatoire et immunitaire, une défaillance du système ubiquitine-protéasome (UPS), les phénomènes d'apoptose et d'autophagie sont impliqués dans les mécanismes conduisant à la mort des neurones dopaminergiques en présence d'agrégation de formes anormales d'alpha-synucléine (Halliday et McCann, 2008; Paris et al., 2009; Branco et al., 2010).

a. Les corps de Lewy et les neurites de Lewy

Les corps de Lewy constituent un marqueur histopathologique de la maladie de Parkinson. Il s'agit d'inclusions intracytoplasmiques neuronales éosinophiles, sphériques, de 5 à 25 µm de diamètre. Différentes protéines comme l'ubiquitine, la synphiline-1, la tubuline et l'alpha-synucléine se trouvent accumulées et agrégées dans ces corps de Lewy. La protéine majoritaire de ces inclusions est l'alpha-synucléine (Braak et al., 2004; Branco et al., 2010). Cependant, ces corps de Lewy ne sont pas spécifiques de la maladie de Parkinson puisqu'ils sont également présents dans d'autres pathologies comme la démence à corps de Lewy, la maladie d'Alzheimer ou les défaillances primaires du système nerveux autonome (McKeith, 2000). Les pathologies présentant des corps de Lewy sont alors appelées les pathologies à corps de Lewy.

De la même manière que les corps de Lewy, les neurites de Lewy sont composés d'agrégats protéiques et notamment d'alpha-synucléine. Ils représentent aussi un marqueur histopathologique de la maladie de Parkinson. Ces neurites de Lewy se présentent comme une structure filamenteuse, allongée, pouvant prendre la forme d'un serpent (Braak et al., 1999).

b. L'alpha-synucléine

L'accumulation anormale d'alpha-synucléine dans les neurones est aujourd'hui considérée comme un événement pathogénique majeur dans la maladie de Parkinson. L'alpha-synucléine est en effet la protéine majoritairement accumulée dans les corps de Lewy et des mutations ou la duplication du gène la codant entraîne une maladie de Parkinson autosomique dominante (Polymeropoulos et al., 1997; Halliday et McCann, 2008). La maladie de Parkinson appartient donc aux pathologies à corps de Lewy et aux alpha-synucléinopathies.

L'alpha-synucléine appartient à la famille des protéines synucléines qui comprend également deux autres protéines : la bêta- et la gamma-synucléine. L'alpha- et la bêta-synucléine sont principalement présentes dans le tissu cérébral alors que la gamma-synucléine est principalement retrouvée dans le système nerveux périphérique, la rétine, l'épithélium olfactif, le cancer du sein, les tumeurs ovariennes et dans une moindre mesure, le cerveau (George, 2002).

L'alpha-synucléine humaine est codée par le gène SNCA situé sur le chromosome 4q21 et constitué de six exons selon Xia et al, (Xia et al., 2001) ou de sept exons selon George et al. (George, 2002), dont cinq sont transcrits. L'alpha-synucléine se présente sous trois isoformes, l'une de 140 acides aminés (forme entière), l'une de 126 acides aminés (exon 3 déficient) et l'une de 112 acides aminés (exon 5 déficient). La forme de 140 acides aminés étant la forme majoritairement présente dans le cerveau humain, davantage d'études s'y sont intéressées. Cette forme d'alpha-synucléine comprend trois régions : (i) une région N-terminale contenant des séquences répétées organisée en hélice alpha de type apolipoprotéine de classe A2 permettant une liaison aux lipides, (ii) une région non-amyloïde hydrophobe (NAC pour hydrophobic non-amyloid component) qui facilite son agrégation, et (iii) une région C-terminale dépliée qui peut ainsi se lier à d'autres protéines conférant une fonction de type protéine chaperon (Halliday et McCann, 2008).

L'alpha-synucléine est une molécule dynamique qui change de structure secondaire selon sa localisation et ses interactions. Elle adopte deux structures secondaires dans les neurones : un état non replié désordonné soluble dans le cytoplasme et une structure en hélice alpha en association avec des lipides membranaires. La forme soluble peut être monomérique ou oligomérique et la forme liée aux lipides, oligomérique (Halliday et McCann, 2008). Une étude *in vitro* a montré que la forme liée aux lipides membranaires peut être recrutée dans le pool soluble cytoplasmique (Wislet-Gendebien et al., 2006). Des études montrent que chez

l'Homme la forme insoluble liée aux lipides membranaires serait majoritaire alors que chez le rat elle serait minoritaire (Halliday et McCann, 2008).

L'étude de la localisation cellulaire de l'alpha-synucléine se heurte à des difficultés techniques telles que la spécificité des anticorps pour l'hélice alpha ou la région C-terminale ou la méthode de préparation tissulaire qui va influencer la détection d'une forme au profit d'une autre. Etant donné que les études réalisées n'utilisent pas les mêmes méthodes et les mêmes anticorps, la localisation cellulaire des formes solubles et insolubles reste controversée. Néanmoins, on peut dire que l'alpha-synucléine est principalement retrouvée dans les terminaisons présynaptiques avec une implication fonctionnelle dans l'exocytose via les vésicules synaptiques. Différents travaux suggèrent une implication de la protéine dans la régulation de la fonction synaptique. Enfin, l'alpha-synucléine est aussi exprimée dans le corps cellulaire de cellules non neuronales telles que les astrocytes ou les oligodendrocytes (Halliday et McCann, 2008).

Dans le tissu cérébral sain, l'alpha-synucléine n'est pas exprimée dans tous les neurones. Elle semble majoritairement concentrée au niveau synaptique dans le néocortex, l'hippocampe, l'amygdale, les bulbes olfactifs, le thalamus, le striatum, et le noyau accumbens. La plus forte concentration d'alpha-synucléine somatodendritique a été observée dans la substance noire pars compacta. De plus, le taux de neurones exprimant l'alpha-synucléine dans la substance noire et le taux d'alpha-synucléine dans les neurones semblent augmenter à partir de 50 ans environ. L'impact de ces augmentations des taux d'alpha-synucléine sur le fonctionnement synaptique reste aujourd'hui indéterminé (George, 2002; Halliday et McCann, 2008).

Plusieurs rôles de l'alpha-synucléine sont actuellement étudiés (figure 23 ; Branco et al., 2010). Tout d'abord, comme le montre sa localisation présynaptique et certains travaux, l'alpha-synucléine serait impliquée dans la régulation de la fonction synaptique et dans la régulation de la taille vésiculaire. Par ailleurs, l'alpha-synucléine peut influencer le métabolisme dopaminergique. En effet, l'alpha-synucléine est capable d'inhiber l'exocytose de la dopamine, de moduler l'activation de la tyrosine-hydroxylase (enzyme limitante de la synthèse de la dopamine depuis la tyrosine) et de down-réguler l'activité du transporteur vésiculaire de monoamines -2 (VMAT-2, vesicular monoamin transporter-2) nécessaire à l'entrée de la dopamine dans les vésicules. D'autre part, l'alpha-synucléine pourrait être impliquée dans la régulation de l'homéostasie calcique. En effet, cette protéine augmenterait l'entrée du calcium via les canaux calciques de type L. Enfin, il semble que l'alpha-synucléine interagisse avec la tubuline. L'alpha-synucléine participe en effet à la modulation de la dynamique microtubulaire dans les neurones en inhibant cette formation microtubulaire.

Il a été montré qu'une surexpression d'alpha-synucléine entraîne une défaillance du réseau microtubulaire et du trafic qui en dépend. De plus, des études dans un modèle cellulaire montrent qu'un déficit chronique de l'activité mitochondriale entraîne une augmentation de tubuline libre et d'alpha-synucléine oligomérisée (Branco et al., 2010).

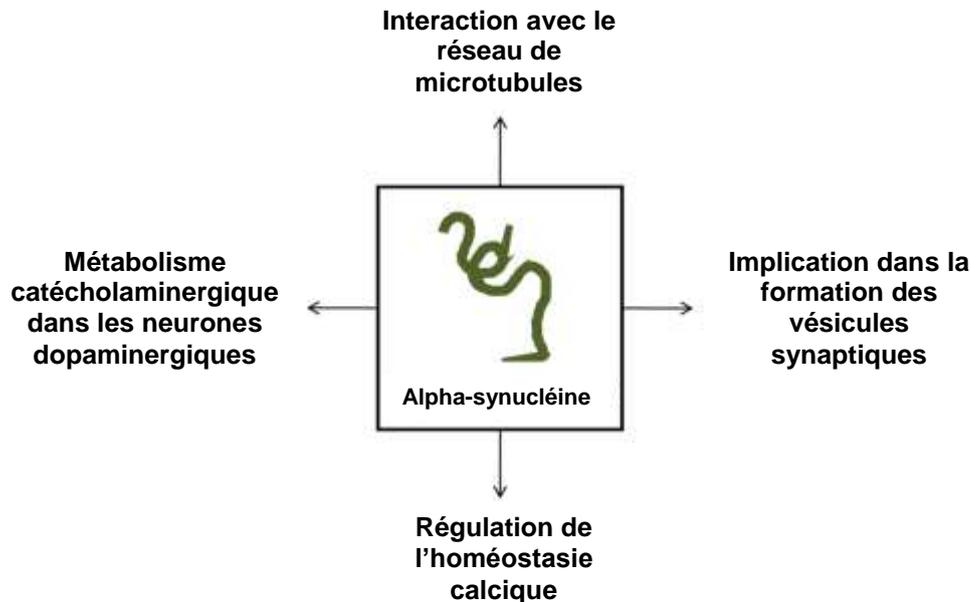


Figure 23: Principales fonctions cellulaires proposées pour l'alpha-synucléine.

D'après (Branco et al., 2010).

Pour une faible proportion de neurones et pour une faible proportion de la population saine, on retrouve une accumulation d'alpha-synucléine dans une forme conformationnelle en feuillet bêta conduisant à une précipitation protéique en fibrilles stables formant les inclusions cytoplasmiques appelées corps de Lewy et les inclusions neuritiques appelées neurites de Lewy (Braak et al., 2004; Halliday et McCann, 2008). Chez les patients parkinsoniens, les corps cellulaires des neurones dopaminergiques de la substance noire, contenant ces inclusions protéiques, dégèrent massivement. On remarque une augmentation d'alpha-synucléine phosphorylée (sur la sérine 129), tronquée et ubiquitinylée (Halliday et McCann, 2008).

c. Implication du métabolisme de la dopamine dans la toxicité des neurones dopaminergiques.

La majorité des neurones dopaminergiques de la substance noire contiennent un pigment appelé neuromélanine. Ces neurones sont capables d'oxyder la dopamine en aminochrome (figure 24 ; Paris et al., 2009), précurseur de la neuromélanine. Alors que dans la théorie de Braak, la dégénérescence des neurones dopaminergiques proviendrait d'un effet toxique d'un agent exogène rentrant en contact avec l'organisme depuis la muqueuse intestinale ou les bulbes olfactifs (Hawkes et al., 2009), Paris et al., propose qu'un facteur endogène puisse contribuer à la neurotoxicité des neurones dopaminergiques de la substance noire. Selon Paris et al., les arguments suivants confortent une implication des dérivés de l'aminochrome dans cette toxicité neuronale : (i) l'aminochrome est un métabolite endogène formé dans les neurones dopaminergiques pendant l'oxydation de la dopamine (ii) l'aminochrome est le précurseur de la neuromélanine dans la substance noire, (iii) l'aminochrome est synthétisé dans les neurones à mélanine qui sont dégénérés dans la maladie de Parkinson, (iv) l'aminochrome est nécessaire à la formation et à la stabilisation des protofibrilles anormales d'alpha-synucléine et (v) l'aminochrome peut induire une neurotoxicité quand elle est réduite par une flavoenzyme pour former le radical leucoaminochrome-o-semiquinone qui est un puissant neurotoxique dopaminergique (Paris et al., 2009).

Par ailleurs, on constate que l'alpha-synucléine influence la métabolisation de la dopamine. La tyrosine-hydroxylase est l'une des deux enzymes impliquées dans la transformation de la tyrosine en dopamine. L'alpha-synucléine inhibe la tyrosine-hydroxylase en diminuant sa phosphorylation et donc réduit la synthèse de la dopamine. De plus, la dopamine est stockée dans des vésicules via le « vesicular monoamine transporter -2, VMAT-2) avant d'être acheminée à la membrane synaptique. Le pH bas qui règne dans ces vésicules empêche l'oxydation du motif catéchol de la dopamine en aminochrome-o-quinone et donc permet un stockage de dopamine en forte concentration. Or, les protofibrilles d'alpha-synucléine liées aux membranes des vésicules sont capables de former des pores qui pourraient perméabiliser les membranes vésiculaires et donc conduire à la libération de dopamine dans le cytosol et donc augmenter le produit de son oxydation, l'aminochrome. Il a été montré que la surexpression d'alpha-synucléine augmente le taux de dopamine cytosolique conduisant probablement à une plus forte oxydation en aminochrome. L'aminochrome a été identifié comme la quinone dérivée de la dopamine qui forme des

adduits avec l'alpha-synucléine entraînant des modifications structurales de cette protéine (Paris et al., 2009).

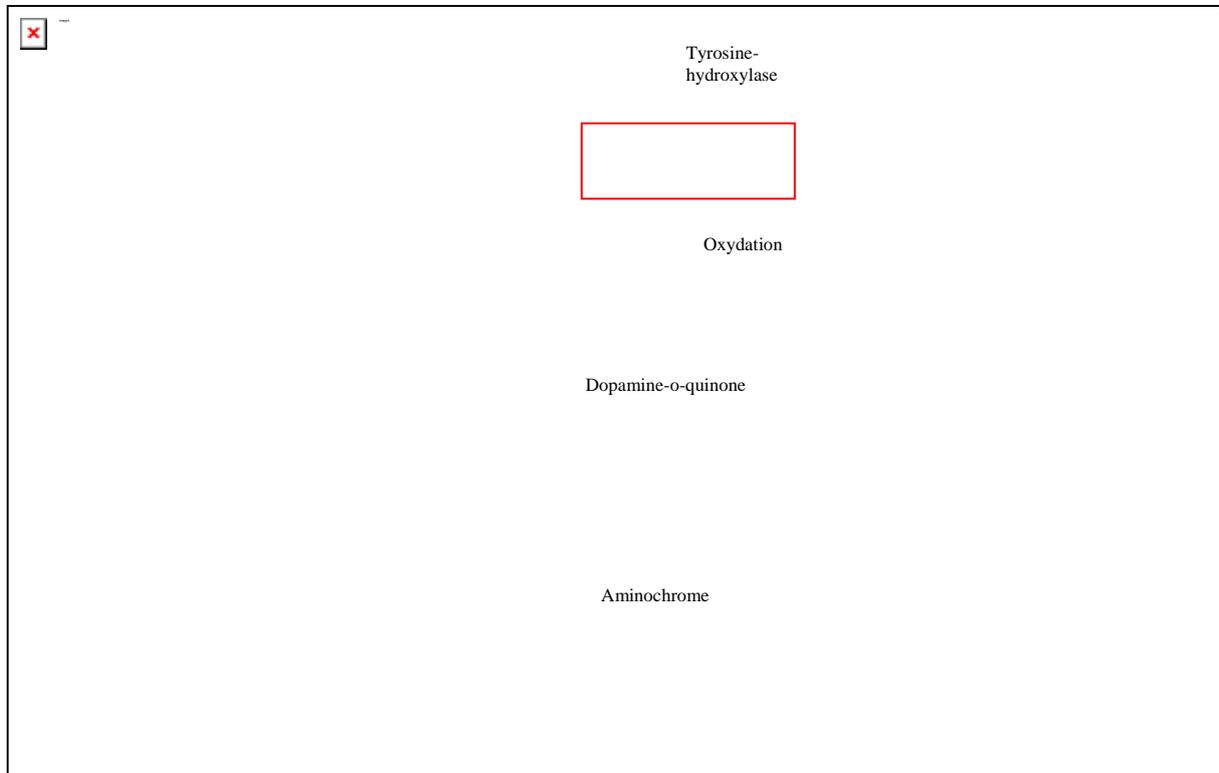


Figure 24: Oxydation de la dopamine en aminochrome dans les neurones dopaminergiques.

DAT : transporteur de la dopamine, **MAO** : monoamine oxydase, **VMAT-2** : vesicular monoamine transporter -2. **Encadré rouge** : molécule de dopamine. D'après (Paris et al., 2009).

L'aminochrome est capable de participer à plusieurs réactions (figure 25; Paris et al., 2009) La première réaction (1) est la synthèse de neuromélanine par polymérisation avec d'autres molécules comprenant un motif aminochrome dont des protéines et des lipides. La neuromélanine n'est pas une molécule toxique puisque les neurones dopaminergiques de la substance noire ne dégèrent pas en sa présence. La seconde réaction (2) est la formation d'adduits avec l'alpha-synucléine. Ces adduits augmentent la formation et la stabilisation des protofibrilles d'alpha-synucléine. La troisième réaction (3) est la formation, par réduction de l'aminochrome, du radical leukoaminochrome-o-semiquinone, hautement réactif avec l'oxygène. L'aminochrome et le leukoaminochrome-o-semiquinone rentrent alors dans un

cycle redox, initié par des flavoenzymes qui utilisent le NADH ou le NADPH comme réducteurs. Ce cycle a quatre principales conséquences : (i) une diminution de NADH nécessaire à la synthèse d'ATP dans la mitochondrie, (ii) une diminution de NADPH, indispensable pour conserver le glutathion dans sa forme réduite afin qu'il puisse exercer son action antioxydante, (iii) une déplétion en oxygène qui est nécessaire à la synthèse d'ATP dans la mitochondrie et (iv) la formation de radicaux superoxydes qui vont générer du peroxyde d'hydrogène, les précurseurs des radicaux hydroxyles. Enfin, la quatrième réaction (4) est la réduction de l'aminochrome par l'enzyme DT-diaphorase. Cette voie permet de métaboliser l'aminochrome en une molécule non toxique, la leukoaminochrome, et ainsi empêche les réactions toxiques aboutissant à la formation du radical leukoaminochrome-o-semiquinone et à la formation d'adduits avec l'alpha-synucléine (Paris et al., 2009).

La protéine DT-diaphorase est une flavoenzyme qui catalyse la réduction d'une quinone en hydroquinone en utilisant le NADH ou le NADPH comme donneurs d'électrons. Au niveau cellulaire, la majorité de la DT-diaphorase est localisée dans le cytosol, le reste étant associé aux mitochondries et au réticulum endoplasmique. On retrouve majoritairement cette enzyme dans le foie et de manière relativement abondante dans le cerveau. Au niveau cérébral, cette enzyme est principalement présente dans les neurones de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale. Différents travaux montrent que la DT-diaphorase assure un effet neuroprotecteur contre la neurotoxicité liée à l'aminochrome. Par exemple, l'un de ces travaux montre que la DT-diaphorase empêche la formation des protofibrilles d'alpha-synucléine *in vitro* en limitant son changement conformationnel en feuillet bêta (Paris et al., 2009).

Ainsi, l'aminochrome, produit de l'oxydation de la dopamine, pourrait constituer une source endogène toxique pour les neurones dopaminergiques à mélanine de la substance noire (Paris et al., 2009).

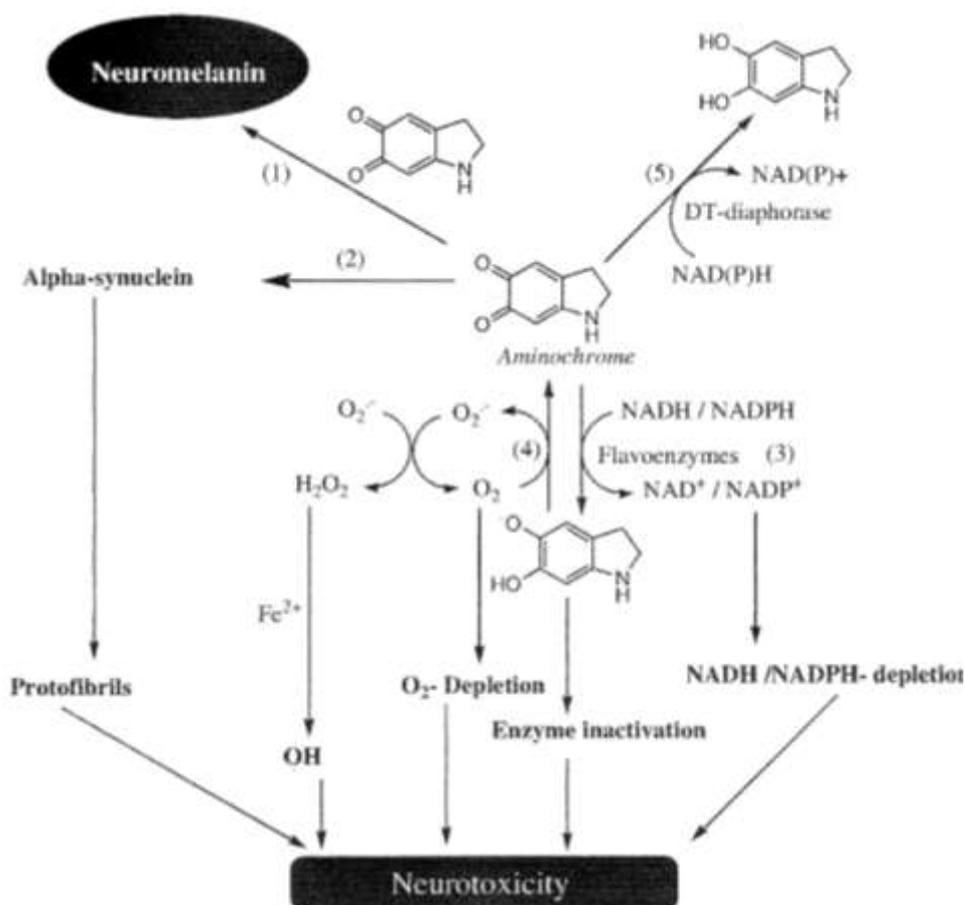


Figure 25: Métabolisme de l'aminochrome.

L'aminochrome peut participer à quatre réactions : (1) la polymérisation de l'aminochrome pour former la neuromélanine, (2) la formation d'adduits avec l'alpha-synucléine induisant et stabilisant la formation des protofibrilles neurotoxiques, (3) la réduction de l'aminochrome par des flavoenzymes conduisant au radical leukoaminochrome-o-semiquinone qui peut s'auto-oxyster et entrer dans un cycle rédox aux conséquences néfastes, (4) la réduction par la DT-diaphorase conduisant au leukoaminochrome non toxique. D'après (Paris et al., 2009).

La dopamine peut également réagir avec d'autres molécules endogènes comme les tétrahydroisoquinolines (TIQ) ou la bêta-carboline. Ce sont des alcaloïdes naturels présents dans des aliments, qui sont aussi synthétisés dans le cerveau par des réactions faisant intervenir les amines biogènes (Di Monte et al., 2002).

Les TIQ possèdent une structure proche de la neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP). Ce MPTP est actuellement utilisé dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson et a été à l'origine d'une maladie de Parkinson chez de jeunes toxicomanes (cf les facteurs environnementaux en cause dans la maladie de Parkinson et les

modèles animaux). Les TIQ sont synthétisés dans le cerveau par la condensation de catécholamines avec l'acétaldéhyde. Par exemple, la condensation de la dopamine avec l'acétaldéhyde produit le salsolinol (1-méthyl-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline). Le taux de salsolinol dans le liquide céphalo-rachidien de patients souffrant de maladie de Parkinson est corrélé avec la sévérité des troubles moteurs et donc avec l'avancement de la pathologie. La méthylation des TIQ catalysée par la N-méthyltransférase et leur oxydation par la monoamine oxydase B (MAO-B) mènent à la formation d'ions N-méthylisoquinolines aux propriétés neurotoxiques. Des modèles expérimentaux utilisant ces TIQ ont montré une rigidité musculaire et une diminution du taux de dopamine dans la voie nigro-striée. La conséquence des TIQ ou du MPTP est l'inhibition de complexe I mitochondrial et la production de radicaux libres conduisant au final à un processus apoptotique (Antkiewicz-Michaluk, 2002).

Les bêta-carbolines sont des molécules dérivées du tryptophane, de la tyramine et de la sérotonine qui se retrouvent notamment chez l'Homme, comme la 9H- β -carboline. Cette molécule est métabolisée par des N-méthyltransférases en ion 2,9-diméthyl- β -carbolinium. Cette dernière molécule est structurellement assez proche de l'ion 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺), inhibiteur du complexe I mitochondrial. Un taux plus élevé de l'ion 2,9-diméthyl- β -carbolinium a été retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma de patients parkinsoniens par rapport aux contrôles. Enfin, une injection de cet ion β -carbolinium dans la substance noire de rats entraîne un syndrome parkinsonien (Wernicke et al., 2007). Alors que l'ion 2,9-diméthyl- β -carbolinium exerce un effet neurotoxique, Wernicke et al., a montré que la molécule 9-méthyl- β -carboline exerce un effet protecteur dans un modèle animal au MPTP de la maladie de Parkinson. Alors que le MPTP entraîne une diminution du nombre de neurones dopaminergiques dans la substance noire, un traitement avec la 9-méthyl- β -carboline permet de retrouver un nombre normal de neurones dopaminergiques. De plus, l'activité du complexe mitochondrial de type I a été restaurée de 80% par rapport aux rats n'ayant pas reçu la 9-méthyl- β -carboline. Enfin, à la suite du traitement par cette β -carboline, Wernicke et al. a observé une augmentation d'expression de neurotrophines, favorables au développement des neurones dopaminergiques (Wernicke et al., 2010).

d. Implication du stress oxydatif, de dysfonctions mitochondriales, du système ubiquitine-protéasome et des lysosomes dans la toxicité des neurones dopaminergiques.

D'autres facteurs comme un stress oxydatif, une dysfonction mitochondriale, une altération du système ubiquitine-protéasome (UPS) et des lysosomes sont associés à une augmentation d'agrégation d'alpha-synucléine dans les modèles d'étude de la maladie de Parkinson. Cependant les mécanismes conduisant à la formation progressive de la forme insoluble d'alpha-synucléine présente dans les corps de Lewy et les neurites de Lewy, et au final à la mort des neurones dopaminergiques, sont encore inconnus (figure 26; Branco et al., 2010). Par ailleurs, l'agrégation d'alpha-synucléine est interprétée selon certaines équipes comme étant un mécanisme toxique alors que d'autres y voient un mécanisme de protection cellulaire contre les fibrilles d'alpha-synucléine (Halliday et McCann, 2008; Branco et al., 2010).

Le stress oxydatif peut avoir comme origine la réduction de l'aminochrome par des flavoenzymes conduisant au radical leucoaminochrome-o-semiquinone qui peut s'auto-oxyder et entrer dans un cycle rédox (Paris et al., 2009). Le stress oxydatif impliqué dans la maladie de Parkinson peut aussi provenir d'une activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) avec une augmentation de la production d'espèces réactives nitrogénées (RNS) due à une sur-activation des NO synthases neuronales. Par ailleurs, une dysfonction mitochondriale entraîne la formation d'espèces réactives oxygénées (ROS), comme l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) qui peut réagir rapidement avec le monoxyde d'azote (NO) pour former le radical peroxynitrique ($ONOO^{\cdot}$). La formation excessive de ces ROS et RNS induit une altération du système UPS et des protéines chaperons entraînant une accumulation protéique et donc des dommages cellulaires. D'autre part, une défaillance des voies de défenses antioxydatives, une augmentation du taux de métaux comme le fer, peuvent aussi être à l'origine d'un stress oxydatif. Enfin, un stress oxydatif et nitrosatif a été corrélé au changement conformationnel de l'alpha-synucléine (Branco et al., 2010).

Avant de s'intéresser à l'implication de la mitochondrie dans la mort cellulaire des neurones dopaminergiques, il est important de rappeler certaines caractéristiques mitochondriales. La mitochondrie est l'organite à l'origine de la synthèse d'ATP, indispensable au fonctionnement cellulaire. De plus, la mitochondrie est impliquée dans la régulation de l'homéostasie calcique qui permet à la cellule de maintenir un taux calcique

cytosolique faible et donc d'éviter une toxicité cellulaire calcique. Par ailleurs, le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale dans le cerveau est la principale source endogène de radicaux libres. Enfin, la mitochondrie participe à la régulation de la mort cellulaire apoptotique. Des mutations dans certains gènes sont à l'origine de cas familiaux de maladie de Parkinson. Ces maladies de Parkinson génétiques représentent cependant un très faible pourcentage par rapport aux cas sporadiques de la maladie. Toutefois, les gènes mutés en cause codent pour des protéines impliquées par exemple dans le fonctionnement mitochondrial. C'est le cas des gènes PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1) et parkine. Les protéines PINK1 et parkine sont retrouvées dans les corps de Lewy. La protéine PINK1 est présente dans les complexes protéiques mitochondriaux sous forme de dimères. Les mutations, qui se localisent sur le domaine kinase de la protéine, entraînent une défaillance respiratoire mitochondriale avec une diminution de la synthèse d'ATP. De plus, PINK1 protège les cellules contre le stress oxydatif en interagissant avec la protéine chaperon mitochondriale tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated protein 1 (TRAP1) aussi dénommée Heat shock protein 75 (HSP75). PINK1 est également impliquée dans les processus de fission et de fusion mitochondriales, dans le trafic mitochondrial en interagissant avec les protéines Miro et Milton (complexe Miro-Milton-PINK1), et dans la régulation de l'homéostasie calcique par une régulation directe de l'efflux calcique mitochondrial via l'échangeur sodium/calcium. Aussi, différentes études ont montré une diminution de 30 à 40% de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale des neurones dopaminergiques de la SNc chez des patients parkinsoniens. Outre l'implication de mutations génétiques dans des dysfonctionnements mitochondriaux dans les formes de maladie de Parkinson génétiques, certaines substances toxiques exogènes sont susceptibles d'inhiber la chaîne respiratoire mitochondriale aboutissant alors à son dysfonctionnement et à une augmentation de production de ROS (Lin et al., 2009; Branco et al., 2010). Ainsi, différentes données nous montrent qu'un dysfonctionnement progressif mitochondrial pourrait conduire à une diminution de synthèse d'ATP, à une moindre régulation calcique, et à une augmentation du stress oxydatif promouvant la mort des neurones dopaminergiques. Bien que les altérations fonctionnelles mitochondriales constituent un facteur important, un dysfonctionnement du système UPS peut également être associé au processus de cette mort neuronale.

Pour assurer son homéostasie la cellule doit à tout moment pouvoir éliminer sélectivement les protéines intracellulaires qui autrement engorgeraient rapidement le cytoplasme. Cette élimination sélective de protéines est assurée par le système ubiquitine-protéasome. La poly-ubiquitinylation des protéines altérées est réalisée par une ligase

ubiquitine E3 de manière ATP dépendante. Ce marquage protéique permet leur transfert puis leur dégradation par le protéasome 26S qui nécessite également de l'ATP pour l'assemblage des sous-unités 19S et 20S. Le protéasome est un complexe de protéases qui élimine les protéines altérées (agrégation, oxydation, ou mauvais repliement de la protéine). Or l'accumulation d'alpha-synucléine peut résulter d'une augmentation de production et/ou d'une défaillance des systèmes d'élimination protéique. Parmi les mutations en cause dans le développement de la maladie de Parkinson, la parkine et UCHL1 sont impliqués dans le fonctionnement du protéasome. En effet, le gène de la parkine code pour la ligase ubiquitine E3. Le gène UCHL1, qui code pour l'Ubiquitin C-terminal hydroxylase L1, clive la liaison peptidique carboxylique terminale liée aux chaînes d'ubiquitine. Outre l'altération du système UPS engendrée par des mutations sur ces gènes dans les formes génétiques de maladie de Parkinson, des sous-unités des protéasomes colocalisées avec les corps de Lewy et la présence de protéines ubiquitinylées dans les corps de Lewy sont des indicateurs d'une défaillance du système UPS dans la maladie de Parkinson, même sporadique. En effet, il a également été montré que l'expression d'alpha-synucléine mutée réduit significativement différentes activités lytiques du protéasome. Enfin, un modèle de développement progressif de la maladie de Parkinson chez le rat, par administrations répétées d'un inhibiteur de protéasome, montre l'apparition des signes cliniques moteurs de la maladie de Parkinson ainsi qu'une déplétion dopaminergique striatale associée à une mort des neurones dopaminergiques dans la SNc (Branco et al., 2010).

Le fonctionnement mitochondrial et le système UPS interagissent entre eux, et la défaillance de l'un peut entraîner des conséquences sur l'autre (Branco et al., 2010). En effet, un modèle de culture cellulaire montre que la défaillance du protéasome est liée à une réduction de la synthèse d'ATP par la mitochondrie. De plus, il a été montré que l'agrégation d'alpha-synucléine est capable de réduire l'activité du protéasome, entraînant alors un cercle vicieux. Par ailleurs, l'inhibition de l'activité des protéasomes dans les neurones dopaminergiques qui entraîne l'accumulation de protéines ubiquitinylées a comme, très vraisemblable conséquence, l'activation du processus apoptotique mitochondrial. Dans le même sens, il a été montré que l'inhibition des protéasomes dans des neurones dopaminergiques mésencéphaliques entraîne une dysfonction mitochondriale, une réduction du taux de glutathion et une augmentation du taux de radicaux libres (Branco et al., 2010).

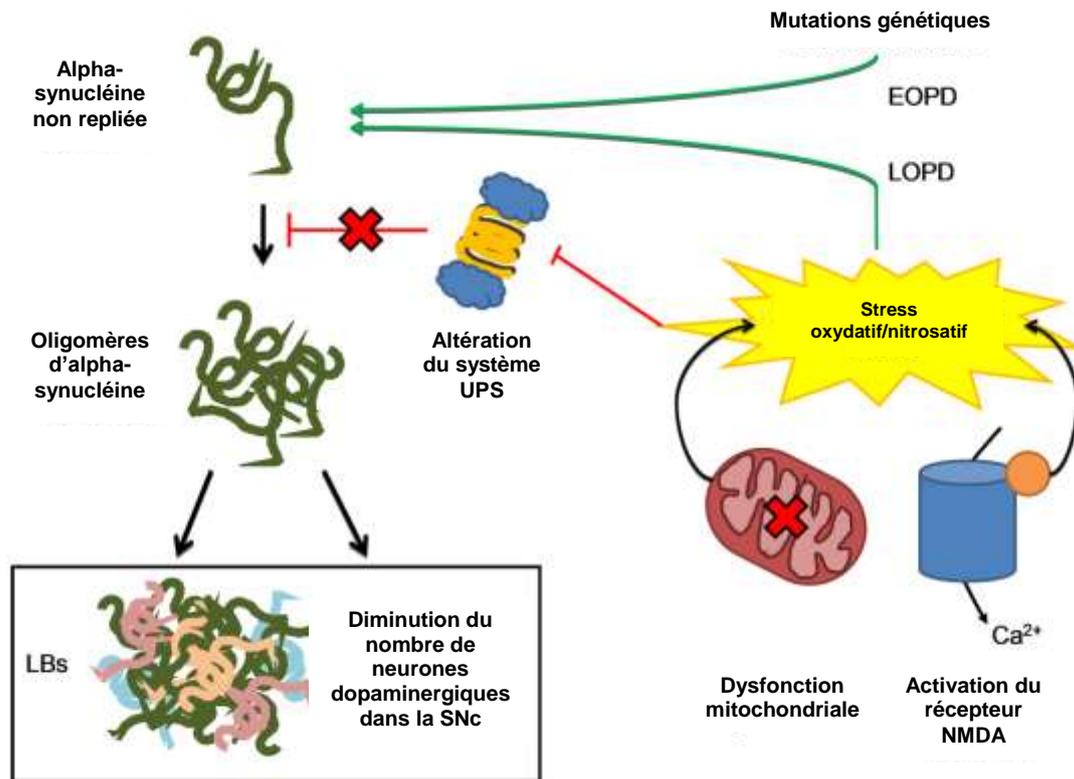


Figure 26: Le processus d'agrégation d'alpha-synucléine peut provenir de mutations génétiques responsables des formes familiales de la maladie, ou de modifications post-traductionnelles dues au stress oxydatif/nitrosatif dans le cas des maladies de Parkinson sporadiques.

Deux situations sont liées à la formation des ROS/RNS : (1) l'influx excessif de calcium dû à l'activation des récepteurs NMDA avec l'activation de la NO synthase neuronale entraînant la formation de ROS, et (2) le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, source de ROS dans la cellule. La formation excessive de ROS/RNS par ces deux voies peut entraîner une altération du système UPS, conduisant à l'agrégation protéique. Ce processus peut participer à l'explication de la formation des corps de Lewy et à la mort neuronale qui s'en suit.

EOPD : early-onset Parkinson's disease (formes familiales, génétiques), **LBs** : corps de Lewy, **LOPD** : late onset-Parkinson's disease (formes sporadiques), **SNc** : substance noire pars compacta, **UPS** : système ubiquitine-protéasome, **ROS** : reactive oxygen species, **RNS** : reactive nitrogen species.

D'après (Branco et al., 2010).

Les lysosomes sont des vésicules intracellulaires à pH acide qui contiennent une grande variété de protéases (cathepsines et hydrolases) et qui permettent la dégradation des macromolécules cellulaires. L'inhibition des enzymes lysosomiales dans des modèles cellulaires, conduit à une accumulation protéique anormale et à des dommages cellulaires. De plus, Chu et al., a montré que l'immunoréactivité des marqueurs lysosomiaux LAMP1

(Lysosomal-associated membrane protein 1) et CatD (cathepsine D) est significativement diminuée dans les neurones dopaminergiques nigraux restants chez les patients parkinsoniens décédés en comparaison avec des personnes de mêmes âges sans atteinte neurodégénérative. De plus, cette diminution est davantage prononcée dans les neurones contenant des inclusions d'alpha-synucléine (Chu et al., 2009).

Ainsi, l'ensemble de ces données indique qu'il existe bien une défaillance dans les systèmes d'élimination protéique pouvant participer au processus conduisant à la mort des neurones dopaminergiques et au final à la maladie de Parkinson.

e. Transfert de l'alpha-synucléine de cellules en cellules

Selon le modèle de Braak, la progression des symptômes pourrait être reliée à la dispersion des agrégats d'alpha-synucléine le long des axones peu ou non myélinisés. De plus, le processus pathologique pourrait prendre naissance notamment dans le système nerveux entérique comme le montre la présence d'alpha-synucléine dans les neurones VIPergiques. L'extension de la pathologie pourrait alors suivre une voie rétrograde jusqu'au système nerveux central via le nerf vague d'une manière similaire à celle du prion (Braak et al., 2006). Phillips et al., a montré qu'une telle voie semblait bien exister dans le cas de l'alpha-synucléine (Phillips et al., 2008).

Cette idée d'une propagation de la pathologie a redoublé d'intérêt après l'analyse post-mortem de patients parkinsoniens qui avaient reçu une greffe de neurones mésencéphaliques embryonnaires. Plus de dix ans après la greffe, les analyses anatomo-pathologiques montrent que les neurones greffés contiennent des corps de Lewy et des neurites de Lewy (Kordower et al., 2008). Par ailleurs, Desplats et al., a montré que de l'alpha-synucléine et ses agrégats étaient sécrétés par les neurones (Lee et al., 2005). Sur la base de ces observations, l'hypothèse d'une transmission d'agrégats d'alpha-synucléine de neurones à neurones a commencé à être étudiée (figure 27). Une étude réalisée chez des souris transgéniques conforte cette hypothèse de transmission intercellulaire. Des cellules souches neurales greffées dans l'hippocampe de souris transgéniques exprimant l'alpha-synucléine humaine, présentent une immunoréactivité à l'alpha-synucléine humaine et contiennent des corps de Lewy (Desplats et al., 2009). Cependant, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette transmission intercellulaire d'alpha-synucléine restent actuellement inconnus.

Lee et al., a montré *in vitro* que de l'alpha-synucléine surexprimée dans des neuroblastomes était sécrétée dans le milieu via un mécanisme d'exocytose (Lee et al., 2005). Ce mécanisme est conforté par l'inhibition de la sécrétion d'alpha-synucléine lors d'une basse température, moyen classique d'inhibition de l'exocytose. Cependant, l'alpha-synucléine n'est pas marquée par une séquence peptidique signal de l'exocytose. De plus, un inhibiteur classique de l'exocytose, la bréfeldine A, se révèle inefficace. Ceci suggère que l'exocytose d'alpha-synucléine suit une voie sécrétoire non conventionnelle (Angot et Brundin, 2009). La mort d'un neurone contenant ces agrégats d'alpha-synucléine est également à l'origine d'une libération extracellulaire de la protéine. Dans cette hypothèse d'une transmission intercellulaire, l'alpha-synucléine extracellulaire doit ensuite pouvoir gagner une autre cellule. L'alpha-synucléine monomérique peut directement rentrer dans une cellule à travers la membrane plasmique. Cette observation est confirmée par l'inefficacité d'inhibiteurs d'endocytose comme la cytochalasine D et la bréfeldine A. Cependant ce mécanisme de transfert direct à travers la membrane plasmique n'est plus retrouvé pour des agrégats d'alpha-synucléine. Différents travaux suggèrent une entrée cellulaire via un mécanisme d'endocytose ou via des exosomes. Les exosomes sont de petites vésicules qui dérivent de la voie de l'endocytose et qui sont relarguées depuis la cellule dans le microenvironnement. Il a été suggéré que ces exosomes puissent fusionner avec une membrane cellulaire d'une cellule « receveuse » et déverser leur contenu dans le cytoplasme. *In vitro*, de nombreuses cellules comme les neurones et les astrocytes sécrètent des exosomes. Les nanotubes tunnels, qui forment des ponts entre les cellules, ont aussi été proposés comme moyen de transfert de l'alpha-synucléine. Selon ce modèle de propagation de type prion, une fois entrées dans la cellule « receveuse », les protéines d'alpha-synucléine doivent initier l'agrégation des protéines normales. Danzer et des collaborateurs ont récemment suggéré à partir d'une culture primaire de neurones corticaux que des oligomères d'alpha-synucléine pouvaient initier un processus de contamination. En effet, la distribution homogène de l'alpha-synucléine cytoplasmique devient punctiforme une fois que la cellule a été envahie par ces oligomères d'alpha-synucléine (Angot et Brundin, 2009).

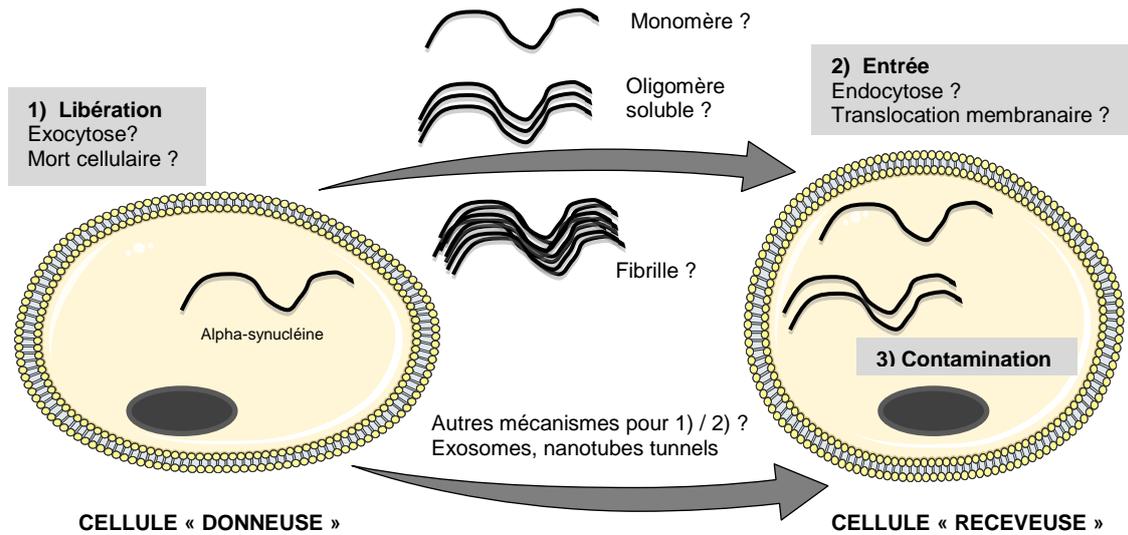


Figure 27: Modèle de transmission d'alpha-synucléine de cellule à cellule.

D'après (Angot et Brundin, 2009).

Illustration réalisée avec des éléments iconographiques de « Servier Medical Art ».

Lee et al, a montré récemment que ce transfert d'alpha-synucléine existe aussi entre les neurones et les astrocytes (Lee et al., 2010). De plus, dans les astrocytes ayant reçu cette alpha-synucléine d'origine neuronale, un changement de profil d'expression génétique en faveur d'une réponse inflammatoire est observé. En effet, l'induction de cytokines pro-inflammatoires et de chémokines est corrélée à l'accumulation d'alpha-synucléine dans ces cellules gliales. Par ailleurs, Zhang et al., a montré que l'alpha-synucléine extracellulaire pouvait être phagocytée par les cellules microgliales, entraînant leur activation et la sécrétion de différents facteurs inflammatoires (Zhang et al., 2005). Ainsi, ce phénomène de transmission d'alpha-synucléine dans les astrocytes et la phagocytose par les cellules microgliales sont des éléments participant au phénomène inflammatoire rencontré dans la maladie de Parkinson.

f. Implication du phénomène inflammatoire et du système immunitaire cérébral dans la mort des neurones dopaminergiques

Il est maintenant reconnu que la composante inflammatoire fait partie des processus pathologiques de la maladie de Parkinson (Roodveldt et al., 2008; Glass et al., 2010). La microglie représente les principales cellules immunocompétentes dans le système nerveux central (SNC). Elles sont capables d'une activation rapide et d'une présentation antigénique aux lymphocytes. Les cellules microgliales sont présentes dans tout le SNC et à proximité des neurones et des astrocytes. Lors d'une inflammation, les cellules microgliales changent de morphologie, deviennent phagocytaires et commencent à sécréter des cytokines inflammatoires qui amplifient la réponse inflammatoire initiale en activant et en recrutant d'autres cellules. Les cellules microgliales peuvent aussi sécréter des molécules cytotoxiques comme par exemple du peroxyde d'hydrogène ou des protéases (Roodveldt et al., 2008).

Plusieurs travaux suggèrent que des médiateurs inflammatoires comme les ROS, le monoxyde d'azote (NO), le tumor necrosis factor-alpha (TNF α), et l'interleukine (IL)-1 β , sécrétés par des cellules non-neuronales dont la microglie, modulent la progression de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson (figure 28, Glass et al., 2010). Plusieurs études utilisant le lipopolysaccharide (LPS) montrent que l'activation de cellules non neuronales est à l'origine de la mort de neurones dopaminergiques. L'injection de LPS dans le cerveau de rongeurs entraîne tout d'abord une augmentation du taux de médiateurs inflammatoires dont les cyclo-oxygénases-2 (COX-2) et la NO synthase inductible (iNOS), puis une perte de neurones dopaminergiques. Le Toll-like receptor 4 (TLR4) qui est le principal récepteur au LPS est préférentiellement exprimé par les cellules microgliales par rapport aux astrocytes, et très faiblement exprimé à la surface des neurones. Contrairement au LPS, l'alpha-synucléine exerce un effet direct sur les cellules microgliales. La phagocytose par la microglie de l'alpha-synucléine extracellulaire entraîne une production de ROS et une augmentation d'expression des NADPH. Puis, le stress oxydatif, induit par exemple, par la nitration de l'alpha-synucléine qui est un puissant inducteur de l'activation microgliale *in vitro* et *in vivo*, est associé à une augmentation de l'expression des gènes sous l'influence du nuclear factor-kappa B (NF- κ B) et de neurotrophines (NFKB1, TNF, BDNF : Brain-derived neurotrophic factor, GDNF : Glial cell line-derived neurotrophic factor). De manière intéressante, l'ensemble des médiateurs inflammatoires ou toxiques sécrétés par les cellules microgliales et astrocytaires exerce une activité toxique préférentiellement sur les neurones de type dopaminergique. Etant donné que

ces médiateurs inflammatoires sont largement présent dans d'autres circonstances, ceci pose la question d'une sensibilité particulière des neurones dopaminergiques (Glass et al., 2010).

Lors de ce phénomène inflammatoire, certains mécanismes de régulation sont suspectés d'être impliqués dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson. CX3CR1, le récepteur de la chimiokine CX3CL1, est exprimé par les cellules microgliales. Or, des souris knock-out pour CX3CR1 montrent une augmentation de toxicité en réponse à un traitement au LPS et une augmentation de la neurodégénérescence dans un modèle animal neurotoxique de la maladie de Parkinson (Glass et al., 2010). De plus, un mécanisme de rétrocontrôle négatif sur les gènes ciblés par le NF- κ B dans les astrocytes et la microglie, exercé par le récepteur nucléaire Nurr1, a récemment été décrit (Saijo et al., 2009). Nurr1 a initialement été décrit comme un facteur nécessaire au développement et au maintien des neurones dopaminergiques. Quelques rares maladies de Parkinson familiales liées au gène Nurr1 muté ont été mises en évidence. Par ailleurs, Nurr1 inhibe l'expression de médiateurs neurotoxiques pro-inflammatoires dans la microglie et les astrocytes (figure 28 ; Glass et al., 2010). Nurr1 exerce donc un effet anti-inflammatoire en se fixant sur la molécule NF- κ B-p65. Par la suite, le recrutement du complexe CoREST (régulateur d'expression des gènes neuronaux) par Nurr1 aboutit à l'élimination du facteur NF- κ B-p65 et donc à une répression transcriptionnelle. Ainsi, Nurr1 exerce un effet protecteur sur la perte des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson, notamment en limitant la production de facteurs neurotoxiques par la microglie et les astrocytes (Saijo et al., 2009).

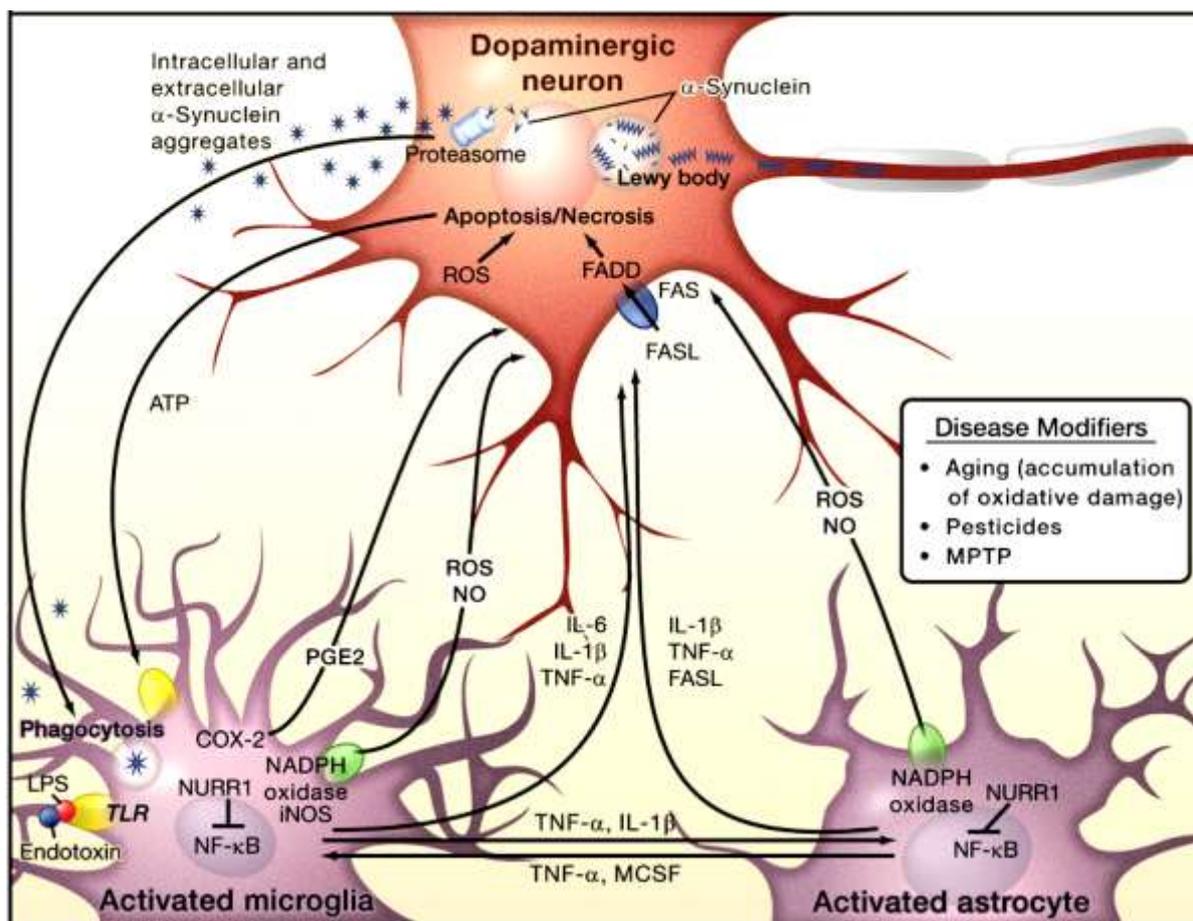


Figure 28: Les composants inflammatoires dans la maladie de Parkinson.

Les oligomères d'alpha-synucléine libérés dans le milieu extracellulaire depuis les neurones entraînent une activation microgliale indépendante des Toll-like récepteurs (TLR). Ceci conduit à l'activation du NF- κ B et à la production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) et à des médiateurs pro-inflammatoires. Ces facteurs agissent directement sur les neurones dopaminergiques. Ces facteurs activent aussi d'autres cellules microgliales qui amplifient alors la réponse inflammatoire. Les produits de l'activation de la microglie et des astrocytes exercent ensemble leur effet neurotoxique. Rappelons que le lipopolysaccharide bactérien (LPS) entraîne à lui seul, via le TLR4 exprimé par la microglie, une réponse inflammatoire qui aboutit à la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Le facteur de transcription Nurr1 réduit la réponse inflammatoire dans la microglie et les astrocytes en réprimant la transcription des gènes régulés par le facteur NF- κ B.

ATP: adénosine triphosphate, **COX-2**: cyclo-oxygénase de type 2, **FADD** : fas-associated protein with death domain, **FASL**: fas ligand, **IL-1 β** : interleukine 1 β , **iNOS** : NO synthase inductible, **MCSF** : macrophage colony stimulating factor, **MPTP**: 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, **NADPH**: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate, **NF- κ B** : nuclear factor-kappa B, **NO** : monoxyde d'azote, **PGE2**: prostaglandine E2, **TNF- α** : tumor necrosis factor alpha. D'après (Glass et al., 2010).

E. Critères diagnostiques de la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens

La maladie de Parkinson appartient à un ensemble de pathologies regroupées sous la dénomination des syndromes parkinsoniens ou parkinsonisme (Pahwa et Lyons, 2010). La maladie de Parkinson est la plus fréquente forme de parkinsonisme, avec environ 75% des cas (Olanow et al., 2009). Par ailleurs, la maladie de Parkinson est notamment caractérisée par la présence d'agrégats d'alpha-synucléine au sein des corps de Lewy. La maladie de Parkinson appartient donc aux pathologies dites à corps de Lewy et aux alpha-synucléinopathies (Dickson et al., 2009).

1. Diagnostic de la maladie de Parkinson

a. Les signes cliniques moteurs

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose essentiellement sur les signes cliniques moteurs caractéristiques tels que le tremblement de repos d'expression asymétrique, une rigidité (manœuvre de Froment et roue dentée) et une akinésie (Olanow et al., 2009; Schapira, 2009). Cependant, en fonction du stade d'évolution de la maladie, les symptômes pourront s'exprimer à des degrés divers (Olanow et al., 2009). De plus, tous les patients atteints de la maladie de Parkinson n'expriment pas nécessairement tous les troubles moteurs. Il existe deux principaux types cliniques: (i) une forme caractérisée par un tremblement de repos majeur souvent observé chez les patients relativement jeunes (le plus souvent mais pas toujours), (ii) et une forme caractérisée par des troubles akinéto-hypertoniques majeurs avec une instabilité posturale et des troubles de la marche plus prononcés, souvent observée chez les patients de plus de 70 ans (le plus souvent mais pas toujours) (Obeso et al., 2010). Une première étude réalisée par la « London Brain Bank », a montré que 24% des cas de maladie de Parkinson diagnostiqués par les troubles moteurs caractéristiques ne se sont pas avérés

être physiopathologiquement une maladie de Parkinson. Une étude rétrospective a montré que le tremblement de repos, l'asymétrie et une bonne réponse à la lévodopa thérapeutique constituaient les indicateurs les mieux corrélés avec les maladies de Parkinson physiopathologiquement avérées. Une seconde étude post-mortem a montré que 98,6% des patients diagnostiqués par ces trois critères correspondaient bien à une maladie de Parkinson (Olanow et al., 2009).

b. Les échelles diagnostiques

En plus de ces caractéristiques cliniques motrices, différentes échelles d'évaluation apportent une aide diagnostique. Il existe des échelles d'évaluation de la qualité de vie, des troubles comportementaux, des troubles cognitifs, des fluctuations motrices et des dyskinésies, et des échelles multidimensionnelles (Krystkowiak et al., 2007). Parmi ces échelles multidimensionnelles, on peut citer l'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS ; Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003) et plus récemment une version revisitée de l'UPDRS, le Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS ; Goetz et al., 2008). L'UPDRS comprend une évaluation de l'état mental, du comportement, de l'humeur, de la capacité à réaliser des gestes et activités quotidiennes (parler, écrire, couper sa nourriture, s'habiller...), des capacités motrices, et des complications de thérapie (dyskinésies, fluctuations). Cette échelle UPDRS ne tient pas compte de certains aspects cliniques comme par exemple les troubles dysautonomiques, l'anxiété ou les troubles du sommeil (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease, 2003). Certains signes cliniques non moteurs et d'apparition antérieure aux troubles moteurs constituent des éléments permettant de tendre vers un diagnostic plus précoce de la maladie de Parkinson (figure 29 ; Schapira, 2009). Ainsi, en plus des items de l'échelle UPDRS, l'échelle UPDRS-MDS évalue aussi les troubles du sommeil, les douleurs et autres troubles sensoriels, les troubles urinaires, les troubles gastro-intestinaux (constipation) (Goetz et al., 2008).

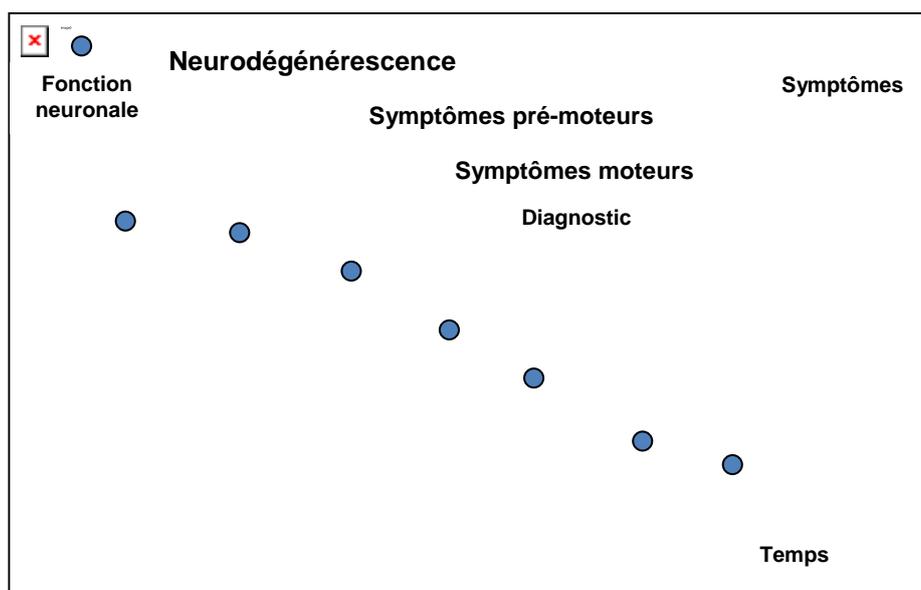


Figure 29: Représentation schématique de l'histoire naturelle de la maladie de Parkinson.

(a) Début des dysfonctions neuronales avec compensation cérébrale prévenant l'apparition des symptômes. C'est la phase pré-symptomatique. (b) Apparition des premiers symptômes non-moteurs (diminution des capacités olfactives, troubles du sommeil...) qui précèdent les signes moteurs. C'est la phase pré-motrice. (c) Apparition des symptômes moteurs caractéristiques sans prise de conscience de ces troubles par le patient. C'est la phase symptomatique pré-diagnostique. (d) Les signes moteurs sont suffisamment détectables et gênants pour que la patient s'en plaignent. C'est la phase de diagnostic de la maladie de Parkinson. Trait noir avec ronds bleus : fonction neuronale. Trait noir : signes cliniques. D'après (Schapira, 2009).

c. L'imagerie médicale

L'imagerie cérébrale peut occasionnellement aider au diagnostic mais n'est généralement pas requise. Les deux principales techniques d'imagerie utilisées dans la maladie de Parkinson, à savoir, la tomographie à émission de positons (PET) et la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) peuvent fournir une appréciation du degré d'intégrité du système dopaminergique nigro-striatal en vue d'une aide diagnostique mais aussi afin d'évaluer la sévérité et le stade d'avancement de la maladie (Olanow et al., 2009).

d. Les tests génétiques

Les tests génétiques, notamment du gène LRRK2 présent dans un faible pourcentage de la maladie de Parkinson idiopathique, ne sont pas recommandés. En effet, l'interprétation des résultats reste encore débattue et n'entraîne pas de modification de la stratégie thérapeutique (Pahwa et Lyons, 2010).

2. Diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens

Le diagnostic clinique de la maladie de Parkinson est moins évident dans les formes cliniques plus ou moins atypiques. Bien qu'il soit habituellement possible d'identifier une forme atypique d'une maladie de Parkinson, il peut être plus difficile de diagnostiquer les autres formes de parkinsonisme. Les caractéristiques cliniques qui correspondent le mieux à un parkinsonisme autre qu'une maladie de Parkinson sont des troubles importants et assez précoces de la parole et de la démarche, une instabilité posturale, une rigidité axiale plutôt que périphérique, une absence du tremblement de repos, des troubles dysautonomiques importants, et une réponse faible ou nulle à la lévodopa thérapie (Olanow et al., 2009).

Les pathologies neurodégénératives peuvent être classées selon des critères cliniques et neuropathologiques.

Les maladies correspondant à un parkinsonisme sont des maladies caractérisées par des troubles cliniques proches de ceux de la maladie de Parkinson. Au sein du parkinsonisme, on trouve d'une part la maladie de Parkinson, d'autre part les parkinsonismes d'origine dégénérative (autre que la maladie de Parkinson) et enfin des parkinsonismes secondaires. (figure 30; Olanow et al., 2009).

Ces pathologies correspondant cliniquement à un parkinsonisme peuvent être caractérisées par des troubles neuropathologiques différents. Par exemple, la maladie de Parkinson étant caractérisée par une agrégation anormale d'alpha-synucléine au sein de corps de Lewy, elle appartient aux maladies dites à corps de Lewy et aux alpha-synucléinopathies. Une autre pathologie de type parkinsonisme, la paralysie supranucléaire progressive (PSP), est, sur un plan neuropathologique, une tauopathie. Cependant, ces pathologies à corps de

Lewy, les alpha-synucléinopathies ou les tauopathies renferment d'autres maladies qui sur un plan clinique ne correspondent pas à un parkinsonisme (figure 30 ; Dickson et al., 2009; Olanow et al., 2009; Galvin et al., 2010).

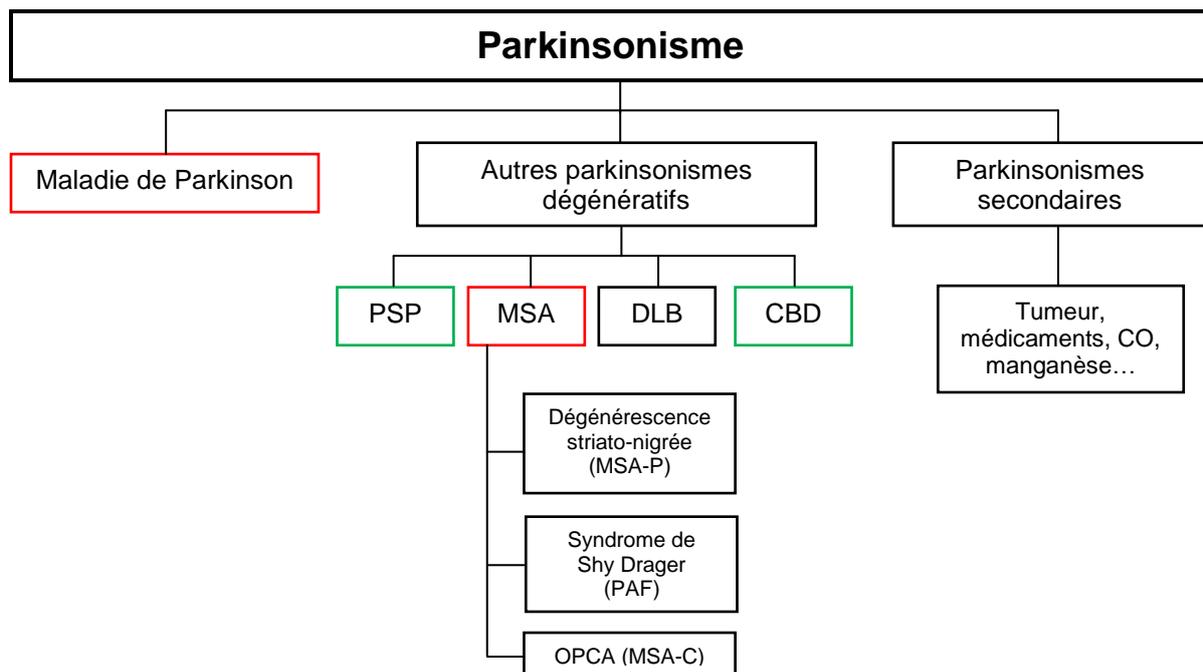


Figure 30: Organisation des principales pathologies correspondant à un parkinsonisme

CBGD ou CBD: dégénération ganglionnaire corticobasale ou dégénération corticobasale, **DLB** : démence à corps de Lewy, **MSA** : atrophie multisystématisée, **MSA-C** : MSA avec des signes cérébelleux prédominants, **MSA-P** : MSA avec des signes de parkinsonisme prédominants, **OPCA** : atrophie olivopontocérébelleuse **PAF** : pure atonomic failure ou hypotension orthostatique idiopathique, **PSP** : paralysie supranucléaire progressive. **Encadré rouge** : alpha-synucléinopathie, **encadré vert** : tauopathie. D'après (Olanow et al., 2009).

a. Les parkinsonismes d'origine dégénérative (autres que la maladie de Parkinson)

Les syndromes parkinsoniens neurodégénératifs autres que la maladie de Parkinson, correspondent dans la majorité des cas à des alpha-synucléinopathies ou à des tauopathies. Le tableau 9 récapitule l'ensemble de ces syndromes parkinsoniens neurodégénératifs (Galpern et Lang, 2006; Dickson et al., 2009; Ludolph et al., 2009; Galvin et al., 2010).

(i) Les alpha-synucléinopathies avec un syndrome parkinsonien

Les alpha-synucléinopathies les plus fréquentes présentant des signes de parkinsonisme sont la démence à corps de Lewy (DLB) et l'atrophie multisystématisée (MSA).

En 1961 qu'une pathologie à corps de Lewy chez un patient présentant une démence sévère et une quadriparésie (faiblesse par paralysie incomplète des quatre membres) a été décrite pour la première fois. Cette découverte a donné lieu par la suite à une nouvelle catégorie de pathologies, la démence à corps de Lewy (DLB). La DLB est la plus fréquente forme de démence après la maladie d'Alzheimer. Les signes cliniques les plus caractéristiques sont une démence progressive avec une évolution clinique fluctuante, des signes extrapyramidaux (bradykinésie, une rigidité à l'épreuve de la roue dentée, rarement un tremblement de repos), des hallucinations visuelles importantes, des syncopes fréquentes et une intolérance aux neuroleptiques. Actuellement, la présence importante de corps de Lewy corticaux dans le cerveau de patients ayant une démence ressemblant à celle d'une maladie d'Alzheimer, associée à des symptômes extrapyramidaux et neuropsychiatriques sans la présence significative de présénilines ou des enchevêtrements neurofibrillaires (« neurofibrillary tangles » contenant la protéine tau), correspond à une DLB (Galvin et al., 2010).

L'atrophie multisystématisée correspond à un syndrome complexe avec des signes de parkinsonisme, une combinaison de troubles cérébelleux, de troubles du système nerveux autonome et de troubles de la démarche ainsi qu'un déclin cognitif variable (Galvin et al., 2010). On estime la prévalence de la MSA à 4-5 cas pour 100000 habitants (Pezzoli et al.,

2004). La MSA peut se subdiviser en trois formes : le syndrome de Shy-Drager, une forme à dégénérescence striato-nigree, et une forme à dégénérescence olivopontocérébelleuse. Le syndrome de Shy-Drager aussi dénommée la MSA-A (A pour autonome) et la « pure autonomic failure » (PAF ou hypotension orthostatique idiopathique) sont souvent assimilés (Olanow et al., 2009). La forme à dégénérescence striato-nigree est aussi appelée MSA-P (P pour parkinsonisme) car les signes cliniques prédominants sont ceux d'une maladie de Parkinson. La forme à dégénérescence olivopontocérébelleuse est aussi appelée MSA-C (C pour cervelet) car les signes cliniques prédominants sont ceux d'un syndrome cérébelleux. Ces formes sont toutes caractérisées par une immunoréactivité contre l'alpha-synucléine présente dans des inclusions tubulofilamentaires au sein d'oligodendrocytes (inclusions cytoplasmiques gliales, GCI). Ces GCI sont retrouvées dans le néocortex, l'hippocampe, le tronc cérébral, la moelle épinière, et les ganglions de la racine dorsale. Par ailleurs, la PAF est caractérisée par des troubles importants du système nerveux autonome comme une hypotension orthostatique, des troubles gastro-intestinaux, des troubles sexuels et urologiques, et une hypersudation (Galvin et al., 2010).

(ii) Les tauopathies avec un syndrome parkinsonien

La protéine tau est une protéine associée aux microtubules et donc impliquée dans le transport axonal. Il existe six isoformes de la protéine tau qui diffèrent par le nombre de répétition de séquences en tandem dans le domaine de liaison au microtubule. Dans le cerveau non pathologique, on observe un ratio entre les isoformes à trois et à quatre répétitions de séquences en tandem. La maladie d'Alzheimer est une amyloïdose (accumulation le plus souvent extracellulaire de protéines anormales, ici la protéine A β dans le cas de la maladie d'Alzheimer, (Dickson et al., 2010)) et une tauopathie dans laquelle la protéine tau est hyperphosphorylée et accumulée dans un enchevêtrement neurofibrillaire intraneuronale, les neurofibrillary tangles (NFT). La paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence corticobasale (CBD) aussi appelée dégénérescence ganglionnaire corticobasale (CBGD), sont deux autres tauopathies dans lesquelles la protéine tau est accumulée dans les neurones et dans la glie. Dans ces deux pathologies l'isoforme à quatre répétitions de séquences en tandem est majoritairement accumulée (Galpern et Lang, 2006).

La paralysie supranucléaire progressive est une forme akinéto-hypertonique de parkinsonisme, de faible prévalence (1,4-4 pour 100000 habitants). Plusieurs régions neuroanatomiques sont impliquées comme le noyau sous-thalamique, le globus pallidus interne et externe, le noyau pontin, et la substance noire (Pezzoli et al., 2004). Histopathologiquement, on retrouve la présence des NFT renfermant une protéine tau anormalement phosphorylée (Pezzoli et al., 2004) dans les neurones et dans la glie (Ludolph et al., 2009). Il existe deux formes cliniquement différentes de la PSP : d'une part la PSP de Richardson (PSP-Richardson), qui correspond à la forme classique, caractérisée par des chutes précoces, des troubles cognitifs précoces, des perturbations du regard et une instabilité posturale, et d'autre part la PSP de type parkinsonisme (PSP-P) caractérisée par une bradykinésie et un tremblement asymétriques et de début précoce, une dystonie non axiale et une bonne réponse à la lévodopa thérapie (Williams et al., 2005; Ludolph et al., 2009; Olanow et al., 2009).

La dégénérescence corticobasale est une forme de parkinsonisme assez rare. Les manifestations sont des troubles du mouvement (une akinésie, une rigidité, un tremblement d'action/de posture, une instabilité posturale, une dystonie des membres, des myoclonies réflexes focalisées), une apraxie, une démence, une dysfonction oculomotrice, une dysarthrie et encore une dysphagie. Les caractéristiques neuropathologiques sont une atrophie nigrale et corticale avec la présence de neurones corticaux « gonflés » ainsi que la présence de plaques immunoréactives à la protéine tau dans les astrocytes, observation non retrouvée dans les autres tauopathies (Ludolph et al., 2009).

Le tableau 9 récapitule les pathologies présentant des signes de parkinsonisme d'origine dégénérative.

ALPHA-SYNUCLEINOPATHIES

- **Maladie de Parkinson**
Sporadique
Familiale avec mutations sur l'alpha-synucléine
Familiale avec autres mutations
- **Démence à corps de Lewy (DLB)**
Démence à corps de Lewy « pure »
Variante à corps de Lewy de la maladie de Parkinson
Maladie d'Alzheimer familiale avec mutations sur l'APP
Maladie d'Alzheimer familiale avec mutations sur la PS-1
Maladie d'Alzheimer familiale avec mutations sur la PS-2
- **Atrophies multisystématisées (MSA)**
Syndrome Shy-Drager (ou PAF)
Dégénérescence striatonigrale (ou MSA-P)
Dégénérescence olivopontocérébelleuse (ou MSA-C ou OPCA)
- **Neurodégénérescence avec accumulation cérébrale de fer, type 1**
Syndrome d'Hallervorden-Spatz
Dystrophie neuroaxonale

TAUOPATHIES

- Paralyse supranucléaire progressive (PSP)
- Dégénérescence corticobasale (CBD) ou dégénérescence ganglionnaire cortico-basale (CBGD)
- FTDP-17
- Complexe Parkinson-SLA-Démence (ou Guam Parkinson-dementia complex)
- Démence pugilistique
- Parkinsonisme postencéphalitique (encephalitis lethargica)

PROTEINOPATHIES TDP-43

- FTLD-TDP
- Syndrome de Perry

DEGENERESCENCE NON SPECIFIQUE DE LA SNC

- Parkinsonisme juvénile autosomique récessif
- Quelques cas de parkinsonisme dus à des mutations sur LRRK2

Tableau 9: Classification neuropathologique des pathologies présentant des signes de parkinsonisme.

APP : protéine précurseur de l'amyloïde, **FTDP-17** : démence frontotemporale avec parkinsonisme liée au chromosome 17, **FTLD-TDP** ou **FTLD-U** : dégénérescence lobaire frontotemporale avec inclusions d'ubiquitine, **LRRK2** : leucine-rich repeat kinase 2, **MSA-C** : MSA avec des signes cérébelleux prédominants, **MSA-P** : MSA avec des signes de parkinsonisme prédominants, **OPCA** : atrophie olivopontocérébelleuse, **PAF** : pure atonic failure (hypotension orthostatique idiopathique), **PS-1** et **PS-2** : préséniline 1 et 2, **SNC** : substance noire pars compacta, **TDP-43** : TAR DNA binding protein de 43 kDa. D'après (Galpern et Lang, 2006; Dickson et al., 2009; Ludolph et al., 2009; Galvin et al., 2010).

b. Les parkinsonismes secondaires

Les parkinsonismes d'origine médicamenteuse sont les causes secondaires les plus fréquentes et peuvent avoir un tableau clinique très proche de celui d'une maladie de Parkinson. Le diagnostic peut être établi par un historique médical et médicamenteux minutieux, ainsi que par l'effet du retrait d'un médicament suspecté quand cela est possible. Les neuroleptiques utilisés dans le traitement de troubles psychiatriques sont la cause la plus fréquente de parkinsonisme secondaire. Mais certains médicaments neuroleptiques sont également utilisés dans le traitement de troubles non psychiatriques (Pezzoli et al., 2004; Olanow et al., 2009). Parmi les neuroleptiques, on peut citer les phénothiazines (chlorpromazine ou Largactil[®] pour des troubles psychiatriques ; prométhazine ou Phenergan[®] à l'action antihistaminique), les butyrophénones (halopéridol ou Haldol[®] pour des troubles psychiatriques), les thioxanthènes (flupentixol ou Fluanxol[®] pour des troubles psychiatriques), et les benzamides substitués ou ses dérivés (sulpiride ou Dogmatil[®] pour des troubles psychiatriques ; métoclopramide ou Primperan[®] à l'effet antiémétique) (Pezzoli et al., 2004). D'autres médicaments induisent ou aggravent un parkinsonisme comme par exemple la réserpine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, le lithium, l'acide valproïque, les inhibiteurs des canaux calciques comme la flunarizine (antimigraineux) ou des anti-arythmiques comme l'amiodarone (Olanow et al., 2009).

Les intoxications au monoxyde de carbone peuvent notamment entraîner l'apparition d'un syndrome parkinsonien parmi d'autres signes cliniques (Bennetto et al., 2008; Olanow et al., 2009).

Un syndrome parkinsonien peut également être observé dans certains contextes pathologiques comme des infarctus cérébraux, des hémorragies (notamment un parkinsonisme vasculaire), des tumeurs au niveau des ganglions de la base, une hydrocéphalie ou des infections virales (virus de l'immunodéficience humaine, virus influenza). L'ensemble des signes cliniques et des paramètres biologiques permettent de réaliser assez aisément un diagnostic différentiel (Olanow et al., 2009).

II-
LES STRATEGIES
THERAPEUTIQUES ACTUELLES
DE PRISE EN CHARGE DE LA
MALADIE DE PARKINSON

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de la maladie de Parkinson. Le traitement médical actuel a plusieurs objectifs : corriger les symptômes moteurs et non moteurs, éviter le plus longtemps possible les retentissements de la maladie sur la vie personnelle, sociale et professionnelle du patient et des accompagnants proches, améliorer le vécu du malade, limiter au maximum les effets indésirables du traitement, améliorer la qualité de vie, et enfin, maintenir le patient à domicile en toute sécurité. Afin d'atteindre ces objectifs, le patient doit recevoir une éducation thérapeutique afin que lui-même et son entourage puissent mieux comprendre, notamment, la maladie, les traitements et les modifications du mode de vie à venir. C'est ainsi, en considérant le patient dans sa globalité, avec ses projets de vie, qu'il pourra rester le plus longtemps autonome (HAS, 2007).

On peut distinguer plusieurs types de traitements : les traitements pharmacologiques symptomatiques des troubles moteurs, les traitements pharmacologiques symptomatiques des troubles non-moteurs, les traitements symptomatiques chirurgicaux et la prise en charge non médicamenteuse.

Les différents effets indésirables ou contre-indications pouvant être cités pour des médicaments ou classes pharmacologiques ne constituent pas une liste exhaustive.

A. Prise en charge pharmacologique des troubles moteurs

Les traitements symptomatiques des troubles moteurs ont évolué en fonction des nouvelles classes pharmacologiques mises à disposition et de la meilleure compréhension de la physiopathologie. Plusieurs classes pharmacologiques sont actuellement disponibles : les anticholinergiques muscariniques, la lévodopa, les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B, les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase, et l'amantadine. Par ailleurs, il est à noter que selon le stade d'évolution de la maladie de Parkinson, le choix des classes pharmacologiques sera différent.

1. Les anticholinergiques

La première stratégie thérapeutique a consisté à diminuer l'excès relatif d'acétylcholine dans le striatum afin d'équilibrer les taux de dopamine et d'acétylcholine pour retrouver un fonctionnement normal des ganglions de la base. Leur action centrale antiparkinsonienne est surtout efficace sur le tremblement de repos, moins sur l'hypertonie et quasiment nulle sur l'akinésie (Olanow et al., 2009).

En plus de leur action motrice ciblée et partielle, les anticholinergiques sont responsables de nombreux effets indésirables. En effet, on retrouve les effets secondaires dose-dépendants dits atropiniques tels qu'une bouche sèche, une constipation, une mydriase, des troubles de l'accommodation, une élévation de la pression intraoculaire, une diminution de la sécrétion lacrymale, une tachycardie, un risque de rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique, et de glaucome aigu en cas de glaucome à angle fermé. On peut également retrouver, bien que plus rarement, des effets centraux comme une excitation, une euphorie ou une confusion mentale et un effet amnésiant notamment chez le sujet âgé (Dorosz, 2007; Olanow et al., 2009). Les anticholinergiques sont donc contre-indiqués, par exemple, chez le sujet de plus de 70 ans et chez les patients présentant une détérioration intellectuelle (liste non exhaustive ; Dorosz, 2007; Vidal, 2010).

Ces anticholinergiques sont indiqués (i) dans une maladie de Parkinson débutante caractérisée par un tremblement de repos prédominant et/ou accompagné d'hypersialorrhée et (ii) en traitement adjuvant de la lévodopa ou des agonistes dopaminergiques (Dorosz, 2007).

Exemple de médicaments anticholinergiques indiqués dans la maladie de Parkinson (Dorosz, 2007):

Formes injectables : trihexyphénidyle (Artane®), tropatépine (Lepticur®)

Formes orales : bipéridène (Akineton® LP), trihexyphénidyle (Artane®, Parkinane® LP), tropatépine (Lepticur®, Lepticur Park®)

2. La lévodopa thérapie

La lévodopa est actuellement la molécule la plus efficace contre les troubles moteurs de la maladie de Parkinson. Elle a été introduite dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson à la fin des années 1960 (Olanow et al., 2009). La lévodopa est indiquée dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

a. Mécanisme d'action et métabolisation

La lévodopa est absorbée essentiellement au niveau du jéjunum, où des phénomènes de compétition avec des acides aminés aromatiques provenant de l'alimentation protidique peuvent survenir, expliquant en partie la variation intra-individuelle d'activité du médicament. La lévodopa est transformée dans le neurone dopaminergique en dopamine par la dopa décarboxylase et ainsi compense au niveau du striatum le déficit dopaminergique caractérisant la maladie de Parkinson. Elle est surtout efficace sur les troubles akinétiques et hypertoniques, et de manière moindre et plus tardive, sur le tremblement de repos (Dorosz, 2007; Olanow et al., 2009). Cependant, la lévodopa est aussi transformée au niveau périphérique en dopamine par une enzyme décarboxylase (figure 31). Ceci réduit la biodisponibilité de la lévodopa au niveau cérébral et de plus, entraîne des effets secondaires comme une hypotension orthostatique, des nausées et des vomissements. En effet, la dopamine issue de la transformation périphérique de la lévodopa, agit sur les récepteurs dopaminergiques de l'area

postrema qui n'est pas délimitée par la barrière hématoencéphalique. C'est pourquoi la lévodopa est administrée avec un inhibiteur périphérique de la décarboxylase (IDC ; carbidopa ou benserazide), permettant alors d'éviter la transformation périphérique de la lévodopa en dopamine.

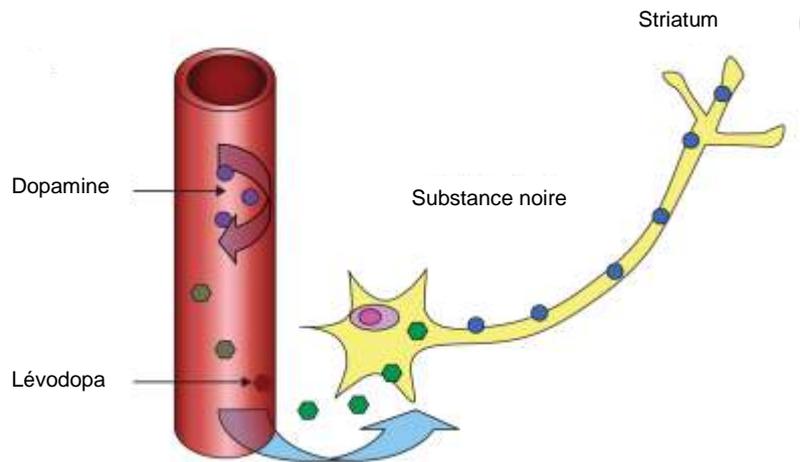


Figure 31: Transformation périphérique et centrale de la lévodopa en dopamine par la décarboxylase.

Cylindre rouge : vascularisation périphérique, **flèche bleue** : passage de la barrière hématoencéphalique, **en jaune** : neurone dopaminergique de la substance noire se projetant dans le striatum.

D'après (Ngwuluka et al., 2010).

Physiologiquement, la tyrosine est transformée dans les neurones dopaminergiques par la tyrosine-hydroxylase (enzyme limitante) en dopa (L-3,4-dihydroxyphénylalanine ; figure 32). Cette dernière est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase (DDC) aussi appelée L-amino-acide aromatique décarboxylase (AADC). La dopamine va également être catabolisée en acide homovanillique par deux réactions enzymatiques faisant intervenir une monoamine oxydase (MAO) et une catéchol-o-méthyltransférase (COMT). La dopamine constitue aussi le substrat de la synthèse de la noradrénaline sous l'action de l'enzyme dopamine β -hydroxylase (figure 32 ; Ngwuluka et al., 2010). La lévodopa, précurseur de la synthèse de la dopamine, demande donc une métabolisation en dopamine afin d'exercer son action thérapeutique. Cette métabolisation par des neurones dopaminergiques pouvant être « malades » peut accélérer le processus de vieillissement cellulaire et participer à une altération cellulaire plus rapide. De plus, afin que la lévodopa puisse exercer un effet

thérapeutique suffisant, la substance noire pars compacta doit contenir encore suffisamment de neurones dopaminergiques.

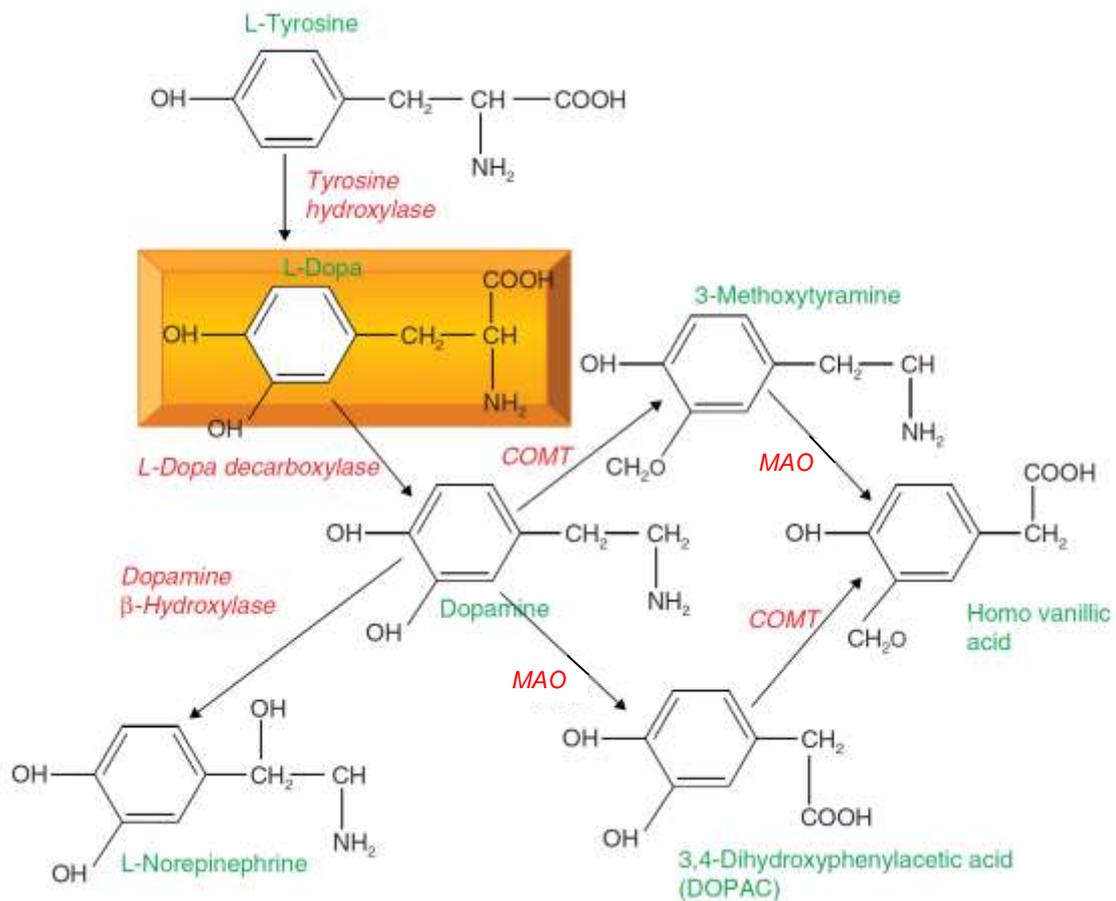


Figure 32: Place de la lévodopa dans la métabolisation de la dopamine.

COMT : catéchol-o-méthyltransférase, **L-dopa** : lévodopa, **MAO** : monoamine oxydase.

D'après (Ngwuluka et al., 2010).

b. Effets thérapeutiques et effets indésirables

L'instauration du traitement se fait en utilisant la dose la plus faible possible. Dès que le patient tolère bien ce dosage, il peut être augmenté lentement et progressivement par paliers en fonction de la réponse clinique du patient. L'effet optimal du traitement est généralement obtenu après plusieurs semaines. La dose thérapeutique optimale est variable selon chaque

patient et selon la progression de la maladie (Vidal, 2010). Pendant plusieurs années, un traitement à la lévodopa permet une absence totale ou quasi-totale des troubles moteurs. Cette phase est appelée « lune de miel ». Progressivement, la prise prolongée de la lévodopa va entraîner des complications motrices (80% des sujets après 10 ans ; Dorosz, 2007; HAS, 2007). Le patient peut présenter des fluctuations motrices (akinésie du réveil et akinésie de fin de dose) qui deviennent ensuite plus soudaines, plus intenses et imprévisibles donnant lieu aux phénomènes appelés « on » et « off ». Les phases « on » sont les périodes de la journée pendant lesquelles aucun signe moteur ne se manifeste, alors que les phases « off » sont les périodes de la journée pendant lesquelles les signes parkinsoniens apparaissent à nouveau. Le patient peut également présenter des blocages moteurs, comme un arrêt soudain de la marche, appelé « freezing ». Des dyskinésies peuvent apparaître et revêtir deux aspects : des dyskinésies de milieu de dose, habituellement choréiques, et des dyskinésies de début ou de fin de dose pouvant comporter une composante dystonique douloureuse. En effet, le patient parkinsonien peut également être touché par des dystonies douloureuses touchant préférentiellement les membres inférieurs et se limitant souvent aux orteils et aux pieds (HAS, 2007; Olanow et al., 2009). Lors de l'apparition de ces complications motrices, il est conseillé de fractionner les doses de lévodopa, d'utiliser une forme à libération prolongée, et d'éliminer toute autre cause potentielle d'aggravation des signes moteurs (neuroleptiques cachés ou atypiques sauf la clozapine, un dosage trop élevé d'inhibiteurs de la MAO-B et de la COMT, ou un surdosage d'agonistes dopaminergiques). Un réajustement perpétuel au fil des mois, des doses et des horaires de prises, en fonction de chaque patient est alors nécessaire afin de stabiliser au mieux les troubles moteurs (HAS, 2007).

c. Les systèmes d'administration de la lévodopa et les dyskinésies

Physiologiquement, les neurones dopaminergiques libèrent continuellement de la dopamine dans le striatum. Lorsque les troubles moteurs apparaissent, cette libération est de moins en moins continue et conduit à des changements dans la plasticité synaptique. Le traitement par lévodopa ne permet pas de restaurer une libération continue de dopamine. En effet, la forme à libération immédiate par voie orale de lévodopa nécessite des administrations répétées (demi-vie d'environ 60 à 90 minutes) entraînant des oscillations incontrôlées des taux de dopamine dans le striatum (Stocchi, 2009). Dans le stade initial de la maladie, un traitement dopaminergique permet notamment une down-regulation des transporteurs de la

dopamine augmentant le taux de dopamine synaptique et permettant de compenser le déficit en dopamine. Mais cette down-regulation de ces transporteurs contribuerait à une augmentation oscillatoire des taux de dopamine qui pourrait conduire à l'apparition des dyskinésies. Les mécanismes précis d'apparition de ces dyskinésies ne sont pas encore clairs et pourraient impliquer des variations d'expression génique de certaines molécules comme le facteur trophique Brain-derived neurotrophic factor (BDNF ; Damier, 2009). De plus, ces oscillations s'intensifient avec la progression de la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire. Ainsi, ceci conduit à une stimulation dite pulsatile (successivement forte et faible) des récepteurs dopaminergiques. Plusieurs travaux ont montré que cette stimulation pulsatile, aux causes physiopathologique et médicamenteuse, est impliquée dans l'apparition des dyskinésies (Stocchi, 2009). Ainsi, ces observations amènent à l'élaboration de stratégies thérapeutiques permettant une stimulation continue grâce à une libération prolongée et stable de médicaments dopaminergiques. Ainsi, d'autres formes galéniques de lévodopa et l'utilisation d'autres voies d'administration sont étudiées comme la voie transdermique ou des microsphères implantables au niveau cérébral (Ngwuluka et al., 2010).

Dans certains cas, lorsque les dyskinésies sont trop sévères malgré les aménagements thérapeutiques effectués, le patient peut recevoir une administration continue de lévodopa-carbidopa par une sonde entérale permanente (Duodopa[®]). Ce système d'administration de la lévodopa permet une libération continue et un taux plasmatique stable associé à une amélioration des complications motrices (HAS, 2007).

d. Exemple de médicaments à base de lévodopa

Association lévodopa et inhibiteur périphérique de la décarboxylase (IDC)

Par voie orale :

Lévodopa et bensérazide (Modopar[®]) à libération immédiate ou prolongée

Lévodopa et carbidopa (Sinemet[®]) à libération immédiate ou prolongée

Par sonde entérique :

Lévodopa et carbidopa (Duodopa[®] gel intestinal)

Association lévodopa, IDC et inhibiteur de la COMT (*cf les inhibiteurs de la COMT*)

Lévodopa, carbidopa et entacapone (Stalevo[®]) par voie orale

(www.thériaque.org; Dorosz, 2007)

La lévodopa est contre-indiquée dans les cas suivants (Vidal, 2010):

- hypersensibilité à la lévodopa ou à l'IDC
- psychoses graves, confusion mentale
- accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents
- glaucome à angle fermé
- traitement à base de réserpine

La lévodopa est contre-indiquée avec les médicaments suivants (Vidal, 2010):

- neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.
- réserpine (alcaloïdes totaux du rauwolfia) : inhibition des effets de la lévodopa.

3. Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques peuvent dériver ou non d'alcaloïdes de l'ergot de seigle (ou ergopeptines). L'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*) est un champignon du groupe des ascomycètes, parasite du seigle et d'autres céréales (par exemple, avoine, blé, millet). Ce champignon contient de nombreux alcaloïdes qui peuvent être à l'origine d'une intoxication humaine appelée ergotisme (Peraica et al., 1999; Lorenz et al., 2009).

Tous les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs dopaminergiques de type 2 (D2). Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques mais leur résorption digestive n'est pas influencée par l'alimentation contrairement à la lévodopa. Leur activité pharmacologique est indépendante du stock de neurones dopaminergiques fonctionnels puisqu'ils agissent directement sur les récepteurs post-synaptiques qui restent en partie préservés au cours de la maladie. Contrairement à la lévodopa, leur utilisation préserve donc les neurones dopaminergiques d'une augmentation de métabolisation cellulaire (Le Cavorzin, 1999, site de l'université de médecine de Rennes: <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm>). Il faut noter que tous ces agonistes dopaminergiques ont également une activité anti-prolactine (Dorosz, 2007).

a. Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle

Outre leur propriété agoniste dopaminergique, ces médicaments possèdent des propriétés alpha-adrénergiques ou sérotoninergiques responsables d'effets indésirables (Tableau 10).

	Bromocriptine Parlodel® Bromo-kin®	Lisuride Dopergine®	Pergolide Celance®
Propriétés pharmacologiques	Agoniste D2 Antagoniste D1 Alpha-adrénergique Agoniste sérotoninergique	Agoniste D2 Antagoniste partiel D1 Agoniste 5HT2	Agoniste D1, D2 et D3
Indications	En 1 ^{ère} intention en monothérapie ou en association avec la lévodopa En association en cours d'évolution de la maladie	En association précoce ou tardive à la lévodopa	En monothérapie ou en association à la lévodopa en cas d'échec des autres agonistes dopaminergiques
Effets indésirables (les plus fréquents)	<ul style="list-style-type: none"> - risque d'accès soudain de sommeil diurne - possibilité de comportement de jeu pathologique - troubles psychiques (hallucinations, confusion, excitation...) - troubles digestifs - hypotension orthostatique (plus rarement pour la bromocriptine et le lisuride) - tachycardie, vasodilatation, œdèmes des membres inférieurs, fibroses et valvulopathies cardiaques pour le pergolide 		
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - pour le traitement à long terme : signe de valvulopathie cardiaque - toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale - insuffisance coronaire. - troubles psychiques sévères (et/ou antécédents psychiatriques) - facteurs de risque vasculaire ou artériopathie périphérique - neuroleptiques antiémétiques et phénylpropanolamine 		<ul style="list-style-type: none"> - valvulopathie - Phénylpropanolamine - neuroleptiques antiémétiques - antécédents de fibroses
Associations déconseillées	<ul style="list-style-type: none"> - alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs - neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) - macrolides sauf spiramycine - sympathomimétiques alpha 		<ul style="list-style-type: none"> - alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs - macrolides sauf spiramycine - sympathomimétiques alpha - neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)

Tableau 10: Principales caractéristiques pharmacologiques et d'utilisation des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle dans la maladie de Parkinson.

Pour chaque rubrique les listes d'informations ne sont pas exhaustives.

D'après Le Cavorzin, 1999, site internet de l'université de médecine de Rennes : <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/parkinson.htm>; (Vidal, 2010).

b. Les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle

Les principales caractéristiques de ces médicaments sont présentées dans le tableau ci-après (tableau 11).

	Ropinirol Requip®	Piribédil Trivastal®	Pramipexole Sifrol®	Apomorphine Apokinon®
Propriétés pharmacologiques	Agoniste D2 et D3	Agoniste des récepteurs dopaminergiques	Agoniste D2, D3 et D4	Agoniste D1, D2, D3
Indications	En 1 ^{ère} intention en monothérapie ou en association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie	En monothérapie (essentiellement dans les formes tremblantes) En association avec la lévodopa d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.	En monothérapie ou en association à la lévodopa au cours de l'évolution de la maladie	Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène on-off). (par injection)
Effets indésirables (les plus fréquents)	- hallucinations - somnolence - vertiges - nausées - œdèmes des membres inférieurs	- troubles digestifs mineurs - somnolence - possibilité de comportement de jeu pathologique -hypersexualité	- nausées - dyskinésies - hypotension - étourdissements - somnolence - insomnie - constipation - hallucinations - confusion - céphalées - fatigue	- somnolence - nausées, vomissements - hypotension orthostatique. - fatigue, pâleur, salivation, transpiration. - troubles psychiques - prurit aux points d'injection. - possibilité de nodules sous-cutanés inflammatoires - réactions allergiques anaphylactiques et bronchospasmes. - jeu pathologique et hypersexualité
Contre-indications	- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). - insuffisance hépatique.	- collapsus cardiovasculaire. - infarctus du myocarde à la phase aiguë. - neuroleptiques antiémétiques	Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.	Neuroleptiques antiémétiques
Associations déconseillées	- neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale	neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)	Médicaments antipsychotiques antagonistes dopaminergiques	Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine)

Tableau 11: Principales caractéristiques pharmacologiques et d'utilisation des agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle dans la maladie de Parkinson.

Pour chaque rubrique les listes d'informations ne sont pas exhaustives.

(Olanow et al., 2009; Vidal, 2010).

4. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B

La sélégiline et la rasagiline sont des inhibiteurs spécifiques de la monoamine oxydase de type B (MAO-B), enzyme impliquée dans le catabolisme de la dopamine dans les neurones dopaminergiques. Son inhibition permet d'augmenter le taux de dopamine libérée dans la fente synaptique et contribue ainsi à pallier le déficit de dopamine dans le striatum (Olanow et al., 2009). L'inhibition de la MAO-B par ces inhibiteurs est irréversible et permet donc une action prolongée. L'effet disparaît quand des quantités suffisantes de MAO-B ont été à nouveau synthétisées (Dorosz, 2007).

Ces médicaments peuvent être prescrits dans le traitement de la maladie de Parkinson ou des syndromes parkinsoniens. Ils peuvent être utilisés en monothérapie dans la maladie de Parkinson débutante pour retarder le recours à la lévodopa. Ils peuvent aussi être utilisés en association avec celle-ci, notamment lors de l'apparition de complications motrices afin de renforcer son action tout en diminuant les doses de lévodopa (Dorosz, 2007; Vidal, 2010).

Ces IMAO-B sont contre-indiqués dans les situations suivantes (Vidal, 2010):

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Les associations contre-indiquées sont (www.thériaque.org; Vidal, 2010):

- autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) : médicaments et produits à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis
- les triptans : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire
- la péthidine, le tramadol : manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voir coma.

Les spécialités sont (Dorosz, 2007):

Sélégiline : Déprényl[®], Otrasel[®]

Rasagiline : Azilect[®]

5. Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase

Au niveau périphérique, lorsque la transformation de la lévodopa en dopamine est inhibée par la prise d'un inhibiteur de la décarboxylase, la COMT devient la principale voie métabolique périphérique catalysant la conversion de la lévodopa en 3-o-méthylidopa, un métabolite potentiellement nocif de la lévodopa, et qui de plus, réduit encore la biodisponibilité cérébrale de la lévodopa. L'entacapone est un inhibiteur réversible et spécifique de la COMT conçu pour être associé à la lévodopa et qui agit essentiellement en périphérie. L'entacapone ralentit la clairance sanguine de la lévodopa. La réponse clinique à chaque dose de lévodopa est donc renforcée et prolongée (Dorosz, 2007; Olanow et al., 2009).

L'entacapone est indiquée comme adjuvant aux traitements standards par lévodopa/bensérazide ou lévodopa/carbidopa chez des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec ces associations (Vidal, 2010).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'entacapone sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et se produisent le plus souvent en début de traitement. La réduction de la posologie de la lévodopa permet de diminuer la sévérité et la fréquence de ces effets. Les autres effets indésirables les plus fréquents sont des symptômes gastro-intestinaux, incluant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la constipation ou de la diarrhée. Les urines peuvent prendre une coloration brun-rouge sous l'effet de l'entacapone, mais ce phénomène est bénin. On peut aussi observer des insomnies, des hallucinations, une confusion et des cauchemars (Vidal, 2010).

Les contre-indications à l'utilisation de l'entacapone sont (Vidal, 2010):

- une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- une insuffisance hépatique.
- un phéochromocytome.
- l'utilisation concomitante de l'entacapone et des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranlycypromine.
- l'utilisation concomitante de l'entacapone et d'une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif (l'entacapone peut être utilisée avec la sélégiline mais les doses quotidiennes de sélégiline ne doivent pas dépasser 10 mg)

- des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

Par ailleurs, il existe un autre ICOMT, la tolcapone (Tasmar[®]), retiré du marché puis à nouveau autorisé. Ce médicament est indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la COMT. En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, Tasmar[®] ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention. La prescription de ce médicament est réservée aux spécialistes en neurologie. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement (Vidal, 2010).

6. L'amantadine

L'amantadine (Mantadix[®]), qui est un composé antiviral, a également des propriétés pharmacologiques antiparkinsoniennes. Son mécanisme d'action n'est pas encore bien établi. Il est actuellement admis que l'amantadine augmente la libération de dopamine, bloque la recapture de la dopamine et stimule les récepteurs dopaminergiques. L'amantadine est aussi un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (Olanow et al., 2009). L'amantadine agit sur l'ensemble des fonctions motrices, même si l'akinésie et l'hypertonie sont principalement améliorées (Olanow et al., 2009; Vidal, 2010).

Dans la maladie de Parkinson, l'amantadine peut être utilisée comme traitement de première intention dans les formes débutantes et légères, et chez les malades qui ne tolèrent pas les doses optimales de lévodopa en raison d'effets indésirables. Chez ces malades, l'amantadine en traitement d'appoint peut permettre une meilleure maîtrise du syndrome parkinsonien (Olanow et al., 2009; Vidal, 2010).

Quelques effets secondaires, tous réversibles, peuvent amener à arrêter ce traitement. Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont des vertiges, des insomnies et une nervosité. Plus rarement, on peut observer chez les patients, une dépression, une anxiété, des

hallucinations, une confusion, des nausées, une anorexie, une sécheresse buccale, une constipation, une hypotension orthostatique et des céphalées (Vidal, 2010).

Les contre-indications d'utilisation de l'amantadine sont (Vidal, 2010):

- une hypersensibilité connue aux médicaments de la classe de l'adamantane ou à l'un des constituants.
- la grossesse en l'absence de données chez la femme enceinte.
- les neuroleptiques antiémétiques (les neuroleptiques antipsychotiques, sauf la clozapine, sont déconseillés)

B. Prise en charge chirurgicale des troubles moteurs

La capacité des interventions chirurgicales à permettre une amélioration de la qualité de vie des patients parkinsoniens souffrant de troubles moteurs ne répondant plus aux thérapeutiques pharmacologiques, a été une avancée importante. Historiquement, ce sont des interventions chirurgicales cérébrales ablatives ou lésionnelles qui ont tout d'abord été effectuées sur les patients parkinsoniens. Par exemple, des lésions de l'anse lenticulaire et du globus pallidus interne amélioraient les troubles moteurs, et ainsi dans les années 1940, la pallidectomie devint une pratique courante. Cependant le risque d'endommager des structures adjacentes était grand, et les lésions bilatérales étaient associées à un risque de dysphagie, de dysarthrie et d'altération cognitive. Dans les années 1950, la section accidentelle de l'artère choroïde antérieure, provoquant un infarctus du thalamus, améliora le tremblement de repos. De par l'amélioration des signes moteurs et la diminution du risque d'effets indésirables, la thalamotomie fut préférentiellement choisie à la pallidectomie pour traiter le tremblement de repos. Toutefois, les interventions chirurgicales ont été largement abandonnées avec l'arrivée de la lévodopa dans la fin des années 1960. Ce sont dans les années 1990, que les procédures chirurgicales dans le traitement de la maladie de Parkinson ont regagné de l'intérêt. Plusieurs facteurs y ont participé : (i) les limites de la lévodopa thérapie, (ii) les avancées dans la capacité à réaliser en toute sécurité des actes de chirurgie stéréotaxique, (iii) les avancées dans

les techniques de neuroimagerie et d'utilisation de microélectrodes permettant un ciblage précis d'une structure cérébrale, (iv) des avancées dans la compréhension de l'organisation des ganglions de la base, (v) le développement de la stimulation cérébrale profonde (SCP) évitant les actes lésionnels (Olanow et al., 2009).

Aujourd'hui les interventions chirurgicales ablatives ou lésionnelles de structures cérébrales comme le thalamus, le pallidum ou le noyau sous-thalamique, sont devenues très rares et font place à la stimulation cérébrale profonde (Olanow et al., 2009). La première utilisation de l'électricité dans le traitement de la « paralysie agitante » qui remonte aux années 1850, a été réalisée par un médecin français, Guillaume Duchenne (1806-1875). Par la suite, les effets de cette technique furent controversés. La stimulation cérébrale profonde fut plus largement développée à partir de 1987, à Grenoble, par Alim-Louis Benabid.

Cette stimulation électrique à haute fréquence nécessite une implantation d'électrodes par chirurgie stéréotaxique au niveau de la structure cérébrale ciblée. Ces électrodes sont reliées à un stimulateur implanté en sous-cutanée (figure 33 ; Benabid et al., 2009). Différentes structures peuvent être ciblées bien que le noyau sous-thalamique soit la cible la plus fréquente. Tout d'abord, le noyau ventral intermédiaire du thalamus a été choisi comme cible de procédures ablatives puis de SCP de par l'amélioration du tremblement de repos obtenue. Cependant, cette structure est actuellement rarement ciblée car des effets bénéfiques plus importants peuvent être obtenus en ciblant d'autres structures cérébrales. La SCP du noyau pédonculo-pontin est actuellement en cours d'investigation et pourrait améliorer la locomotion des patients parkinsoniens. Le globus pallidus interne (GPi) et le noyau sous-thalamique sont des structures hyperactivées dans la maladie de Parkinson. Des lésions de ces structures ou une SCP permettent une amélioration des troubles moteurs dans les modèles animaux (Olanow et al., 2009). L'application de la SCP chez le patient parkinsonien permet une amélioration temporaire de l'ensemble des troubles moteurs et notamment des complications motrices de la lévodopa thérapie telles que les dykinésies (Benabid et al., 2009). Cependant, les signes axiaux comme le freezing, les chutes et la dysarthrie ne seront pas améliorés (HAS, 2007). De plus, l'amélioration des troubles moteurs par la SCP permet de réduire la posologie du traitement dopaminergique avec ainsi une réduction des effets indésirables et des complications lévodopa induites (Benabid et al., 2009).

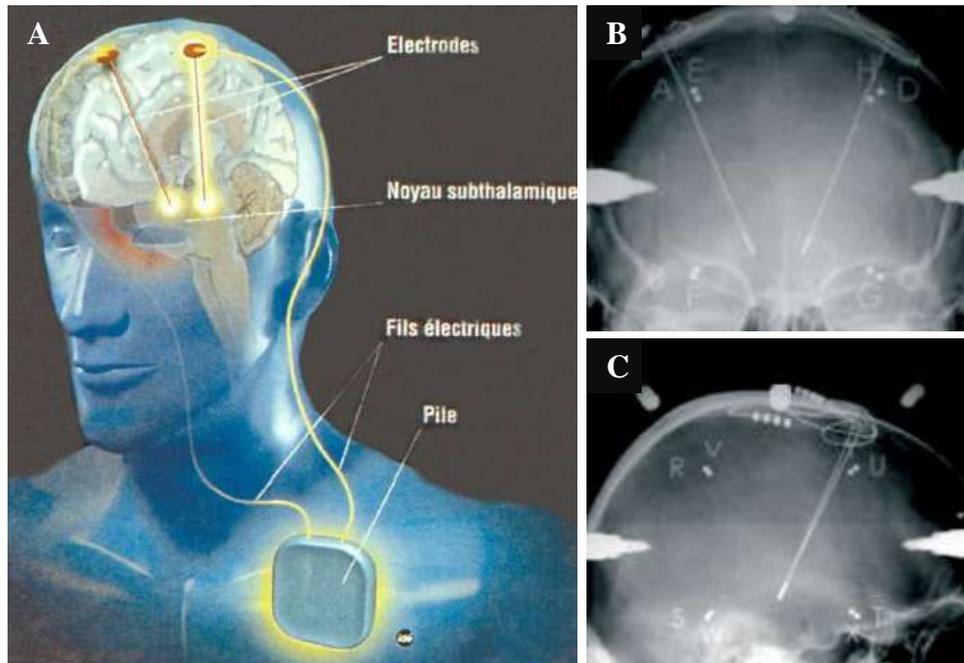


Figure 33: Schéma et radiographies d'implantation d'électrodes de stimulation cérébrale profonde dans le noyau sous-thalamique.

A : schéma d'implantation cérébrale des électrodes et d'implantation sous-cutanée du générateur.

Source : Université technologique de Compiègne, <http://www.utc.fr>

B et C : Images post-opératoires d'électrodes implantées. (Benabid et al., 2009).

Une vingtaine d'années après son introduction en clinique, le mécanisme d'action de la SCP n'est pas encore clairement établi. Plusieurs mécanismes sont probablement impliqués: (i) une inhibition de libération ou de production de neuromédiateurs, (ii) un blocage de la dépolarisation entraînant une augmentation du seuil du potentiel d'action rendant les neuromédiateurs inhibiteurs moins efficaces, (iii) un encombrement des messages neuronaux transmis et une désynchronisation des transmissions oscillatoires anormales (Benabid et al., 2009).

La SCP comporte des risques et peut être à l'origine d'effets indésirables. Tout d'abord, on retrouve les risques liés à l'acte chirurgical tels qu'hémorragie et infections. Par ailleurs, certains problèmes peuvent être occasionnés par les appareils implantés (érosion de la

peau dans la zone d'implantation du générateur, problèmes de batteries...). D'autre part, la stimulation en elle-même peut engendrer des effets indésirables généralement réversibles et qui peuvent être atténués ou éliminés par un ajustement du programme de stimulations cérébrales. Les effets indésirables les plus fréquents sont une dysarthrie, une hypophonie et une prise de poids, et de manière moins fréquente on observe des troubles de l'humeur, des dysphagies, des contractions motrices, des paresthésies, des flashes visuels, des nausées, des vertiges ou encore des sueurs (Benabid et al., 2009; Olanow et al., 2009).

La SCP ne peut s'appliquer qu'à un nombre restreint de patients en raison des risques opératoires et des complications potentielles. En France, selon la Haute Autorité de Santé (2007), les conditions sont les suivantes :

- un important tremblement de repos qui ne peut être contrôlé et qui représente l'essentiel de la symptomatologie
- des fluctuations motrices majeures avec des blocages prolongés et des dyskinésies sévères
- une maladie de Parkinson évoluant depuis 5 ans
- une absence de détérioration cognitive et/ou de troubles psychiatriques non contrôlés
- la persistance d'une bonne sensibilité à la lévodopa (tremblement de repos excepté)
- un âge inférieur à 75 ans, et de préférence inférieur à 70 ans
- une absence de contre-indication à la chirurgie et à l'anesthésie générale
- une absence de contre-indication révélée par l'IRM cérébrale (séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, malformations vasculaires, atrophie cérébrale majeure)

C. Les stratégies thérapeutiques de la prise en charge des troubles moteurs selon les stades d'évolution de la maladie

En France, la Haute Autorité de Santé a émis des recommandations quant à l'utilisation des traitements pharmacologiques dans la maladie de Parkinson (HAS, 2007).

1. Traitement de la phase initiale de la maladie de Parkinson idiopathique

Le choix thérapeutique est principalement guidé par l'âge de début de la maladie et par la gêne fonctionnelle. Le début du traitement par lévodopa est retardé au maximum afin d'éviter une apparition précoce des complications motrices.

En l'absence de gêne motrice, les traitements médicamenteux symptomatiques des signes moteurs ne sont pas indispensables. D'autres traitements peuvent cependant s'avérer nécessaires afin de traiter des troubles non-moteurs (antalgiques, anxiolytiques, antidépresseurs, anti-hypotenseurs).

Lorsque la gêne motrice est minime, et selon le symptôme prédominant et l'âge du patient, les agonistes dopaminergiques, les IMAO-B, les anticholinergiques et l'amantadine peuvent être utilisés.

Lorsqu'il existe un retentissement fonctionnel moteur, l'âge du patient conditionne le traitement :

Chez le sujet jeune, les agonistes dopaminergiques seront privilégiés le plus longtemps possible. La lévodopa thérapie se justifie en cas d'intolérance ou de réponse thérapeutique insuffisante.

Chez le sujet âgé, la lévodopa peut être utilisée en première intention. L'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

2. Traitement de la phase évoluée de la maladie de Parkinson idiopathique

Cette phase évoluée correspond à l'apparition des complications motrices liées à la lévodopa thérapie et à la progression de la maladie. Le patient présente alors des fluctuations motrices, des dyskinésies, des phases « on »/ « off ».

Le traitement des complications motrices doit dans un premier temps correspondre à l'ajustement des doses de lévodopa et des horaires de prise en fonction de chaque patient au fil des mois. Ces réajustements doivent aussi tenir compte des signes non-moteurs, notamment des fluctuations thymiques, des troubles du comportement liés au traitement, de la fatigue, et des troubles sensoriels et douloureux. Il est également important de pouvoir s'assurer de la bonne observance du traitement, qui dans le cas contraire, peut jouer un rôle dans un échec potentiel de la stabilisation de complications motrices. Il est aussi nécessaire de mettre en évidence des traitements susceptibles d'aggraver les complications motrices et d'en rechercher si possible des alternatives : les neuroleptiques cachés et atypiques (sauf la clozapine) pour les périodes « off », et une médication excessive de lévodopa, d'IMAO-B, d'ICOMT, et d'agonistes dopaminergiques pour les dyskinésies. Il est ensuite important d'assurer au mieux une stimulation dopaminergique continue en fractionnant la dose quotidienne, en adaptant les horaires de prise, et/ou en changeant la forme galénique (libération prolongée par exemple).

Lorsque ces mesures d'ajustement thérapeutique ne sont plus efficaces, d'autres médicaments pourront alors être associés au traitement à base de lévodopa, lorsque ceux-ci n'ont pas déjà été prescrits dans les phases précédentes :

- Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle ou non. Ceux dérivés de l'ergot de seigle nécessitent une surveillance cardiaque annuelle par échographie (risque de valvulopathies). Le pergolide est prescrit uniquement en cas d'échec des autres agonistes dopaminergiques. L'association de la lévodopa à un agoniste dopaminergique permet de raccourcir la durée des phases « off ». De plus, la substitution d'un agoniste dopaminergique par un autre permet si besoin de modifier la posologie de la lévodopa.
- L'apomorphine, en injection sous-cutanée, permet d'interrompre rapidement un blocage moteur
- L'entacapone (ICOMT) qui permet d'augmenter la durée des phases « on » et de réduire les doses de lévodopa

- Les IMAO-B
- Les anticholinergiques, uniquement chez les patients sans détérioration cognitive
- L'amantadine
- En cas de fluctuations et de dyskinésies sévères, et en l'absence d'indication de stimulation cérébrale profonde, un traitement par apomorphine administré à la pompe en perfusion sous-cutanée continue et un traitement par lévodopa/carbidopa en administration continue par sonde entérale, permettent une amélioration de ces complications motrices.

Lorsque les complications motrices sévères ne peuvent plus être améliorées et lorsque cela est possible (indications, contre-indications), une stimulation cérébrale profonde peut être proposée.

D. Prise en charge des troubles non-moteurs

Tout d'abord, outre les troubles non moteurs liés à la maladie, les traitements pharmacologiques dopaminergiques des troubles moteurs peuvent aggraver certains des troubles non-moteurs (tableau 12).

<p>Troubles du système nerveux autonome Hypotension orthostatique</p> <p>Fibroses Cardiaque Rétropéritonéale Pleuropulmonaire</p> <p>Troubles du comportement et neuropsychiatriques Hallucinations Comportements impulsifs Syndrome de persévération avec stéréotypies verbales et gestuelles</p> <p>Troubles du sommeil Endormissement diurne</p> <p>Troubles gastro-intestinaux Nausées, vomissements</p>

Tableau 12: signes non-moteurs pouvant être exacerbés par les traitements dopaminergiques.

D'après (Chaudhuri et Schapira, 2009).

Les prises en charge des troubles non moteurs sont extraites du guide des affections de longue durée – syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles – établi par la Haute Autorité de Santé, en avril 2007.

1. Les troubles liés à la dysautonomie

a. L'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique chez le patient parkinsonien âgé peut être due à une déshydratation. Dans ce cas, des mesures simples commençant par une hydratation régulière est mise en place. Le patient peut également apprendre à se lever de la position couchée sans se pencher avant. Des bas de contention peuvent également être proposés.

En cas d'hypotension orthostatique symptomatique, la fludrocortisone (utilisation hors AMM réservé à l'usage hospitalier) ou des sympathomimétiques comme la midodrine peuvent être administrés.

b. Les troubles urinaires

Les troubles urinaires de type pollakiurie et urgences mictionnelles avec des fuites impérieuses sont fréquents et invalidants. Dans un premier temps, il est nécessaire d'évaluer l'implication d'autres affections responsables (problèmes prostatiques et trouble de la statique périnéale), puis faire un bilan urodynamique en particulier chez les femmes. La rééducation périnéale, les anticholinergiques ou les alphabloquants (utilisation hors AMM) peuvent être instaurés. Il est également important de prévenir les infections urinaires par une bonne hydratation.

c. Les troubles sexuels

Chez l'homme, les troubles érectiles peuvent être traités par les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 ou par injection intracaverneuse (alprostadil).

d. Les troubles digestifs

- En cas de nausées : traitement par la dompéridone et adaptation thérapeutique.
- En cas de dysphagie : dans un premier temps, équilibrer au mieux le traitement antiparkinsonien, puis adapter la consistance et la nature de l'alimentation.
Pour les troubles importants de la déglutition avec risque de pneumopathie d'inhalation: recourir à une alimentation entérale.
- En cas de constipation : mesures hygiéno-diététique, avec aliments riches en fibres, hydratation suffisante, exercices physiques, lubrification anorectale. Si possible, arrêt des anticholinergiques, au besoin recours à des émoullients et, si nécessaire, ponctuellement, à des laxatifs les moins irritants pour la muqueuse colique ; pratiquer des lavements en cas de constipation opiniâtre pour éviter les situations à risque de subocclusion, d'iléus paralytique, et de fécalome.
- En cas de stase salivaire : adaptation des doses des traitements antiparkinsoniens, traitements symptomatiques (anticholinergique local en spray, voire infiltrations de toxine botulique dans les glandes salivaires (utilisation hors AMM)).

2. Les troubles thymiques et cognitifs

a. La dépression

Elle nécessite une prise en charge spécialisée pour apprécier sa part de réaction secondaire au stress chronique généré par la maladie, sa gravité et son impact sur la qualité de vie. Selon son intensité, elle peut être améliorée par :

- une adaptation du traitement dopaminergique

- un traitement spécifique classique, en soulignant la difficulté du choix d'un éventuel antidépresseur
- une aide psychologique et/ou une psychothérapie complémentaire.

b. L'anxiété ou les attaques de panique

Elles surviennent souvent en parallèle des phases « off », et sont liées à la maladie (dénervation dopaminergique limbique). Le traitement consiste en une optimisation du traitement antiparkinsonien, à l'utilisation d'anxiolytiques et à un soutien psychologique.

c. Les troubles comportementaux

Ils sont souvent induits par le traitement dopaminergique et doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire. Ils semblent plus fréquents avec les agonistes dopaminergiques qu'avec la lévodopa. Ils se voient plus souvent chez le patient jeune, auquel on prescrit facilement des doses d'agonistes plus importantes, mais ne sont pas obligatoirement liés à une forte dose prescrite. Ils se traduisent par des troubles de type compulsif et addictif : jeu pathologique, achats compulsifs, hypersexualité, comportements répétitifs sans but.

Le traitement consiste en une diminution des doses ou au changement de type d'agoniste dopaminergique en cause (choisir une molécule à demi-vie plus longue pour obtenir une moindre pulsativité). En cas d'arrêt nécessaire de tous les agonistes, il est important d'optimiser la lévodopa donnée en substitution. En l'absence de résultat positif de toutes ces mesures, une prescription complémentaire de clozapine peut être réalisée (utilisation hors AMM).

d. Les hallucinations et le délire

Ils sont favorisés par tous les traitements antiparkinsoniens. Le traitement consiste en un arrêt de tout traitement anticholinergique et de l'amantadine, en une diminution des doses

de médicaments dopaminergiques (privilégier la lévodopa thérapie par rapport aux agonistes). Si nécessaire, le patient peut recevoir un traitement par clozapine (utilisation hors AMM) et par rivastigmine (efficacité sur les hallucinations montrée dans la démence associée à la maladie de Parkinson idiopathique).

e. L'altération des fonctions intellectuelles

Le traitement consiste en un arrêt des anticholinergiques, puis en une administration de rivastigmine (seul anticholinestérasique ayant l'AMM pour la démence associée à la maladie de Parkinson idiopathique).

3. Les troubles du sommeil

- En cas d'insomnie isolée, ou, éventuellement, avec une hyperactivité nocturne et avec la présence de troubles du comportement liés au traitement dopaminergique : supprimer la dose d'agonistes dopaminergiques du soir. Si nécessaire, diminuer les doses quotidiennes d'agonistes.
- En cas de fragmentation du sommeil (plainte fréquente, due aux troubles urinaires, aux difficultés de mobilisation dans le lit, au syndrome des jambes sans repos, aux crampes ou aux blocages moteurs nocturnes et aux apnées du sommeil) fréquemment associée à la présence d'hallucinations et d'épisodes de rêve intense, les traitements envisagés sont: une prise en charge des troubles urinaires, une instauration d'un traitement dopaminergique nocturne (lévodopa sous forme retard ou dispersible, ou agonistes dopaminergiques en milieu de nuit). En derniers recours : des hypnotiques autres que des benzodiazépines de préférence.
- En cas d'insomnie d'endormissement : éviter les prises vespérales de sélégiline (métabolisée en amphétamine), corriger les troubles anxieux, prescrire des hypnotiques.
- En cas d'apnées du sommeil : bilan polysomnographique puis prise en charge selon les résultats.
- En cas d'hallucinations nocturnes : le plus souvent visuelles, souvent iatrogènes, adapter la thérapeutique, et, si échec, utilisation de la clozapine (utilisation hors AMM).

- En cas de troubles du sommeil paradoxal, traitement par de faibles doses, le soir, de clonazépam.
- En cas de somnolence diurne parfois induite par certains agonistes dopaminergiques : réduire ou changer les agonistes dopaminergiques, favoriser le maintien d'activités régulières notamment physiques et maintenir le lien social. Si besoin, utiliser les effets amphétaminiques de la sélégiline. Traiter une éventuelle insomnie nocturne.

4. Les douleurs

Elles sont fréquentes et accompagnent tous les stades de la maladie, même précoces. Elles sont parfois secondaires à des problèmes articulaires ou périarticulaires, ou liées aux fluctuations motrices (dystonies douloureuses) ou sensibles. Elles sont améliorées par l'optimisation du traitement antiparkinsonien et la prescription de traitements antalgiques, anti-inflammatoires et myorelaxants. Les dystonies des orteils peuvent être traitées par injection de toxine botulique.

E. Rééducation du patient et maintien de l'activité physique

Les informations suivantes sont extraites du guide des affections de longue durée – syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles – établi par la Haute Autorité de Santé, en avril 2007.

Le type et le moment de la rééducation sont difficiles à définir. Ils sont liés au projet thérapeutique dans son ensemble, en fonction du stade évolutif. Ce projet thérapeutique est défini par les différents acteurs médicaux et para-médicaux de la prise en charge, en coopération avec le patient et son entourage. Les indications sont variées dans leur nature. Certaines sont d'ordre préventif : maintien et entretien des fonctions motrices et respiratoires, prévention des chutes et apprentissage du « savoir tomber, savoir se relever » afin de favoriser le maintien au domicile. D'autres sont plus spécifiques selon la gêne fonctionnelle (micrographie, dysphonie, déambulation, posture). D'autres, encore, sont plutôt palliatives et globales : prévention et traitement des limitations articulaires, des complications de décubitus.

La prise en charge individuelle (ou collective) commence par un bilan nécessaire à l'élaboration du projet thérapeutique. Les modalités de la rééducation sont adaptées aux aléas et aux fluctuations de la maladie. Le livret d'aide à la réalisation de la rééducation orthophonique donne une information sur les troubles de la voix, des encouragements à poursuivre les exercices à domicile ainsi que des trucs et astuces. Dans tous les cas, les conseils, les recommandations au patient et à l'entourage constituent une occasion de motivation et de sollicitation indispensables. La prise en charge des troubles de l'écriture et des troubles de la déglutition peut être faite par différents professionnels. Pour la kinésithérapie comme pour l'orthophonie, chez les patients autonomes, les données de la littérature privilégient des périodes de traitement relativement intensives effectuées sur un temps limité. La poursuite des exercices à domicile, comme la prise en charge en groupe éventuellement organisée par les associations est un élément fort d'optimisation et de maintien des acquis (importance de l'éducation thérapeutique, importance d'une collaboration active entre les patients, les familles, les associations et les médecins, le personnel soignant,

les assistants sociaux). La rééducation a aussi sa place pour les autres symptômes qui compliquent l'évolution de la maladie : troubles vésico-sphinctériens, douleurs, en particulier dans les formes rhumatismales de l'affection, et troubles dysautonomiques, notamment l'hypotension orthostatique. La rééducation est poursuivie après la neurochirurgie éventuelle. Le projet de rééducation doit s'intégrer dans le projet thérapeutique global mené par un réseau de compétences, afin de maintenir une qualité de vie et une sécurité à domicile.

1. La kinésithérapie

Au premier stade de la maladie, elle permet de maintenir les activités et/ou inciter aux exercices physiques réguliers afin de développer les capacités de respiration, de mobilité, de coordination motrice et de maintien postural.

A un stade plus avancé, elle permet de pallier l'atteinte de la motricité automatique et de solliciter la motricité volontaire: apprentissage d'astuces en séance d'éducation thérapeutique, préparation mentale, concentration sur la tâche, décomposition des gestes complexes en séquences.

A l'arrivée des fluctuations, elle permet d'adapter le travail à l'état moteur du patient que ce soit pour des phases « on » ou « off ». En phase « on », elle s'attache aux nouvelles difficultés apparues dans la vie courante. En phase « off », toute la mobilité nécessite un effort de volonté considérable pour le patient : gestion des inconforts et des insécurités rencontrés au quotidien par un apprentissage de l'aide aux transferts, des manœuvres de retournement dans le lit, du contrôle des chutes ; et mise en évidence des possibilités résiduelles d'autonomie.

Au stade des troubles de la marche et de l'instabilité posturale, les techniques utilisées varient en fonction du symptôme. La plupart ne sont pas spécifiques de la maladie de Parkinson idiopathique, comme la rééducation de la posture et de l'équilibre, et le traitement des douleurs d'origine ostéo-articulaire.

Au stade de la perte d'autonomie, elle permet un maintien le plus longtemps possible de la station debout et de la marche, au besoin avec une aide : manœuvres de nursing et de

prévention des complications de décubitus (ankyloses et attitudes vicieuses en flexion, encombrement bronchique, escarres, fausses routes, œdèmes des membres inférieurs).

2. L'ergothérapie

Elle intervient sur l'environnement du patient et les activités de la vie quotidienne. Elle permet la réalisation d'un bilan, la formulation de propositions et l'aide à la réalisation (démarches sociales) pour une amélioration du milieu de vie (aménagement des pièces de l'habitation, accessibilité, véhicule automobile, moyens de déplacement).

3. L'orthophonie

Les troubles de la parole sont fréquents, parfois précoces. Ils sont un des éléments majeurs de la marginalisation sociale du patient. Ils revêtent différents aspects (hypophonie, altération du timbre, dysprosodie, troubles de débit) et sont aggravés lors des fluctuations motrices, mais ils peuvent évoluer pour leur propre compte. Les principes de la prise en charge reposent sur la mise en jeu du contrôle volontaire pour pallier la défaillance du contrôle automatique du langage. Différentes techniques de rééducation ont été proposées, à la fois respiratoires et laryngées.

III-
LES AXES DE RECHERCHE
THERAPEUTIQUE

Les stratégies pharmacologiques et chirurgicales actuelles ont certes des effets bénéfiques dans l'amélioration de certains symptômes moteurs, mais peuvent être à l'origine de complications importantes. Les traitements symptomatiques devenant inefficaces notamment dans les formes avancées de la maladie, de nouvelles stratégies thérapeutiques se développent. Ces axes de recherche comprennent la stimulation électrique cérébrale, la thérapie cellulaire et la thérapie génique, la neuroprotection, et de nouveaux ciblage pharmacologiques. Ces recherches nécessitent le développement de modèles cellulaires et animaux afin de reproduire au mieux et selon les objectifs, certains critères physiopathologiques de la maladie de Parkinson.

A. Les modèles animaux et cellulaires pour l'étude de la maladie de Parkinson

1. Les modèles animaux

Afin d'étudier la maladie de Parkinson, différents modèles animaux ont été créés. Il existe des modèles neurotoxiques et génétiques.

a. Les modèles animaux neurotoxiques

Différents composés chimiques sont actuellement utilisés pour établir un modèle animal neurotoxique de la maladie de Parkinson. La 6-hydroxydopamine (6-OHDA) et la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) sont les plus courants, mais la roténone, le paraquat et le Maneb sont également utilisés et en voie de développement.

(i) Les modèles animaux induits par la 6-hydroxydopamine

La 6-hydroxydopamine (6-OHDA), analogue hydroxylé de la dopamine, est l'une des neurotoxines les plus utilisées pour générer des modèles d'étude de la maladie de Parkinson *in vivo*. Cette neurotoxine est utilisée chez le rat, la souris et le primate non-humain. En 1968, Ungerstedt a montré que l'injection de 6-OHDA dans la substance noire pars compacta (SNc) de rats entraîne une dégénérescence antérograde du système dopaminergique nigrostrié, générant ainsi le premier modèle animal de la maladie de Parkinson (Blandini et al., 2010). La 6-OHDA est une toxine spécifique des neurones catécholaminergiques puisqu'elle est préférentiellement captée par les transporteurs dopaminergiques et noradrénergiques. La 6-OHDA est produite en faible quantité dans les neurones dopaminergiques dans les conditions physiologiques (Betarbet et al., 2000). L'injection de cette drogue dans le cerveau va entraîner la mort des neurones dopaminergiques de la zone ciblée de manière relativement spécifique.

Au niveau cellulaire, la 6-OHDA s'accumule dans le cytosol et subit une rapide auto-oxydation engendrant un taux élevé de radicaux libres. De plus, la 6-OHDA va entraîner l'inhibition du complexe I mitochondrial. L'association de ces deux mécanismes provoque la mort du neurone dopaminergique par apoptose. Par ailleurs, suite à l'injection de la 6-OHDA, on constate une augmentation de la réponse inflammatoire (comme observée dans d'autres modèles toxiques) avec une activation de la microglie dans la voie nigrostriée (Blandini et al., 2010).

Ne pouvant pas passer la barrière hémato-encéphalique, la 6-OHDA est administrée par injection stéréotaxique intracérébrale. Les zones les plus souvent ciblées sont la substance noire, le faisceau médian du télencéphale (FMT) et le striatum (Javoy et al., 1976). Douze heures après l'injection de la 6-OHDA, les neurones de la SNc commencent à dégénérer, et la diminution du taux de dopamine dans le striatum est observée 2 à 3 jours après l'injection (Biskup et al., 2008). Au milieu des années 1990, une autre procédure s'est développée, consistant en une injection dans le striatum. Les terminaisons des neurones dopaminergiques sont alors les premières touchées, suivies, par les corps cellulaires selon un transport rétrograde de la toxine le long de l'axone des neurones. Ces modèles représentent souvent un stade avancé de la maladie de Parkinson avec un taux de mort des neurones de la substance noire élevé (environ 98%) mais l'importance de la lésion peut varier selon la quantité de 6-OHDA injectée et l'espèce animale utilisée (Betarbet et al., 2000).

L'injection est fréquemment unilatérale, l'hémisphère controlatéral servant de contrôle. Cette procédure est caractérisée par des troubles moteurs asymétriques qui peuvent être corrélés avec l'importance de la lésion. Le principal intérêt de ce modèle est de tester des molécules antiparkinsoniennes (Jiang et al., 1983) ou le bénéfice de nouvelles thérapies telles que la transplantation ou la thérapie génique (Bjorklund et al., 2003). Cependant des phénomènes de compensations par le côté intact peuvent exister. L'injection bilatérale est habituellement évitée en raison d'un taux de mortalité animale élevé et de la nécessité de soins post-chirurgicaux intensifs (Blandini et al., 2008).

Ces modèles de lésions à la 6-OHDA ont permis le développement de traitements actuels comme la lévodopa thérapie, l'étude de l'effet de greffes de neurones embryonnaires, ou encore l'étude d'effets secondaires de la lévodopa thérapie comme les dyskinésies. Ce modèle à la 6-OHDA présente l'avantage de reproduire rapidement une mort neuronale et les troubles moteurs associés, limitant ainsi la durée d'expérimentation et donc le coût. De plus, les lésions obtenues à la 6-OHDA sont assez reproductibles, par rapport à des modèles toxiques plus récents. Cependant, ce modèle présente des inconvénients. En effet, la mort neuronale est rapide et brutale, ce qui ne reproduit donc pas le caractère progressif de la neurodégénérescence de la maladie. De plus, les neurones dopaminergiques en dégradation ne présentent pas de corps de Lewy. Aussi, l'injection de la 6-OHDA dans la substance noire, dans le FMT ou dans le striatum n'entraîne pas d'atteinte des autres structures cérébrales impliquées dans la maladie, comme le locus coeruleus ou les bulbes olfactifs par exemple (Betarbet et al., 2000; Blandini et al., 2008).

(ii) Les modèles animaux induits par la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

La 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), est un produit dérivé de la synthèse chimique de la mépéridine qui a un puissant effet similaire à celui de l'héroïne (Vila et Przedborski, 2003). Il a été retrouvé comme contaminant dans une héroïne de synthèse après que de jeunes toxicomanes développent une maladie de Parkinson irréversible (cf les facteurs environnementaux; Langston et al., 1999). Depuis cet événement, le MPTP est fréquemment utilisé comme modèle de la maladie de Parkinson.

Après son administration systémique, le MPTP va passer la barrière hématoencéphalique et va être métabolisé en 1-méthyl-4-phényl-2,3-dihydropyridinium (MPDP⁺) par la monoamine oxydase B (MAO-B) dans les cellules gliales (astrocytes). Une oxydation probablement spontanée engendre le 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺) qui est le composé toxique. Le MPP⁺ qui a une forte affinité pour le transporteur de la dopamine (DAT) est alors capté dans les neurones dopaminergiques. Le MPP⁺ est concentré activement dans la mitochondrie et va inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il en résulte une augmentation de la production de radicaux libres qui entraîne un stress oxydatif conséquent et l'activation des voies de mort cellulaire (figure 34 ; Vila et Przedborski, 2003).

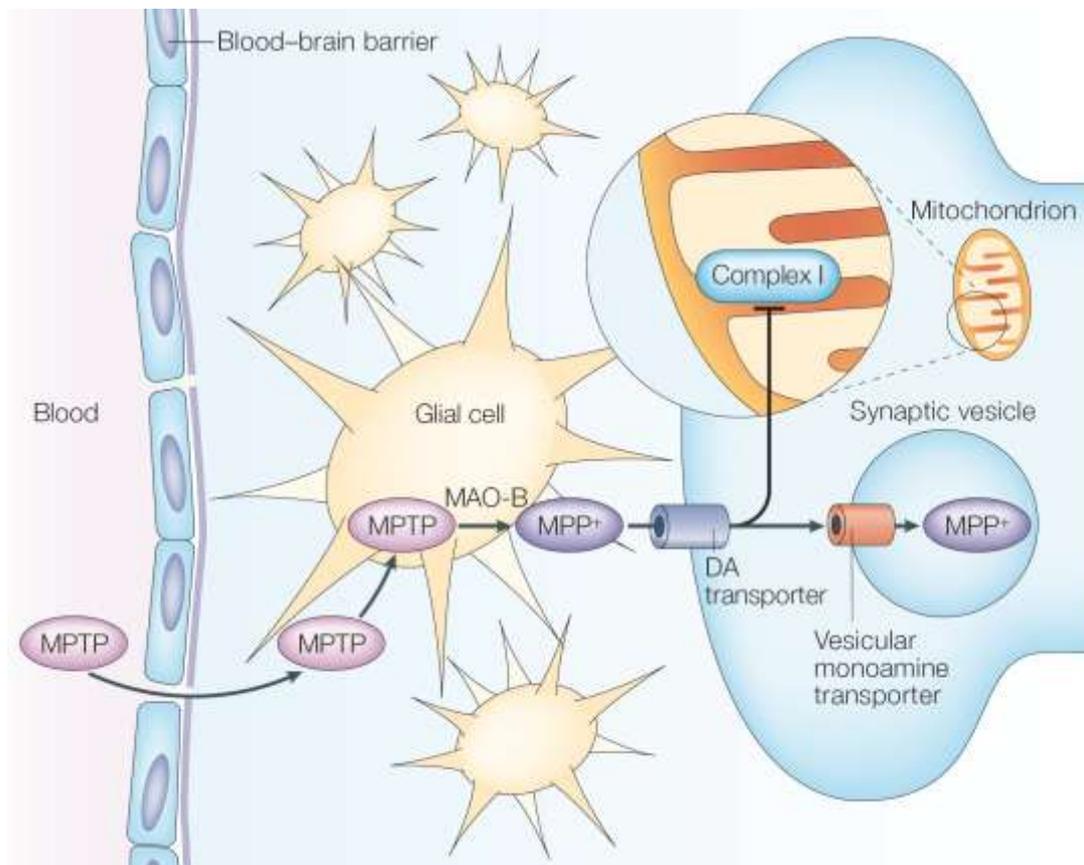


Figure 34: Métabolisation cellulaire du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP⁺), composé toxique, inhibant le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale au sein des neurones dopaminergiques.

DA : dopamine, MAO-B : monoamine oxydase B. D'après (Vila et Przedborski, 2003).

Alors que le rat lésé à la 6-OHDA a été largement étudié, le MPTP a été peu utilisé chez le rat. En effet, le rat présente une résistance au MPTP qui se manifeste par une absence de perte de neurones dopaminergiques. Cette résistance serait probablement due au fort taux de MAO-B présent dans la barrière hémato-encéphalique des rats.

Le MPTP a été utilisé pour développer des modèles de la maladie de Parkinson chez le singe ou chez les souris dans le but de tester des traitements pharmacologiques symptomatiques (Blandini et al., 2008; Ding et al., 2008). Ces modèles sont caractérisés par une perte importante des neurones dopaminergiques de la substance noire accompagnée d'une augmentation du taux d'ARNm d'alpha-synucléine (Kuhn et al., 1996) et d'une augmentation du nombre de neurones exprimant l'alpha-synucléine sans formation de corps de Lewy (Vila et al., 2000).

L'un des avantages du MPTP est qu'il puisse être administré par voie systémique et non obligatoirement par chirurgie stéréotaxique intracérébrale. Cependant, quelques études ont rapporté des changements dans d'autres zones cérébrales que la voie nigro-striée, comme dans l'hippocampe ou le cortex frontal. De plus, le MPTP n'induit pas la formation de corps de Lewy et ne permet pas de reproduire le caractère progressif de la maladie (Sedelis et al., 2001). Ainsi, en 1997, une équipe française a développé chez le primate non-humain, un modèle d'intoxication chronique au MPTP par injection journalière (Bezard et al., 1997). Ce modèle présente une lente évolution du syndrome parkinsonien avec des troubles moteurs et une réversion des symptômes par le traitement à la lévodopa. Au niveau cellulaire, une perte des neurones dopaminergiques massive dans la substance noire est observée ainsi qu'une perte sélective de neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA). Par ailleurs, Ding et al., a développé en 2008 un modèle primate non-humain d'une maladie de Parkinson débutante, chez des singes d'âge moyen, par l'utilisation du MPTP, notamment dans le but de tester des traitements neuroprotecteurs. Les singes présentent des caractéristiques de la maladie de Parkinson pendant plus de 12 mois. De plus, on retrouve davantage de neurones dopaminergiques dans la substance noire pars compacta et plus de fibres dans le striatum (Ding et al., 2008).

Seulement quelques études sur le système nerveux entérique (SNE) ont été réalisées à partir de modèles animaux. Des souris traitées au MPTP ont eu une diminution de 40% des neurones dopaminergiques du SNE par rapport aux contrôles, mais aucune différence de densité des neurones cholinergiques et nitrergiques n'a été observée. Ces souris ont aussi une augmentation transitoire de la motilité du colon, mais pas de changement du transit de

l'intestin grêle ou de vidange gastrique (Anderson et al., 2007; Lebouvier et al., 2009). Tout comme la plupart des modèles animaux induits par le MTPT, des corps de Lewy ou des neurites de Lewy n'ont pas été retrouvés dans le système nerveux entérique (Sedelis et al., 2001; Lebouvier et al., 2009). Par ailleurs, des études sur les primates non-humains ayant reçu une administration chronique de MPTP, montrent notamment une augmentation du nombre de neurones par ganglions (notamment des neurones nitroergiques), associée à une forte diminution de neurones dopaminergiques. Cette augmentation neuronale pourrait être la conséquence de la perte des neurones dopaminergiques puisque les deux types neuronaux exercent un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Une diminution de 50% des neurones dopaminergiques dans le plexus de Meissner a également été observée. Cette diminution va dans le sens de ce qui est retrouvé dans la maladie de Parkinson (Lebouvier et al., 2009).

(iii) Les modèles animaux induits par des pesticides

Les modèles animaux induits par des pesticides peuvent notamment aider à établir un lien causal de toxiques environnementaux dans l'étiologie de la maladie de Parkinson et permettre de tester de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ces nouveaux modèles animaux induits par des pesticides ont pour objectifs de reproduire au maximum les troubles physiopathologiques et cliniques de la maladie de Parkinson. Cicchetti et al., résume les critères nécessaires à la validation d'un modèle animal de la maladie de Parkinson provoqué par des pesticides (tableau 13 ; Cicchetti et al., 2009).

Critères habituels :

- Troubles moteurs s'améliorant sous thérapie dopaminergique
- Neurodégénérescence significative et progressive des neurones de la voie nigro-striée
- Présence de corps de Lewy dans les neurones dopaminergiques survivants

Critères actualisés :

- **Dégénérescence de structures non-dopaminergiques du système nerveux central impliquées dans la maladie de Parkinson**
 - Dégénérescence d'autres systèmes de neurotransmetteurs (noradrénergique, sérotoninergique et cholinergique)
 - Dégénérescence d'autres structures (locus coeruleus, noyau pédunculo-pontin, noyau du raphé, noyau dorsal moteur du nerf vague et noyau antérieur olfactif)
- **Troubles comportementaux associés à la dégénérescence de régions non-dopaminergiques du système nerveux central**
 - Troubles du système nerveux autonome, troubles de l'humeur, et troubles cognitifs
 - Altérations annexes (exemple : déficit olfactif)
- **Reproductibilité**
 - Attention portée aux facteurs responsables de variabilités (régime alimentaire, stress, genre, âge, conditions de vie)
 - renseignements méthodologiques détaillés

Tableau 13: Critères de validité d'un modèle animal de la maladie de Parkinson provoqué par des pesticides.

D'après (Cicchetti et al., 2009).

• Les modèles animaux induits par la roténone

La roténone est une molécule qui appartient à la famille des isoflavones, que l'on retrouve naturellement dans les racines et les tiges de certaines plantes tropicales. La roténone est de nos jours utilisée comme pesticide. La roténone étant une molécule très lipophile, elle passe facilement la barrière hémato-encéphalique et entre dans le neurone dopaminergique indépendamment du transporteur de la dopamine (Cicchetti et al., 2009). Une fois dans la cellule, la roténone s'accumule dans la mitochondrie et inhibe le transfert d'électrons depuis le centre fer-soufre du complexe I de la chaîne respiratoire entraînant alors une augmentation

d'espèces réactives à l'oxygène (ROS ; figure 35 ; Greenamyre et al., 2003; Cicchetti et al., 2009). Plus récemment, il a été montré que la roténone inhibe l'activité protéasomique. Or la dysfonction de l'activité protéasomique est impliquée dans la neuropathogénèse de la maladie de Parkinson.

Bien que l'effet de la roténone sur le cerveau ait été évalué il y a une vingtaine d'années, l'administration chronique de ce pesticide a permis de lui retrouver un intérêt. En effet, l'administration via, par exemple, une mini-pompe osmotique permet d'induire des troubles caractéristiques de la maladie de Parkinson comme une hypokinésie, une rigidité et un tremblement (Greenamyre et al., 2003; Cicchetti et al., 2009). Dans ces modèles chroniques, les troubles moteurs sont corrélés à une dégénérescence des neurones de la substance noire. De plus, des corps de Lewy contenant de l'alpha-synucléine et de l'ubiquitine ont été retrouvés dans des neurones en dégénérescence dans la substance noire. Une diminution de 55% des fibres dopaminergiques a été observée dans le striatum ainsi qu'une réduction de 34 % des fibres sérotoninergiques du striatum, de 22 % du nombre d'interneurones cholinergiques du striatum, de 26 % du nombre des neurones noradrénergiques du locus coeruleus et de 24% du nombre de neurones cholinergiques du noyau pédonculo-pontin (Hoglinger et al., 2003). D'autres modèles chroniques montrent une réduction du nombre de fibres dopaminergiques du striatum sans altération des fibres GABAergiques et cholinergiques du striatum (Cicchetti et al., 2009).

Plusieurs problèmes venaient entraver les résultats prometteurs de ce modèle chronique à la roténone par voie intraveineuse, dont notamment la variabilité des résultats (Cicchetti et al., 2009). Pour étudier ce problème, plusieurs voies d'administration ont été essayées. De la même manière que par voie intraveineuse, la voie sous-cutanée est marquée par une variabilité des résultats et par une mortalité assez élevée. Récemment, des injections intrapéritonéales quotidiennes pendant 60 jours de roténone dissoute dans un véhicule lipophile à des doses similaires à celles injectées auparavant, montrent une grande reproductibilité des lésions. Ce modèle semble, en effet, générer des lésions dopaminergiques accompagnées d'agrégats d'alpha-synucléine et de poly-ubiquitine dans les neurones dopaminergiques restants. D'autres voies d'administration sont en cours d'étude comme la voie intranasale et la voie orale, qui sont des voies d'entrée davantage en concordance avec les voies d'entrée naturellement possibles des toxiques. La seconde considération de ces modèles à la roténone est la présence de troubles systémiques non spécifiques entraînant une mortalité élevée, comme des troubles cardiaques, gastriques et hépatiques. L'hypokinésie

retrouvée chez ces animaux pourrait, en fait, résulter d'une toxicité systémique démontrée. Les données actuelles sur l'origine des troubles moteurs sont parfois contradictoires, même si les animaux répondent au test à l'apomorphine. La troisième considération, est l'atteinte probable du striatum. En effet, des travaux montrent que les animaux traités à la roténone présentent une dégénérescence du striatum en plus de la substance noire. Les troubles cliniques moteurs alors observés correspondraient davantage à l'atteinte de ces deux structures. Dans ce cas, les troubles neuropathologiques de ces animaux ne correspondraient pas totalement à ceux observés chez le patient parkinsonien. De plus, la question de l'origine des signes cliniques non-moteurs, qu'ils viennent d'une toxicité systémique ou d'une dégénérescence d'autres régions cérébrales restent actuellement sans réponse consensuelle (Cicchetti et al., 2009). Des études supplémentaires sont actuellement nécessaires afin de préciser les considérations de toxicologie systémique, de neuropathologie, et de conséquences cliniques.

- **Les modèles animaux induits par le paraquat associé au Maneb**

Le paraquat est un herbicide qui a été largement utilisé. Actuellement son utilisation est restreinte aux Etats-Unis d'Amérique et interdite en Europe depuis 2007. Le paraquat est suspecté de traverser la barrière hémato-encéphalique via un transporteur d'acides aminés neutres, puis de rentrer au niveau cellulaire par un transport sodique. Le paraquat agit comme un composé rédox, qui conduit à une toxicité mitochondriale bien que son affinité semble ne pas être élevée pour le complexe mitochondrial I (figure 35). De plus, le paraquat semblerait induire une mort cellulaire apoptotique via la protéine pro-apoptotique Bak appartenant à la famille des protéines pro-apoptotiques Bcl-2, mais ce nouveau mécanisme d'action demande confirmation (Cicchetti et al., 2009).

Le Maneb (manganèse éthylène-bis-dithiocarbamate) est un fongicide qui, lors d'usages sans protection, peut entraîner des effets toxiques rapides comme une irritation des voies respiratoires et une sensibilisation cutanée. Le Maneb semble traverser la barrière hémato-encéphalique sans l'intervention de transporteurs. Bien que les connaissances actuelles sur son mécanisme d'action soient limitées, il semble que le Maneb inhibe préférentiellement le complexe mitochondrial III (figure 35). De plus, il a récemment été

montré que le Maneb entraîne une apoptose par l'activation de la protéine Bak, alors que le mélange paraquat/Maneb inhibe la voie dépendante de Bak, et promeut l'apoptose via la protéine Bax (Cicchetti et al., 2009).

Etant donné que la population est exposée à divers composés toxiques sur un temps d'exposition souvent assez long, plusieurs études se sont intéressées à l'effet combiné de toxiques sur l'animal. Une exposition simultanée de paraquat et de Maneb chez la souris adulte entraîne une augmentation significativement plus importante de perte de neurones dopaminergiques que lors d'une exposition avec un seul des toxiques. L'activité locomotrice a été réduite après l'administration de Maneb seul ou associé au paraquat. Par ailleurs, il a été montré que l'administration post-natale de paraquat+Maneb entraîne une perte de 38% de neurones dopaminergiques chez l'adulte. Une exposition post-natale, suivie d'une nouvelle exposition à l'âge adulte, entraîne une perte de neurones dopaminergiques de la substance noire d'environ 70%, et une diminution des capacités motrices est alors observée. Cette étude suggère l'existence d'une période de « neurotoxicité silencieuse » qui pourrait prédisposer les animaux adultes à une réponse exagérée aux mêmes agents toxiques après une nouvelle contamination. D'autre part, des souris et des rats d'un âge avancé semblent plus sensibles à une exposition systémique des deux toxiques (Cicchetti et al., 2009).

Le modèle animal combinant le paraquat au Maneb a permis de démontrer les effets potentiellement synergiques de composés environnementaux toxiques dans l'apparition de troubles parkinsoniens. Ce modèle paraquat+Maneb provoque les perturbations classiquement rencontrées comme les troubles moteurs et une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. De plus, ce modèle répond bien à une thérapie dopaminergique. Cependant, d'après les études réalisées, il ne semble pas que des corps de Lewy aient été observés. De plus, des effets périphériques non spécifiques et indésirables, notamment pulmonaires provoquant une détresse respiratoire, ont été rapportés. Cette toxicité pulmonaire limite l'utilisation de ce modèle, de par la détresse respiratoire gênante engendrée chez l'animal, mais aussi parce que cet effet pulmonaire n'est pas retrouvé chez le patient parkinsonien (Cicchetti et al., 2009).

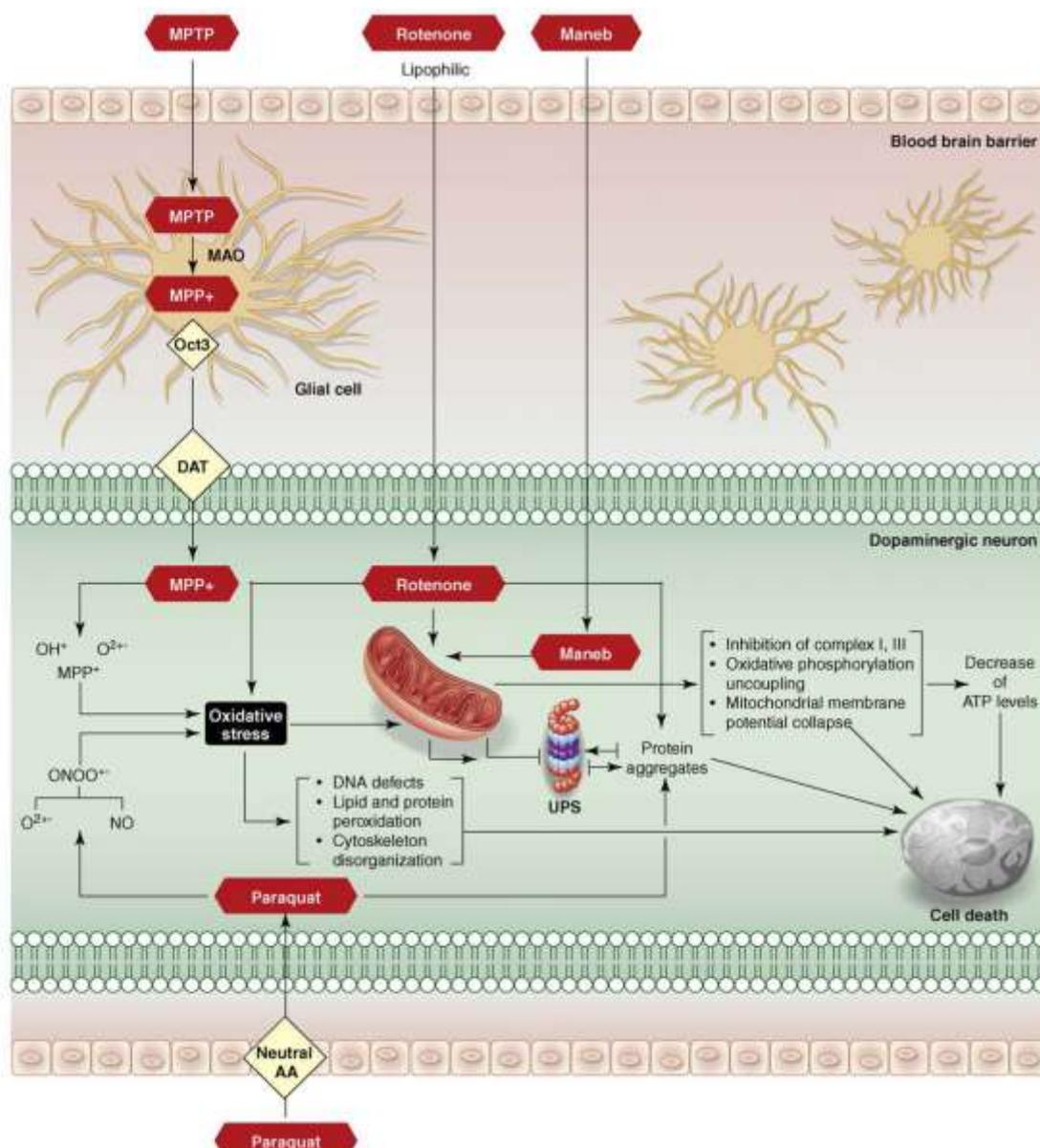


Figure 35: Mécanismes d'action du 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) du paraquat, de la roténone et du Maneb chez le rat utilisés pour l'élaboration de modèles animaux de la maladie de Parkinson.

AA : acide aminé, ATP : adénosine triphosphate, BBB : barrière hémato-encéphalique, DAT : transporteur de la dopamine, MAO : monoamine oxydase, MPP+ : 1-méthyl-4-phénylpyridinium, UPS : système ubiquitine-protéasome. D'après (Cicchetti et al., 2009).

Ces modèles animaux neurotoxiques permettent d'obtenir rapidement une lésion neuronale relativement spécifique des neurones dopaminergiques de la substance noire. Cependant, ces modèles ne peuvent reproduire l'ensemble des caractéristiques de la maladie, qu'elles soient cliniques ou physiopathologiques. Par exemple, dans certains de ces modèles,

les corps de Lewy ne sont pas retrouvés. Par ailleurs, les derniers modèles élaborés, pour lesquels certains des objectifs étaient de reproduire des troubles non-moteurs en plus des troubles moteurs, ne sont pas encore totalement concluants. Ainsi chaque modèle possède ses propres limites et ses propres intérêts selon l'objectif de l'étude.

b. Les modèles animaux génétiques

Suite à la découverte de gènes associés à des formes héréditaires de la maladie de Parkinson, et afin de mieux comprendre le développement de la pathologie, des modèles animaux génétiques ont été créés. Les espèces animales utilisées dans ces modèles génétiques seront choisies selon le type d'études réalisées. En effet, la drosophile sera utilisée pour étudier l'aspect génétique associé à la biologie cellulaire. Le modèle de souris transgéniques est le modèle génétique le plus courant de la maladie de Parkinson. Bien que le génome des souris puisse être modifié par knock-out, l'étude fine des fonctions motrices reste délicate. Le rat, quant à lui, permet une analyse comportementale plus approfondie, mais les délétions de gènes sont actuellement impossibles. Enfin, les modèles primates non-humains qui utilisent notamment le marmoset, permettent de se rapprocher davantage de l'architecture et des structures cérébrales humaines. Bien que le passage à l'expérimentation sur le primate non-humain soit une étape préclinique de forte valeur ajoutée par rapport aux rongeurs, les considérations éthiques, bien qu'importantes, et économiques freinent leur développement.

(i) Modèles animaux d'une maladie de Parkinson autosomique dominante.

Les deux principaux gènes responsables d'une maladie de Parkinson autosomique dominante sont l'alpha-synucléine et le gène leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2).

Concernant l'alpha-synucléine, plusieurs modèles animaux ont été créés à partir de formes mutées ou non du gène humain. Tout d'abord, les modèles de drosophile utilisant l'alpha-synucléine mutée ou sauvage montrent la formation d'inclusions protéiques semblables au corps de Lewy, amenant à la dégénérescence des neurones dopaminergiques

associée à des troubles moteurs (Feany et Bender, 2000). De plus, la perte de ces neurones est dépendante de la phosphorylation de la sérine 129 de l'alpha-synucléine (Chen et al., 2005). Chez les souris transgéniques alpha-synucléine mutée ou non, aucune perte neuronale n'a pu être établie alors que des troubles moteurs ont été observés (Masliah et al., 2000). Richfield et al., a, par la suite, développé une souris exprimant l'alpha-synucléine sauvage ou doublement mutée (A30P et A53T) sous le contrôle du promoteur de la tyrosine-hydroxylase. Ceci permet en effet de cibler l'expression du transgène dans les neurones catécholaminergiques et notamment les neurones dopaminergiques. Ce modèle présente une baisse du taux de dopamine dans le striatum et du transporteur de la dopamine à 4 mois, associée à une baisse de l'activité locomotrice et de la coordination entre 7 et 9 mois (Richfield et al., 2002). Puis, se sont développés des modèles génétiques de la maladie de Parkinson par induction virale. L'idée est de réaliser une injection stéréotaxique d'un vecteur viral codant pour l'alpha-synucléine, conduisant à l'accumulation anormale de la protéine dans les neurones et donc à leur dégénérescence. Malgré la formation de corps de Lewy, l'expression de l'alpha-synucléine est forte, rapide, et non spécifique des neurones dopaminergiques. Des études chez le primate non-humain et le rat ont montré une perte de neurones dopaminergiques de la substance noire associée à des troubles moteurs après surexpression d'alpha-synucléine via un adénovirus ou un lentivirus (Lo Bianco et al., 2002; Kirik et al., 2003). Alors que la plupart des modèles animaux génétiques s'intéressent aux troubles observés dans le système nerveux central, une étude menée sur la souris s'est intéressée au système nerveux entérique. Ces souris, chez lesquelles l'alpha-synucléine est placée sous le contrôle du promoteur pan-neural Thy-1, sont atteintes d'une dysfonction de l'activité motrice du colon qui évoque celle retrouvée chez le patient parkinsonien. Une étude complémentaire a montré la présence d'agrégats d'alpha-synucléine dans les neurones olfactifs associée à une dysfonction olfactive. Ce modèle pourrait alors devenir un modèle présymptomatique ou représentatif d'un stade précoce de la maladie de Parkinson (Lebouvier et al., 2009). Un autre modèle développé au sein de l'unité Inserm U643 de Nantes (Boyer, 2009) pourrait constituer un modèle présymptomatique de la maladie de Parkinson. Ce modèle de rat transgénique repose sur l'utilisation de l'alpha-synucléine humaine doublement mutée (A30P et A53T) sous le contrôle du promoteur tyrosine-hydroxylase. Afin de caractériser ce modèle, plusieurs structures et fonctions ont été étudiées : les bulbes olfactifs et la fonction olfactive, la voie nigro-striée et la fonction locomotrice, le locus coeruleus, la zone périventriculaire, ou encore le cortex cérébral. Dès 3 mois, les neurones dopaminergiques de la zone glomérulaire présentent des agrégats protéiques renfermant de l'alpha-synucléine humaine. De plus, le nombre de neurones dopaminergiques est significativement augmenté dans les bulbes olfactifs

de ces rats transgéniques. L'étude de la fonction olfactive, réalisée par des tests de répulsion ou d'attraction à des odeurs, montre une diminution des capacités olfactives des rats transgéniques dès 6 mois (Boyer, 2009). L'augmentation des neurones dopaminergiques et la diminution des fonctions olfactives semblent donc être liées, comme l'objective Huisman et al., qui montre une augmentation de 100% des neurones dopaminergiques dans les bulbes olfactifs de patients parkinsoniens (Huisman et al., 2004). Par ailleurs, ces rats transgéniques présentent une plus faible expression du transgène associée à quelques troubles neurologiques et moteurs d'apparition plus tardive. Alors que les taux ARNm de la tyrosine-hydroxylase et du transporteur de la dopamine (DAT) dans la substance noire sont significativement diminués, on ne trouve pas de perte significative de neurones dopaminergiques (Boyer, 2009). Ainsi, ce modèle de rat transgénique alpha-synucléine humaine doublement mutée, correspond plutôt à un modèle présymptomatique de la maladie de Parkinson. Aux vues de ces résultats et de la précocité d'apparition des troubles olfactifs dans ce modèle mais aussi chez l'Homme parkinsonien (Doty et al., 1988; Huisman et al., 2004), il semblerait intéressant d'approfondir l'étude des dysfonctions de ces bulbes olfactifs.

Une surexpression du gène LRRK2 humain chez la drosophile conduit à une perte de neurones dopaminergiques et à une réduction âge-dépendante de la réponse à un traitement dopaminergique. Des modèles transgéniques murins exprimant le gène LRRK2 humain sauvage ou muté via un chromosome bactérien artificiel (CBA) présentent une très faible neurodégénérescence. La plupart des souris transgéniques LRRK2 ne présentent pas de perturbations du système nigro-strié tels une perte importante de neurones dopaminergiques de la substance noire et des troubles moteurs. Cependant, l'un des modèles murins transgéniques exprimant le gène LRRK2 muté (R1441G) via un CBA présente un déficit moteur progressif et âge-dépendant sans pour autant observer de neurodégénérescence dans la substance noire (Dawson et al., 2010).

(ii) Modèles animaux d'une maladie de Parkinson autosomique récessive.

Les trois principaux gènes étudiés à l'origine d'une forme autosomique récessive de la maladie de Parkinson sont la parkine, PINK1 (PTEN induced novel kinase 1) et DJ-1.

Tout d'abord, concernant la parkine, des drosophiles knock-out pour ce gène ont montré une durée de vie réduite, une stérilité pour les drosophiles mâles, et des capacités de vol et de grimpe forttement altérées. Des drosophiles exprimant une parkine mutée montrent une dégénérescence musculaire avec des fibres musculaires réduites et un vol irrégulier, des mitochondries de petites tailles, ainsi qu'une dégénérescence de neurones dopaminergiques. En revanche, aucune des souris knock-out pour la parkine, ne montre des troubles du système dopaminergique ou du comportement. De manière intéressante, la surexpression de formes mutées de la parkine humaine chez la drosophile et chez la souris entraîne une mort progressive des neurones dopaminergiques (Dawson et al., 2010).

En ce qui concerne PINK1, des drosophiles knock-out montrent une stérilité mâle, une incapacité au vol et une vitesse de grimpe réduite. On retrouve chez ces drosophiles, une dégénérescence mitochondriale entraînant l'apoptose des cellules musculaires. Les modèles murins déficients en PINK1 ne présentent aucune perturbation, avec par exemple, un nombre de neurones dopaminergiques, un taux de dopamine dans le striatum et un niveau d'expression des récepteurs dopaminergiques, inchangés. L'expression transgénique de la parkine chez une drosophile knock-out pour PINK1 améliore son phénotype, alors que l'inverse (expression transgénique de PINK1 chez une drosophile knock-out pour la parkine) n'entraîne pas d'amélioration substantielle. Ainsi, la parkine et PINK1, chez la drosophile, interviennent dans une voie commune, avec une implication de PINK1 en amont de la parkine (Dawson et al., 2010).

A propos de DJ-1, les premiers modèles animaux ont également été réalisés chez la drosophile. Mais contrairement aux mammifères, la drosophile possède deux gènes DJ-1 orthologues : DJ-1a et DJ-1b. De nombreux modèles chez la drosophile ont ainsi été conçus afin d'évaluer la contribution de DJ-1 dans la pathogénèse de la maladie de Parkinson. Des drosophiles knock-down pour les gènes DJ-1 par l'utilisation d'ARN interférents (ARNi) montrent une perte âge-dépendant de neurones dopaminergiques. Comme pour la parkine et PINK1, des souris knock-out pour DJ-1 ne présentent pas de perturbations majeures. Des perturbations dans la neurotransmission dopaminergique au sein du circuit nigro-strié, et des dysfonctions mitochondriales ont été observées chez quelques animaux knock-out pour DJ-1 (Dawson et al., 2010).

Etant donné que les modèles murins knock-out pour la parkine, PINK1 et DJ-1 ne présentent pas de pathologies nigro-striées, ils pourraient au mieux représenter les tous

premiers changements d'une maladie de Parkinson débutante. L'utilité de tels modèles est de comprendre comment les mutations de ces gènes conduisent à un dysfonctionnement précoce du système dopaminergique nigro-strié. Ces modèles ne peuvent donc actuellement être utilisés pour tester des stratégies thérapeutiques, par exemple, neuroprotectrices. Ces modèles demandent actuellement à être optimisés (Dawson et al., 2010).

(iii) Le modèle de la souris « MitoPark »

Le modèle de souris MitoPark a été conçu pour évaluer directement l'implication de la dysfonction mitochondriale au sein des neurones dopaminergiques dans l'apparition progressive d'un phénotype parkinsonien. Ce modèle repose sur l'inactivation spécifique du facteur mitochondrial A (Tfam) dans les neurones dopaminergiques. Le gène Tfam est présent dans le génome nucléaire et la protéine correspondante est importée dans la mitochondrie. La protéine Tfam est une protéine de liaison à l'ADN essentielle pour la transcription et la traduction de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Dans des études tissulaires précédentes, l'inactivation de Tfam entraîne une diminution de la transcription mitochondriale et par conséquent un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire. Ainsi, en générant des souris knock-in qui expriment la cre-recombinase sous le contrôle du promoteur du transporteur de la dopamine, Ekstrand et Galter ont été en mesure d'invalider sélectivement le gène Tfam dans les neurones dopaminergiques. Auparavant, des souris knock-out pour Tfam avaient montré une forte défaillance de la chaîne respiratoire mitochondriale dans les neurones dopaminergiques (Ekstrand et Galter, 2009).

Certains aspects de la maladie de Parkinson, comme une apparition retardée et le caractère progressif des symptômes sont difficiles à reproduire dans les modèles animaux. La souris MitoPark semble normale à la naissance, et ne présente pas de mortalité embryonnaire ou néonatale augmentée. Bien que l'expression de l'ADNmt soit fortement réduite dès l'âge de 6 semaines, les premières manifestations cliniques d'une maladie de Parkinson ne se manifestent qu'à 14 semaines. Des troubles moteurs plus prononcés comme un tremblement, des soubresauts et une démarche anormale apparaissent à 20 semaines. A 12 semaines, les souris MitoPark présentent une diminution de l'innervation dopaminergique dans le putamen. Cette dégénérescence des fibres dopaminergiques progresse avec l'âge pour atteindre le noyau accumbens et le tubercule olfactif. De plus, la diminution du nombre de neurones

dopaminergiques est plus prononcée dans la substance noire pars compacta que dans l'aire tegmentale ventrale (VTA). Au niveau cellulaire, les neurones dopaminergiques présentent, à 6 semaines, une forte diminution d'expression de l'ADNmt (sans signes moteurs) ainsi que de petites inclusions cytoplasmiques. Mais à ce stade, aucun changement significatif dans le nombre de neurones dopaminergiques du mésencéphale ou dans le nombre de fibres dopaminergiques du striatum, n'est observé. Les symptômes et la taille de ces inclusions augmentent au fur et à mesure de la progression de la neurodégénérescence. Ces inclusions contiennent des protéines mitochondriales mais pas d'alpha-synucléine. Enfin, ces souris MitoPark répondent bien à la lévodopa thérapie. De plus, ces souris présentent un effet similaire à l'effet « on/off » observé chez les patients atteints par une forme avancée de parkinsonisme sous lévodopa thérapie (Ekstrand et Galter, 2009).

c. Les modèles animaux induits par le lipopolysaccharide

La neuroinflammation est impliquée dans le processus neurodégénératif de la maladie de Parkinson. Ainsi, certains modèles animaux ont été développés pour reproduire ce contexte inflammatoire à l'origine ou entretenant la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. De nombreux modèles animaux ont utilisé le lipopolysaccharide (LPS) pour reproduire ce contexte inflammatoire. Différents modèles au LPS ont été développés : des modèles par injection dans la substance noire, par injection chronique par mini-pompe dans la substance noire, par injection systémique, par injection *in utero*, et par injection intrapallidale (Dutta et al., 2008).

Une injection unique de LPS dans la substance noire chez des rats a montré une réduction (50 à 85%) progressive, préférentielle et irréversible des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) pars compacta (SNc). Le LPS entraîne une activation rapide de la microglie en seulement quelques heures, une up-regulation de cytokines pro-inflammatoires et une production de radicaux libres. Par contre, il n'y a pas de perte de neurones dopaminergiques jusqu'à une semaine après l'injection du LPS. L'activation des astrocytes est plus tardive et plus progressive pour devenir significative une semaine après l'injection. Donc l'activation de la glie, notamment de la microglie, et la libération de facteurs pro-inflammatoires précèdent la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SN (Dutta et al., 2008).

L'administration continue de LPS dans la SN de rats pendant deux semaines via une mini-pompe, entraîne une forte activation microgliale dans la SN. La dégénérescence des neurones dopaminergiques est toujours retardée de quelques semaines pour atteindre une perte maximale d'environ 60%, 8 semaines après la fin de l'administration de LPS. Les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (VTA) ou les neurones GABAergiques de la SN semblent pour la plupart non affectés (Dutta et al., 2008).

Une injection de LPS par voie intra-péritonéale chez la souris a entraîné une perte de neurones dopaminergiques de 23 à 43% à 7 et 10 mois respectivement. Les neurones dopaminergiques de la VTA sont moins touchés que ceux de la SN. L'activation microgliale est survenue très rapidement après l'injection, et coïncide avec l'augmentation des taux de d'IL-1 β et de TNF- α , ce dernier étant resté élevé au cours des 10 mois (Dutta et al., 2008).

Au cours de la grossesse, une partie des femmes souffre à un moment d'une infection bactérienne vaginale ou cervicale. Un des effets potentiels de ces infections pourrait être une altération du développement du système dopaminergique de la voie nigro-striée chez l'embryon. Pour étudier cet effet, du LPS a été injecté *in utero*, chez des rats, à la période de gestation critique pour le développement des neurones dopaminergiques embryonnaires. Chez les nouveau-nés âgés de trois semaines, une réduction de 27% des neurones dopaminergiques de la SNc et une réduction de 29% du taux de dopamine dans le striatum ont été observées. Les neurones dopaminergiques de la VTA et les autres types de neurones de la voie nigro-striée n'ont pas été affectés. On retrouve dans la SN et dans le striatum une activation microgliale et un taux élevé de TNF- α . En plus d'entraîner une diminution du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNc, une exposition de LPS *in utero* semble augmenter la sensibilité des nouveau-nés à des neurotoxines comme la roténone ou la 6-OHDA (Dutta et al., 2008).

Dans une étude, le LPS a été injecté dans le globus pallidus chez des rats jeunes ou adultes. L'activation microgliale a été observée chez les rats jeunes et adultes quatre semaines après l'injection. A cette même période post-injection, les rats adultes ont perdu davantage de neurones dopaminergiques de la SNc (70%) que les rats jeunes (20%). De plus, des inclusions intracellulaires positives pour l'alpha-synucléine dans les neurones dopaminergiques de la SNc ont été mises en évidence chez les rats adultes mais pas chez les rats jeunes. L'injection de LPS a entraîné l'apparition de troubles moteurs chez les rats adultes et jeunes. Cependant, alors que les rats adultes ont présenté des mouvements locomoteurs ralentis au cours des

quatre semaines de l'étude, les rats jeunes ont conservé une locomotion normale pendant les deux premières semaines qui ont suivi l'injection (Dutta et al., 2008).

2. Les modèles cellulaires

Chaque modèle cellulaire actuellement utilisé a été développé pour un objectif précis. Il existe donc de nombreux modèles cellulaires d'étude de la maladie de Parkinson. Certains des modèles cellulaires les plus récents sont présentés.

a. Un modèle cellulaire inflammatoire à base de lipopolysaccharide

Ce modèle cellulaire est basé sur un système de culture mixte de neurones et de glie mésencéphalique. Les tissus du mésencéphale ventral qui contiennent les neurones dopaminergiques nigro-striés émergents et les précurseurs de cellules gliales sont différenciés en un état mature dans un milieu supplémenté en sérum. Après différentes étapes, la culture cellulaire finale contient environ 40% de neurones dont 1% sont des neurones dopaminergiques, 10% de microglie, et 50% d'astrocytes. Le traitement de cette culture par le LPS entraîne une dégénérescence progressive et sélective des neurones dopaminergiques. Les premières cellules en dégénérescence après un traitement au LPS sont toujours les neurones dopaminergiques, les neurones non-dopaminergiques étant pour la grande majorité épargnés. Par ailleurs, l'activation microgliale précède toujours la dégénérescence des neurones dopaminergiques (10 jours peuvent séparer l'activation microgliale de la mort des neurones dopaminergiques). D'autre part, dans ce modèle, l'implication de la microglie dans la libération de différents facteurs neurotoxiques est plus importante que celle des astrocytes (Dutta et al., 2008).

Ainsi, ce modèle cellulaire (neurones/glie) de la maladie de Parkinson induit par la lipopolysaccharide, est un système permettant l'étude des mécanismes impliqués dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans un contexte inflammatoire et notamment l'implication de médiateurs cellulaires. D'autre part, ce modèle de culture cellulaire est

également utilisé à partir de cellules prélevées sur des souris knock-out, modèles de la maladie de Parkinson, afin de préciser des rôles mécanistiques, et de rechercher des facteurs impliqués dans les dysfonctionnements cellulaires dans un contexte inflammatoire renforcé. Enfin, ce système cellulaire peut être utilisé afin de réaliser un premier screening de molécules présentant potentiellement un intérêt thérapeutique, comme des agents neuroprotecteurs, avant de les évaluer sur des modèle animaux (Dutta et al., 2008).

b. Des modèles cellulaires d'étude de la voie nigro-striée

La réparation de la voie nigro-striée est une stratégie thérapeutique potentielle dans les années à venir. L'objectif de Wakita et al, est d'établir un modèle *in vitro* permettant l'analyse quantitative des projections nigro-striées de neurones dopaminergiques à partir d'une culture primaire de neurones venant de la région mésencéphalique d'embryons de rats. Les cellules de cette région sont alors mises en culture dans un compartiment isolé. Une fois la compartimentation supprimée et après plusieurs jours de culture, des axones commencent à s'étendre au-delà de la zone initiale de mise en culture. Une incubation de quelques jours avec le glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) permet de promouvoir la croissance des axones dopaminergiques depuis cette région cellulaire mésencéphalique. Lorsque des cellules striatales sont mises en culture en dehors de la région cellulaire mésencéphalique, les neurites dopaminergiques s'étendent de manière remarquable vers les cellules de la région striatale pour établir un contact synaptique. Ainsi, ce nouveau modèle cellulaire pourrait permettre d'une part, l'étude des mécanismes moléculaires responsables de la projection axonale dopaminergique, et d'autre part, l'étude de la régénération des projections nigro-striées (Wakita et al., 2010).

Cavaliere et al., s'est intéressé à la mise en place d'un modèle de culture cellulaire organotypique permettant l'étude de maladies neurodégénératives. Cette culture organotypique comprend le cortex, le striatum, la substance noire, le corps calleux et la zone sous-ventriculaire du ventricule latéral, sur une seule tranche cérébrale de rat. Cette méthode de culture permet de préserver le contact naturellement établi entre les cellules et de conserver l'architecture des structures cérébrales. Ce modèle permet des études électrophysiologiques et des analyses par immunofluorescence. Un autre modèle organotypique avait été développé en 1996 par Plenz et Kitai. L'avantage de ce nouveau modèle est de préserver la voie

glutamatergique allant du cortex au striatum, les projections GABAergiques allant du striatum à la substance noire et les projections dopaminergiques allant de la substance noire au striatum. De plus, la conservation de la zone sous-ventriculaire à proximité du striatum permet d'étudier le phénomène de neurogénèse, notamment dans un contexte pathologique neurodégénératif. En effet, une dégénérescence des neurones dopaminergiques peut être induite par une coupure mécanique des fibres dopaminergiques allant de la substance noire au striatum ou par l'effet neurotoxique de la 6-OHDA par exemple. Ainsi, ce modèle cellulaire organotypique pourrait permettre l'étude de composés potentiellement thérapeutiques dans un système davantage intégratif (Cavaliere et al., 2010).

c. Le modèle cellulaire « cybrid »

Ce modèle cellulaire appelé cybrid (pour cytoplasmic hybrid) a pour objectif d'étudier la contribution des dysfonctions mitochondriales et des mutations sur les gènes mitochondriaux dans le développement de la maladie de Parkinson (Trimmer et Bennett, 2009). Les lignées cellulaires cybrid sont créées en fusionnant des plaquettes (contenant un ADN mitochondrial ; ADNmt) provenant de patients parkinsoniens ou de volontaires dits sains, avec des cellules humaines NT2 de tératocarcinome ou des cellules SH-SY5Y de neuroblastome, dépourvues d'ADNmt. Après des sélections cellulaires et des cycles de réplication, les lignées cellulaires cybrid sont dotées d'un fond génétique uniforme, et seule la source de l'ADNmt les différencie. En effet, seul l'ADNmt définit les différences parmi les lignées cellulaires créées puisque cet ADNmt provient de groupes de patients qui présentent un phénotype différent de la maladie de Parkinson. Ainsi, cette méthode permet de sélectionner des différences fonctionnelles parmi différentes populations d'ADNmt. Puisqu'elles expriment les caractéristiques neuronales et ne nécessitent pas de transfection pour l'expression des protéines humaines, les cellules humaines NT2 de tératocarcinome ou les cellules SH-SY5Y de neuroblastome ont été et sont toujours utilisées pour étudier les pathologies neurodégénératives. Un des intérêts supplémentaires de ces cultures cybrid est de pouvoir recueillir l'ADNmt de patients atteints par une forme débutante de la maladie et donc de permettre une étude pathogénique des stades précoces de la maladie (Trimmer et Bennett, 2009).

Ces cellules cybrid présentent une diminution de l'activité catalytique du complexe I, une augmentation de production d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) et de protéines oxydées, une homéostasie calcique altérée, une augmentation du taux d'enzymes antioxydantes, une augmentation de la translocation du facteur de transcription NF-κB, une augmentation du taux des protéines de survie Bcl-2 et Bcl-X_L, une diminution de cytochrome c mitochondrial, une augmentation de l'activité de la caspase 3, une activation des kinases de stress p38 et JNK, et une diminution du taux d'ATP. Ces cellules présentent également une augmentation d'oligomères d'alpha-synucléine et une dépolymérisation de la tubuline. En plus d'une morphologie mitochondriale altérée, les cellules cybrid contiennent des inclusions (cybrid Lewy bodies) caractérisées par une structure et des marquages antigéniques semblables aux corps de Lewy ainsi que des structures allongées contenant de l'alpha-synucléine (cybrid Lewy neurites) qui ressemblent aux neurites de Lewy des patients parkinsoniens. Il semble donc que les gènes mitochondriaux des patients parkinsoniens soient suffisants à la formation de ces inclusions. En plus de l'intérêt que représente ce modèle dans l'étude, par exemple, de facteurs environnementaux sur la mitochondrie, ce modèle cellulaire permet le développement de certaines stratégies de thérapie génique mitochondriale. Outre ces intérêts, le modèle cybrid présente deux principales limitations. Tout d'abord, les cellules hôtes de l'ADNmt sont des cellules tumorales et leur phénotype néoplasique influence probablement les cycles cellulaires et la biogénèse mitochondriale. Bien que les cellules SH-SY5Y et NT2 puissent être différenciées en neurones quiescents, ce ne sont pas des neurones issus de cultures primaires. Le second inconvénient est le type cellulaire d'où provient l'ADNmt. En effet, ces ADNmt proviennent de cellules mésodermiques (plaquettes ou fibroblastes). Or on ne sait pas à quel degré l'ADNmt périphérique présent dans des cellules hôtes reflète l'ADNmt au sein de neurones cérébraux non-mitotiques (Keeney et al., 2009; Trimmer et Bennett, 2009).

d. Autres modèles cellulaires

D'autres modèles cellulaires sont actuellement développés à partir de cellules souches dans le but d'approfondir les études du mécanisme cellulaire impliqué dans la maladie de Parkinson, mais aussi dans le but d'évaluer de nouvelles molécules potentiellement thérapeutiques. Une partie de la recherche s'intéresse également aux « induced pluripotent stem cells » (iPSC ou iPS). Ces cellules somatiques qui sont reprogrammées pour devenir des

cellules souches pluripotentes, peuvent ensuite être différenciées en un type cellulaire souhaité. Ainsi des neurones dopaminergiques issus de la technique des iPS provenant de cellules de patients parkinsoniens pourraient permettre de reproduire les caractéristiques cellulaires clés de la neurodégénérescence associée à la maladie de Parkinson. Ces types cellulaires pourraient non seulement être utilisés au screening de nouvelles molécules mais aussi en thérapie cellulaire et génique (pour revue, Schule et al., 2009).

B. La stimulation magnétique transcranienne

La stimulation magnétique transcranienne (TMS) a été développée par Anthony Barker en 1985. Cette technique non invasive et non douloureuse de stimulation des neurones corticaux a d'abord été développée pour étudier la physiologie du système moteur. Actuellement, cette technique est en cours de recherche et de développement dans un but diagnostique et thérapeutique de pathologies notamment caractérisées par des troubles du mouvement (Edwards et al., 2008; Elahi et Chen, 2009). Des études sont actuellement menées sur l'utilisation de la TMS dans la dépression et les troubles de l'humeur, la migraine, ou des troubles psychiatriques comme les symptômes négatifs de la schizophrénie.

La TMS utilise une induction électromagnétique pour générer un champ électrique qui traverse la boîte crânienne sans contact physique. En effet, une bobine d'induction est placée près du crâne et produit un champ magnétique orienté à la perpendiculaire du plan de la bobine. La variation rapide du flux magnétique génère un champ électrique (courant de Foucault) qui va activer les neurones situés dans le champ magnétique. Ce champ magnétique ne pénètre qu'en surface du cerveau (figure 36 ; Hallett, 2000; Edwards et al., 2008). La bobine d'induction peut être placée au-dessus de différentes zones corticales comme par exemple le cortex moteur (Edwards et al., 2008).

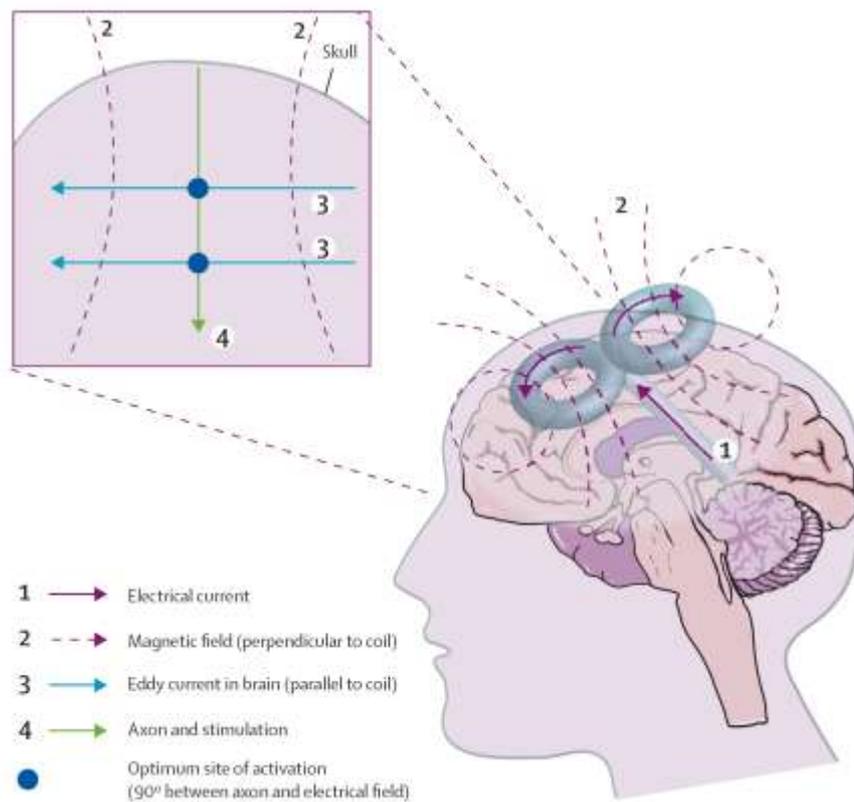


Figure 36: Principe de fonctionnement de la stimulation magnétique transcrânienne.

Le courant électrique dans la bobine et le courant induit dans le cerveau par le champ magnétique sont dans le même plan (à la tangente de la boîte crânienne). D'après (Edwards et al., 2008).

La TMS a tout d'abord été développée afin d'étudier la physiopathologie des troubles du mouvement et notamment des différentes voies neuronales impliquées. Elle a également été utilisée, avec d'autres techniques, pour étudier les mécanismes de la plasticité synaptique dans le cortex cérébral. Ces études ont permis d'identifier deux principaux types de stimulation post-synaptique : la potentialisation à long terme (PTL) et la dépression à long terme (DLT). La PLT est un processus de renforcement synaptique entre deux neurones qui correspond à une augmentation de la facilitation de la réponse post-synaptique à la suite d'une intense activation pré-synaptique. A l'inverse, la DLT correspond à une réduction de l'efficacité de transmission synaptique qui peut durer plusieurs heures. Des stimulations magnétiques transcrâniennes répétées (rTMS) pourraient être utilisées comme outil thérapeutique dans les troubles du mouvement, en créant des changements de plasticité

neuronale de longue durée dans le système moteur. Chez l'être humain, une stimulation de 5 Hz de manière pulsative et interrompue par une phase de non stimulation peut induire une augmentation de l'excitabilité corticale (effet PTL-like) sur une longue durée. Un des paramètres importants dans l'utilisation de la rTMS est l'intensité de la stimulation délivrée. En effet, l'intensité délivrée doit être corrélée au seuil de repos moteur (resting motor threshold, RMT) c'est-à-dire à l'intensité minimum de stimulation dans le cortex moteur nécessaire à l'émergence d'une réponse dans le muscle ciblé (Edwards et al., 2008). Dans les essais cliniques, la valeur de l'intensité de stimulation peut aller de 80 à 120% du RMT (Elahi et Chen, 2009).

Actuellement, des essais cliniques ont montré que l'utilisation de la rTMS dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson et de formes atypiques ne s'avère pas efficace. Cependant, une utilisation de la rTMS comme outil thérapeutique dans la maladie de Parkinson semble être plus prometteuse. Des études d'imageries fonctionnelles ont montré une activité métabolique réduite dans l'aire motrice supplémentaire et dans le cortex préfrontal pendant l'exécution de mouvements par les patients parkinsoniens. La stimulation électrique pourrait avoir des effets similaires à la lévodopa thérapie, permettant une amélioration des symptômes moteurs. La rTMS est capable d'induire une libération de dopamine dans les ganglions de la base. En effet, chez des individus sains, une application de la rTMS à 10 Hz au-dessus du cortex moteur (zone M1) ou du cortex préfrontal dorsolatéral entraîne une libération ipsilatérale de dopamine du putamen et du noyau caudé. Des effets similaires ont été observés chez des patients parkinsoniens. Des essais cliniques ont montré une amélioration des troubles moteurs de 15% à 50% pour quelques-uns des résultats. Dans certains cas, les améliorations ont été observées jusqu'à un mois après la fin des périodes de stimulation. Cependant, les résultats ne sont pas homogènes et certains protocoles de stimulation n'ont pas donné d'amélioration motrice (Edwards et al., 2008). Une méta-analyse des différents essais cliniques réalisés sur l'amélioration des troubles moteurs, a montré un effet bénéfique de la rTMS dans la maladie de Parkinson. En effet, cette étude a confirmé qu'une rTMS à haute fréquence peut réduire significativement les signes moteurs des patients parkinsoniens. Par contre, les rTMS à basse fréquence montrent des résultats variables avec en général une absence d'amélioration significative d'après l'échelle UPDRS. Bien que la rTMS à haute fréquence puisse entraîner quelques effets secondaires comme des syncopes, elle présente une bonne sécurité d'emploi quand elle est réalisée selon les recommandations en vigueur. C'est une technique facile à appliquer et bien tolérée qui pourrait être utilisée comme outil thérapeutique en complément des stratégies actuelles. Cependant, le coût, le

manque de spécialistes, et le manque de connaissance sur les effets secondaires d'une potentialisation à long terme par rapport aux thérapeutiques pharmacologiques actuelles sont des éléments qui limitent aujourd'hui l'utilisation de la rTMS. De plus, davantage d'études sont actuellement nécessaires afin (i) de préciser les paramètres de stimulation les plus adaptés, (ii) d'étudier l'effet de la rTMS sur la progression de la maladie, et (iii) d'étudier ses effets sur des aspects non-moteurs de la maladie de Parkinson comme la démarche, la cognition et la mémoire (Elahi et Chen, 2009).

Une récente étude s'est intéressée à l'effet neuroprotecteur de la rTMS chez un rat traité à la 6-OHDA (Yang et al., 2010). Après 4 semaines de traitement à la rTMS, le taux de perte de neurones dopaminergiques dans la substance noire a été diminué par rapport aux rats n'ayant pas reçu ce traitement. De plus, la rTMS a entraîné une diminution du taux de cyclooxygénase-2 et du tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) dans la substance noire et a permis de prévenir la chute du taux de dopamine dans le striatum.

C. La thérapie cellulaire dans la maladie de Parkinson

Les principaux troubles moteurs sont dus à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacte (SNc) entraînant une diminution du taux de dopamine dans le striatum. L'idée de pouvoir venir combler durablement ce défaut de dopamine dans le striatum en réalisant des greffes cellulaires intra-striatales a émergé dans les années 1980. Différents types cellulaires ont été, ou pourraient être utilisés : des cellules chromaffines de la glande médullosurrénale, des cellules du corps carotidien, des neurones dopaminergiques immatures (ou neuroblastes) issus de mésencéphales ventraux fœtaux, des cellules souches neurales ou des cellules souches mésenchymateuses. Différentes approches de greffes ont été utilisées et sont encore étudiées : les autogreffes, les allogreffes et les xénogreffes.

Outre cette stratégie qui consiste à remplacer un type cellulaire en dégénérescence, la thérapie cellulaire est également envisagée dans une stratégie de neuroprotection dont

l'objectif est d'augmenter la résistance des cellules encore épargnées par le processus pathogénique et de renforcer leur capacité de survie face à un environnement toxique ou délétère.

1. Les cellules chromaffines de la glande médullosurrénale

Les cellules chromaffines sont des cellules du système neuroendocrinien localisées dans la glande médullosurrénale, et dans les ganglions du système nerveux sympathique. Embryologiquement, ces cellules dérivent de la crête neurale. Elles ont l'intérêt de posséder certaines enzymes nécessaires à la biosynthèse des catécholamines (Marieb, 1999).

Afin de restaurer le déficit de dopamine dans la SNc des patients parkinsoniens, l'idée était de réaliser une autogreffe avec des cellules facilement accessibles et pouvant synthétiser la dopamine. Les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales répondaient à ces critères. De plus, les patients parkinsoniens pouvaient *a priori* vivre sans troubles majeurs avec une médullosurrénale. Des essais dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson ont montré une bonne survie et une bonne fonctionnalité des greffons. Malgré des incertitudes sur le mode d'action de ces greffons, des essais cliniques ont été conduits chez l'Homme. Deux patients d'après Madrazo et al., (1987) ont présenté des améliorations motrices et cognitives. Cependant, ces résultats sont remis en question par les analyses post-mortem effectuées 16 ans après. En effet, ces analyses montrent une très faible survie des cellules greffées et une absence complète de cellules positives pour la tyrosine-hydroxylase (TH), une enzyme clef de la synthèse dopaminergique (Kompoliti et al., 2007). Les autres études montrent une faible amélioration transitoire du comportement moteur (Backlund et al., 1985; Lindvall et al., 1987). Cette voie a finalement été abandonnée, de par les résultats peu encourageants et de par l'importante morbidité provoquée par la double intervention chirurgicale (abdominale puis neurochirurgicale).

2. Les cellules du corps carotidien

Le corps carotidien, situés à proximité du sinus carotidien, est un chémorécepteur composé de différents types cellulaires. Les corps carotidiens sont stimulés par une chute d'oxygène ou de pH, et par une augmentation de dioxyde de carbone dans le sang. Une fois stimulés, ces chémorécepteurs, via l'activation du centre respiratoire bulbaire, entraînent une augmentation de la ventilation pulmonaire (Pocock et Richards, 2004). Puisque certaines de ces cellules du corps carotidien sécrètent de la dopamine en réponse à une hypoxie, elles ont constitué une source cellulaire possible pour le traitement de la maladie de Parkinson. Des agrégats cellulaires préparés à partir de corps carotidiens ont été greffés dans le striatum de rats ou de primates non-humains utilisés comme modèles de la maladie de Parkinson (Espejo et al., 1998; Luquin et al., 1999). La récupération partielle des symptômes moteurs a conduit à la mise en place d'un essai clinique sur 13 patients. Une amélioration à un an pour la majorité des patients, et à 3 ans pour 3 d'entre-eux, a été observée, mais les analyses indiquent une très faible survie des cellules greffées et l'absence d'incorporation du marqueur dopaminergique 18F- Fluorodopa (F-Dopa) (Minguez-Castellanos et al., 2007). Même si un bénéfice a été observé chez certains patients, l'origine des améliorations motrices reste à déterminer et l'absence de signal fluorodopa en tomographie par émission de positons n'est guère encourageante.

3. Les neurones dopaminergiques immatures (ou neuroblastes) issus du mésencéphale ventral

Les neuroblastes sont des cellules précurseurs des neurones et des cellules gliales. Le mésencéphale ventral (MV) qui correspond à l'ébauche embryonnaire de la substance noire (SN) est à l'origine des cellules dopaminergiques de la SN. C'est pourquoi les neuroblastes de cette région sont également appelés neurones dopaminergiques immatures (Delhaye-Bouchaud, 2001).

a. Les allogreffes

(i) Les essais chez l'animal

Les premiers essais de greffe allogénique de neuroblastes fœtaux dopaminergiques dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson ont débuté dans les années 1970. Au cours de ces essais, différents paramètres ont été évalués comme le site de greffe, l'âge des embryons à partir desquels sont récupérés les neuroblastes, ainsi que les procédures de dissection et de transplantation (Arenas, 2010). Ces études ont été menées sur différentes espèces animales : le singe, le porc, et majoritairement le rat. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des cellules fœtales issues du mésencéphale ventral prélevé au stade où les neuroblastes de la SN amorcent leur différenciation terminale, et greffées dans le striatum de l'hôte. Cette stratégie permet d'obtenir au sein de cette structure cible, des neurones dopaminergiques capables de rétablir l'apport en dopamine. Des greffes de ces cellules mésencéphaliques dans le striatum de rats lésés à la 6-OHDA (Perlow et al., 1979; Herman et Abrous, 1994) ou de primates lésés par l'administration de MPTP, montrent une récupération des fonctions motrices (Elsworth et al., 2000). Les analyses ont confirmé la présence d'un greffon sain, la présence de neurones dopaminergiques dans le striatum (Perlow et al., 1979; Herman et Abrous, 1994), la formation de synapses entre les neurones greffés et les neurones du parenchyme striatal (Freund et al., 1985) ainsi que la synthèse et la libération de dopamine par les neurones greffés (Zetterstrom et al., 1986). Ces essais d'allotransplantation ont également mis en évidence la possibilité de greffer des neuroblastes fœtaux dans le striatum sans traitement immunosuppresseur. Cependant, cet état de « tolérance » est rompu par une greffe d'un tissu périphérique comme une greffe de peau, et les deux greffons sont alors rejetés (Duan et al., 1997). De nos jours, la possibilité que des allogreffes intracérébrales puissent faire l'objet d'une réaction de rejet dans les mois qui suivent l'opération paraît de plus en plus plausible (Krystkowiak et al., 2007).

Ainsi, ces études montrent un rôle bénéfique de la greffe des neuroblastes dopaminergiques issus du mésencéphale ventral dans le striatum d'un animal, modèle de la maladie de Parkinson (et donc avec ses limites), présentant une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SN.

(ii) Les essais cliniques

C'est dans la fin des années 1980 que les premières transplantations de neurones mésencéphaliques ont été réalisées chez l'Homme (Lindvall et al., 1989). Ces patients présentaient une maladie de Parkinson sévère avec un traitement pharmacologique devenu insuffisant. L'hétérogénéité des résultats de ces études est liée à une variabilité de certains paramètres : l'âge des embryons humains à partir desquels sont récupérés les neuroblastes du mésencéphale ventral (7-9 semaines versus 6-7 semaines par exemple), la localisation intra-striatale de la greffe (parties antérieures et postérieures du putamen) ou encore la durée des interventions (Lindvall et al., 1992; Deierborg et al., 2008). Dans le meilleur des cas, ces études ont montré que les cellules greffées permettaient de restaurer une libération de dopamine dans le striatum, et d'améliorer certains symptômes moteurs comme la rigidité et la bradykinésie, mais pas ou peu le tremblement de repos (Deierborg et al., 2008). Ces améliorations motrices ont été observées dans la majorité des cas jusqu'à 17 voire 36 mois (Peschanski et al., 1994). Dans la plupart des cas, cette greffe a permis de diminuer les doses de lévodopa. Dans certains cas, l'amélioration a été telle, que les patients ont été en mesure de retourner travailler. Les analyses par tomographie à émission de positons (TEP) ont mis en évidence une augmentation de la capture de fluorodopa au niveau du site de greffe. Cette incorporation de fluorodopa a été observée jusqu'à 10 ans après la greffe chez un patient (Deierborg et al., 2008). Or l'intensité de capture de fluorodopa est corrélée au niveau de récupération motrice (Remy et al., 1995). Par ailleurs, il faut savoir que les greffes de neuroblastes mésencéphaliques sont effectuées avec une suspension cellulaire hétérogène contenant des progéniteurs gliaux connus pour produire des facteurs importants pour la survie, la différenciation et la maturation des neurones dopaminergiques. Ces facteurs pourraient donc influencer favorablement la survie et l'intégration des neuroblastes mésencéphaliques après leur greffe dans un cerveau adulte.

Bien que ces résultats soient encourageants, la greffe de neuroblastes issus de mésencéphales ventraux humains est confrontée à plusieurs problèmes. Tout d'abord, les centres d'investigation clinique ne respectent pas les mêmes paramètres quant à l'âge des fœtus, la dissection du tissu fœtal, sa conservation et la composition des milieux utilisés pour la dissection et l'injection. D'autre part, l'apparition de dystonies et de dyskinésies chez les patients greffés a constitué un réel frein au développement de la greffe de cellules mésencéphaliques humaines (Deierborg et al., 2008). En effet, ces mouvements involontaires qui persistent en l'absence de lévodopa thérapie étaient en général retrouvés chez 50% des

patients greffés. Le mécanisme responsable de cet effet indésirable et invalidant n'est pas connu, mais il se pourrait que les cellules dopaminergiques greffées ne reproduisent pas une libération physiologique de dopamine (Olanow et al., 2009). Par ailleurs, la plupart des cellules greffées meurent dans la première semaine après la greffe. On estime que seulement 10 à 20% des cellules greffées survivent. Il est donc nécessaire d'avoir un nombre important de cellules mésencéphaliques à greffer pour obtenir un effet thérapeutique. Cependant, l'une des limites au développement des allogreffes intracérébrales est l'utilisation de matériel fœtal d'origine humaine. En effet, le matériel mésencéphalique est prélevé sur des embryons à la suite d'interruption volontaire de grossesse et après le consentement éclairé de la mère. De plus, afin de réaliser une greffe bilatérale chez un patient atteint de la maladie de Parkinson, il est nécessaire de disposer de 7 à 8 fœtus ce qui pose un problème d'« approvisionnement » (Isacson et al., 2001; Bjorklund et al., 2003). Outre ces considérations pratiques, l'utilisation de tissu fœtal humain soulève des questions et des problèmes éthiques.

b. Les xénogreffes

Face aux problématiques éthiques et à la faible disponibilité de neuroblastes dopaminergiques mésencéphaliques, il était indispensable de trouver une autre source cellulaire. Ainsi, il a été proposé d'utiliser des cellules d'autres espèces. Le porc paraît l'animal le plus adapté au développement de xénogreffes de cellules dopaminergiques. D'une part, c'est un animal dont l'élevage est assez facile, qui possède un nombre élevé d'embryons et chez qui il est possible de réaliser des transgénèses et des knock-out (Cozzi et White, 1995). D'autre part, la taille des cerveaux humains et porcins étant très proche, les neurites émis par les neurones porcins sont de longueur comparable à celle retrouvée lors d'allotransplantation (Isacson et al., 1995; Armstrong et al., 2002).

Cependant, la greffe porcine pose le problème du risque sanitaire. Le maintien des animaux dans des conditions exemptes d'organismes pathogènes spécifiques (EOPS), permet d'éviter la transmission de la plupart des agents infectieux comme le cytomégalo virus (Gollackner et al., 2003). Malgré ces conditions EOPS, il reste le risque de transmission de virus endogènes intégrés dans le génome porcine, les PERV (Porcine Endogenous Retrovirus). Alors que des études *in vitro* ont montré que des PERV contenus dans des lignées cellulaires pouvaient contaminer des cellules humaines (Patience et al., 1997; Weiss, 1999), des analyses chez des patients ayant été en contact avec des tissus porcins n'ont pas révélé de signe

d'infection même plusieurs années après (Paradis et al., 1999). Pour écarter ce risque encore probable même s'il est apparemment faible, il est possible de sélectionner des porcs dépourvus de PERV ou présentant des PERV inactifs.

(i) Les essais chez l'animal

Les essais chez l'animal ont eu pour objectif l'étude de la survie, de la différenciation et des capacités restauratrices de neuroblastes mésencéphaliques porcins prélevés sur des fœtus âgés de 3 à 4 semaines et greffés dans le striatum d'animaux immunosupprimés présentant des lésions de la voie nigro-striée. Ces études montrent que les neuroblastes mésencéphaliques porcins pouvaient survivre jusqu'à 15-20 semaines dans le striatum de rats lésés à la 6-OHDA. Les analyses comportementales ont pu corrélérer la présence des cellules dopaminergiques greffées à l'amélioration des fonctions motrices (Galpern et al., 1996). Les neurones isolés à partir de diverses aires cérébrales de fœtus porcins, transplantés dans des régions lésées homotypiques ou ectopiques du cerveau de rats adultes, peuvent émettre des axones qui recolonisent les régions normalement afférentées par les neurones détruits pour reconstituer partiellement la cytoarchitecture (Isacson et Deacon, 1997). Il semble donc que les neurones fœtaux porcins puissent utiliser les voies de guidage axonal d'un hôte xénogénique même dans un cerveau adulte.

(ii) Les essais cliniques

Alors que peu d'expérimentations ont été menées chez l'animal, des essais cliniques ont été réalisés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Une des études a consisté en une greffe unilatérale intra-striatale de cellules issues du mésencéphale ventral d'embryons de porc. Les greffes ont été tolérées, mais seulement trois patients sur douze ont présenté une amélioration clinique évaluée à 30% un an après la greffe. Cependant, les analyses par TEP n'ont pas montré d'augmentation d'intensité du signal fluorodopa au niveau du site d'implantation. Une analyse post-mortem d'un des patients décédé 7 mois après la greffe d'une embolie pulmonaire, a révélé la présence de neurones dopaminergiques porcins mais en très faible nombre. Par ailleurs, le greffon présentait un environnement inflammatoire

et une réponse immune objectivée par la présence de cellules microgliales activées et de lymphocytes T. Enfin, aucune contamination par des PERV n'a été détectée dans la préparation cellulaire ou *in situ* après la greffe (Deacon et al., 1997; Schumacher et al., 2000).

4. Les cellules souches

De par leur caractère indifférencié, leur capacité d'auto-renouvellement, et la possibilité de les modifier *in vitro*, les cellules souches représentent une source cellulaire attractive pour la thérapie cellulaire. On distingue différents types de cellules souches selon leur capacité de différenciation :

- Les cellules souches totipotentes.

Elles sont à l'origine de tous les types cellulaires d'un organisme ainsi que des annexes embryonnaires. Elles peuvent donc conduire, par prolifération et différenciation, au développement d'un individu ou organisme entier. Ces cellules correspondent au zygote (œuf fécondé) jusqu'au stade huit cellules de la morula.

- Les cellules souches pluripotentes.

Elles peuvent donner tous les types cellulaires des trois feuillets embryonnaires (ectoderme, mésoderme, endoderme), mais ne peuvent se différencier en cellules des annexes embryonnaires. Ces cellules ne peuvent donc être à l'origine d'un organisme entier. Ces cellules souches pluripotentes, appelées cellules souches embryonnaires (cellules ES) correspondent aux cellules de la masse interne du blastocyste.

- Les cellules souches multipotentes.

Elles sont déjà engagées dans un programme tissulaire spécifique et peuvent donc générer les différents types cellulaires d'un tissu. Elles se trouvent dans les tissus différenciés d'un organisme adulte.

- *Les cellules souches unipotentes.*

Elles ne peuvent se différencier qu'en un seul type cellulaire. Elles sont présentes dans différents organes comme par exemple la peau, le foie ou la muqueuse intestinale.

Il faut également ajouter à ces cellules souches embryonnaires (ES) et adultes, les cellules souches dites induites (iPS). Elles correspondent à des cellules somatiques que l'on a reprogrammées pour qu'elles acquièrent les propriétés de prolifération et de pluripotence de cellules ES.

Trois principaux types de cellules souches sont actuellement à l'étude dans la thérapie cellulaire de la maladie de Parkinson : les cellules souches neurales, les cellules souches embryonnaires et les cellules souches mésenchymateuses.

a. Les cellules souches neurales

Les cellules souches neurales (CSN) sont les cellules souches multipotentes du système nerveux central (SNC). Elles sont à l'origine de précurseurs neuronaux et gliaux qui donnent au final les différents types cellulaires du SNC : les neurones et les cellules gliales. Les CSN sont présentes dans le cerveau embryonnaire (Kalyani et al., 1997) ainsi que dans certaines structures du cerveau adulte dans lesquelles la neurogénèse reste active (Eriksson et al., 1998; Palmer et al., 2000).

Embryologiquement, les CSN proviennent du neuroépithélium du tube neural (Kalyani et al., 1997). Dans le cerveau adulte, deux principales zones de neurogénèse, ou niches germinatives, ont été décrites : la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux (ZSV ; (Lois et Alvarez-Buylla, 1993) et la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe (ZSG ; Bayer et al., 1982; Kuhn et al., 1996; Gould et al., 1998). Les CSN issues de la ZSV migrent via le courant migratoire rostral jusqu'au bulbe olfactif où elles se différencient (Lois et Alvarez-Buylla, 1993; Carlen et al., 2002). Les CSN de la ZSG migrent dans la couche granulaire du gyrus denté où elles se différencient (Cameron et McKay, 2001).

Les SCN ont fait l'objet de différents travaux en auto-, allo- et xénogreffes.

(i) Les essais en autogreffe

Plusieurs travaux ont montré l'utilisation thérapeutique potentielle de ces cellules souches neurales (SCN) dans la maladie de Parkinson en prélevant des CSN dans des régions non lésées du SNC et en les amplifiant *in vitro*. En effet, une étude montre l'intégration fonctionnelle de CSN issues du tissu cérébral adulte de rongeurs, transplantées de manière autologue dans le SNC de ces animaux (Muraoka et al., 2006). Chez l'Homme, une telle greffe de CSN a été réalisée chez un patient atteint de la maladie de Parkinson (Levesque et al., 2009). Des échantillons tissulaires cérébraux corticaux et sous-corticaux ont été obtenus lors d'une intervention chirurgicale. Les CSN ont été isolées et amplifiées *in vitro* pendant plusieurs mois. Neuf mois après le prélèvement, les suspensions cellulaires contenant des neurones dopaminergiques et GABAergiques ont été microinjectées unilatéralement dans le striatum du patient, sans traitement immunosuppresseur. Une augmentation de la capture de fluorodopa a été observée à 3 et 12 mois du côté greffé. Une amélioration motrice a été observée jusqu'à 36 mois post-greffe, mais à partir de la 4^{ème} année, une détérioration du comportement moteur du patient a été observée sans en connaître pour le moment la cause (Levesque et al., 2009).

(ii) Les essais en xénogreffe

L'utilisation de CNS animales pour l'Homme permettrait de s'affranchir des problèmes éthiques liés à l'utilisation de matériel fœtal d'origine humaine. Chez l'animal, une étude a montré la capacité des CSN porcines greffées chez un rat lésé à la 6-OHDA et immunosupprimé à la cyclosporine, à se différencier en neurones dopaminergiques et à stimuler la croissance axonale des neurones de l'hôte (Armstrong et al., 2002).

b. Les cellules souches embryonnaires

Une attention particulière a été portée aux cellules souches embryonnaires (cellules ES) humaines (cellules souches pluripotentes) dans l'espoir de régénérer des types cellulaires spécifiques de tissus, et notamment les neurones dopaminergiques. Cependant, cette stratégie thérapeutique présente actuellement de nombreuses difficultés. Il a été montré que des greffes de cellules ES indifférenciées chez l'animal entraîne la formation de tératomes ou tératocarcinomes (Deierborg et al., 2008; Luo et al., 2009; Arenas, 2010). Toutefois, alors que des autogreffes de cellules ES dans le cerveau de souris entraînent un tératocarcinome, la xéno greffe de cellules ES murines dans le cerveau de rats montre une différenciation et une migration au site lésionnel des cellules greffées. La barrière d'espèce semble dans ce cas agir comme un effet suppresseur de tumeur. Afin d'éviter l'apparition de tumeurs, il semble qu'une différenciation *in vitro* en neurones dopaminergiques avant la greffe réduise la capacité tumorale des cellules (Luo et al., 2009). Cependant, bien que des neurones dopaminergiques, différenciés depuis une co-culture de cellules ES humaines et d'astrocytes, et greffés dans le striatum de rats parkinsoniens, aient permis une amélioration motrice significative, des tumeurs neuroépithéliales ont été retrouvées 8 semaines après la greffe (Arenas, 2010). D'autres travaux ont montré que la greffe de neurones dopaminergiques issus des cellules ES de rongeurs ou de primates non-humains permettent une amélioration motrice dans des modèles animaux rongeurs ou primates non-humains de la maladie de Parkinson (Olanow et al., 2009). Actuellement, la survie des neurones dopaminergiques greffés après différenciation de cellules souches embryonnaires est limitée et les améliorations motrices obtenues ne sont pas supérieures à celles obtenues par la greffe de cellules mésencéphaliques ventrales fœtales. Une sécurité d'emploi fiable de ces cellules souches n'a pas encore été établie par les études précliniques. De nombreux protocoles sont actuellement étudiés pour à la fois, augmenter le taux de différenciation cellulaire, éliminer les cellules indifférenciées à l'origine de tumeurs et augmenter la survie des neurones dopaminergiques *in vivo*. Malgré ces efforts, la formation de tumeurs représente actuellement une limitation majeure à l'utilisation de cette stratégie (Olanow et al., 2009; Arenas, 2010).

c. Les cellules souches mésenchymateuses

(i) Définition et généralités

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) ou cellules souches stromales multipotentes, découvertes par Friedenstein dans les années 1970, sont des cellules souches stromales non hématopoïétiques multipotentes, progénitrices de différents lignages cellulaires tels que le cartilage, le tissu adipeux, le muscle et l'os (Friedenstein et al., 1976; Uccelli et al., 2008). Physiologiquement, les MSC participent à la formation du microenvironnement stromal de la moelle osseuse. Les MSC participent au développement des autres cellules stromales et des progéniteurs hématopoïétiques via des signaux d'induction et de régulation qui influent également sur leur propre développement (Uccelli et al., 2008).

Les MSC sont présentes dans différents types cellulaires comme par exemple la moelle osseuse, le tissu adipeux, le sang, le sang du cordon ombilical, le muscle, le cartilage ou encore la peau (Dahlke et al., 2009). Cependant, la source de MSC la plus accessible et donc la plus étudiée reste la moelle osseuse bien que la population de MSC ne représente que 0,0001 à 0,01 % des cellules nucléées de la moelle osseuse adulte (Brazelton et al., 2000). Actuellement, l'isolement des MSC est maîtrisé pour différentes espèces comme l'Homme (Pittenger et al., 1999), la souris (Baddoo et al., 2003), le rat (Santa Maria et al., 2004), le babouin (Devine et al., 2001), le mouton (Airey et al., 2004), le chien (Silva et al., 2005), le porc (Moscoso et al., 2005) et la vache (Bosnakovski et al., 2005).

En culture, les MSC présentent une forte hétérogénéité d'expression des marqueurs en fonction de l'espèce, de la source tissulaire ou des conditions de culture, mais il existe un consensus sur l'absence de CD11b (marqueur des cellules immunes) et de CD45 (marqueur des cellules hématopoïétiques). Le marqueur des cellules souches hématopoïétiques, CD34, est très rarement retrouvé, de même que les marqueurs endothéliaux (CD31 ; Javazon et al., 2004). Stro-1 est l'un des marqueurs de MSC le plus connu (historiquement l'un des premiers marqueurs trouvés chez l'Homme ; Gronthos et al., 2003). Les populations cellulaires négatives pour Stro-1 ne sont pas capables de former des colonies (Simmons et Torok-Storb, 1991). En 2009, le groupe d'étude MISOT (mesenchymal stem cells in solid organ transplantation) a établi des critères phénotypiques et fonctionnels définissant les MSC ainsi

que des recommandations quant aux conditions de cultures cellulaires (pour revue Dahlke et al., 2009).

Les possibilités de différenciation cellulaire *in vitro* des MSC sont actuellement fortement étudiées. Différentes conditions de cultures cellulaires permettent de différencier les MSC en différents types cellulaires appartenant à la même lignée embryonnaire, à savoir mésodermique, que les MSC. Différentes équipes ont obtenu à partir de MSC, des chondrocytes, des ostéocytes et des adipocytes (figure 37, Uccelli et al., 2008). Les MSC seraient également capables, selon certains auteurs, de se transdifférencier dans les lignées ecto- et endodermiques. Plusieurs études ont étudié la capacité des MSC à se transdifférencier en cellules neurales dans l'espoir de pouvoir les utiliser dans des stratégies de thérapie cellulaire de maladies neurodégénératives. 20 à 60% de cellules des lignées de MSC murines « clonales » peuvent présenter les caractéristiques d'ostéoblastes, de chondroblastes, d'hépatocytes, de cardiomyocytes, de cellules endothéliales, ou de neurones en 2 à 3 semaines (Lee et al., 2004; Yoon et al., 2005). Sous l'influence d'inducteurs particuliers, les MSC pourraient même induire des phénotypes sérotoninergiques, GABAergiques ou dopaminergiques (Kondo et al., 2005). Cependant, ces derniers résultats sont extrêmement controversés, car avant toute induction, les MSC exprimaient certains transcrits codant pour des molécules considérées comme spécifiquement neuronales (Deng et al., 2006). Nonobstant, sans même une différenciation en neurones, les MSC présentent différents intérêts en thérapie cellulaire cérébrale et notamment pour les pathologies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson.

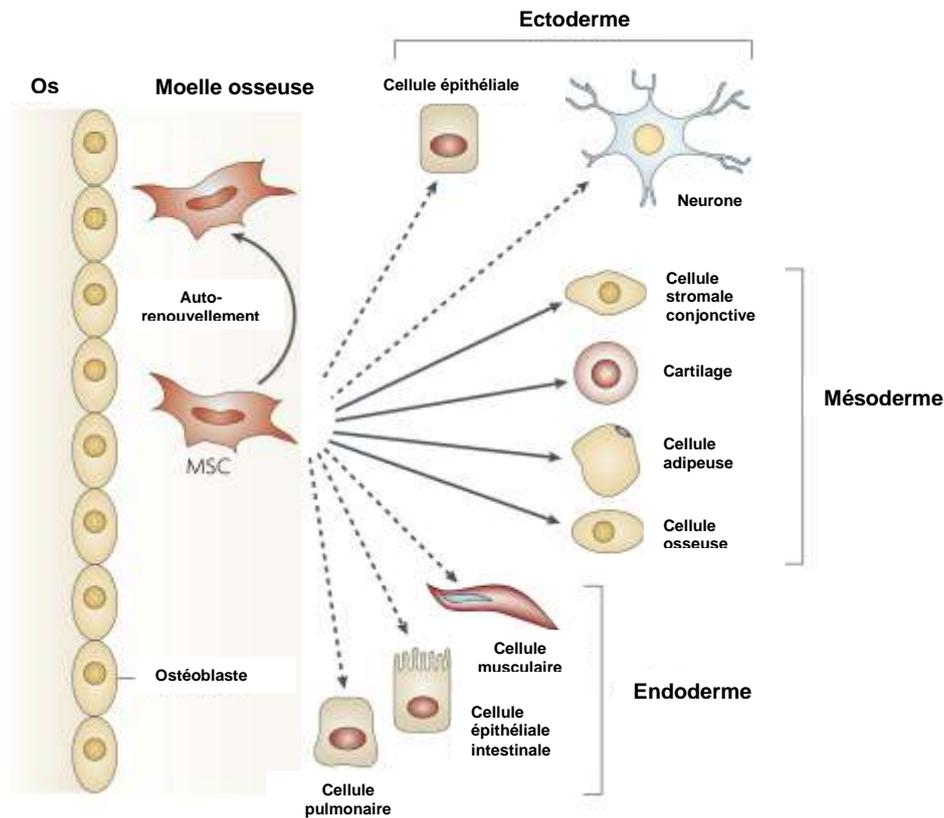


Figure 37: Capacité de différenciation voire de transdifférenciation des cellules souches mésenchymateuses (MSC) *in vitro*.

Depuis la moelle osseuse, les MSC sont capables d'auto-renouvellement (flèche courbe) et de différenciation en cellules de la lignée mésodermique (flèches pleines). Bien que certaines expériences suggèrent une transdifférenciation des MSC en cellules de la lignée ectodermique et endodermique (flèches en pointillées), ces résultats restent actuellement controversés. D'après (Uccelli et al., 2008).

(ii) Les trois principaux intérêts des MSC dans la thérapie cellulaire cérébrale

A la suite d'une lésion cérébrale, par exemple, les MSC ont la capacité de migrer sur ce site lésionnel et peuvent alors interagir avec l'environnement pathologique. Les MSC présentent trois grands intérêts pour la thérapie cellulaire de pathologies neurodégénératives : une synthèse de constituants de la matrice extracellulaire, des propriétés immunosuppressives, et une synthèse de facteurs trophiques et neurotrophiques.

La matrice extracellulaire (MEC) est impliquée dans la modulation de fonctions neuronales telles que la croissance des neurites et les migrations cellulaires (Bonneh-Barkay et Wiley, 2009). Or, les MSC participent à la synthèse de constituants de la matrice extracellulaire et à son fonctionnement. En effet, les MSC expriment de nombreux récepteurs responsables de leur adhésion à la matrice extracellulaire (Verfaillie, 1998). Ces récepteurs incluent la famille des intégrines (liaison à la fibronectine, à la laminine ou au collagène). Des récepteurs pour les molécules d'adhésion intracellulaire (ICAM), et vasculaires (VCAM) ont été détectés ainsi que pour la sélectine 2 (Conget et Minguell, 1999; Pittenger et al., 1999). L'hypothèse d'une participation dynamique des MSC dans le microenvironnement matriciel, est confortée par la mise en évidence de la production par les MSC d'une grande variété de molécules matricielles comme la fibronectine et le collagène de type I (Azizi et al., 1998; Zhao et al., 2002). Ainsi, de par le rôle de la MEC dans certaines fonctions neuronales et de par l'implication des MSC dans la stabilisation de la MEC, les MSC participent potentiellement au maintien de fonctions neuronales pouvant être perturbées dans les pathologies neurodégénératives.

Les propriétés immunosuppressives des MSC rendent ces cellules intéressantes en thérapie cellulaire. En effet, les MSC sont capables de moduler l'intensité d'une réponse immunitaire (Aggarwal et Pittenger, 2005). Tout d'abord, les MSC expriment peu de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I et pas de classe II. De plus, elles n'expriment pas les molécules de costimulation CD86, CD40 ou CD40L et ainsi, peuvent ne pas être reconnues par des lymphocytes T alloréactifs (Siegel et al., 2009). Cependant, l'effet inhibiteur des MSC sur le système immunitaire n'est pas dépendant du système CMH de classe I (Krampera et al., 2003). Les MSC vont moduler l'activité de différents types cellulaires telles que les lymphocytes T, les cellules NK, et les lymphocytes B (Aggarwal et Pittenger, 2005). En effet, les MSC sont capables d'inhiber la prolifération des lymphocytes T naïfs, mémoires, CD4+ et CD8+, en les maintenant dans les phases G0/G1 du cycle cellulaire. De plus, les MSC vont induire l'augmentation de production des lymphocytes T régulateurs *in vitro* et *in vivo* (Aggarwal et Pittenger, 2005; Siegel et al., 2009). Les MSC exercent leur action sur les cellules NK en inhibant leur prolifération et en diminuant leur sécrétion d'IFN γ . Tout comme les lymphocytes T, les lymphocytes B sont inhibés par les MSC et maintenus dans les phases G0/G1. Les MSC inhibent également la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes ainsi que leur production d'immunoglobulines, et sont responsables d'une diminution d'expression de récepteurs aux chémokines CXCR4, CXCR5 et CXCR7 (Siegel et al., 2009). L'activité immunosuppressive des MSC a été confortée par la

faible réponse immunitaire obtenue après la transplantation allogénique ou xénogénique de MSC dans le striatum de rats (Rossignol et al., 2009). Différents mécanismes sont impliqués dans les propriétés immunomodulatrices des MSC. Tout d'abord, l'enzyme indoléamine-2,3-dioxygénase (IDO), qui catalyse la conversion du tryptophane en kynurénine, est surexprimée par les MSC dans des conditions inflammatoires telles qu'une exposition à l'IFN γ . Dans un contexte inflammatoire, la déplétion en tryptophane et donc la diminution de synthèse de kynurénine, entraîne une inhibition de croissance et de fonctions des lymphocytes T, B et des cellules NK (Siegel et al., 2009). Un autre médiateur immunosuppresseur, la prostaglandine E2 (PGE2) est sécrétée par les MSC. Cette PGE2 entraîne une diminution de la réponse Th1 au profit d'une réponse Th2 avec une augmentation de sécrétion d'IL4. De même, cette PGE2 inhibe la sécrétion de TNF α des cellules dendritiques alors qu'elle induit l'expression d'IL10 (Aggarwal et Pittenger, 2005; Siegel et al., 2009). Le monoxyde d'azote (NO) synthétisé par l'isoforme inductible de la NO synthase (iNOS) participe à l'inhibition des lymphocytes T. Le contact des MSC avec les cellules CD4 $^{+}$ et CD8 $^{+}$ entraîne une augmentation d'expression de l'enzyme iNOS dans les MSC. Le NO libéré inhibe la prolifération des lymphocytes T en inhibant la phosphorylation de stat5, facteur de transcription clé dans l'activation et la prolifération des lymphocytes T (Siegel et al., 2009). Chabannes et al., a également montré que l'hème oxygénase 1 participe à l'activité immunosuppressive des MSC (Chabannes et al., 2007). Enfin, les MSC sont responsables de l'expression d'un phénotype immature des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces CPA vont alors produire moins d'IL-12, de TNF α , de CD86, et de HLA-DR, au profit d'une plus grande quantité d'IL-10 (Siegel et al., 2009).

En plus de leur effet immunosuppresseur, les MSC présentent l'intérêt de sécréter des facteurs neurotrophiques tels que Nerve Growth Factor (NGF) et le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Chen et al., 2002; Parr et al., 2007). En effet, alors que les MSC se différencient très peu en neurones *in vivo* (Brazelton et al., 2000; Lescaudron et al., 2003), leur injection montre une amélioration des animaux présentant des lésions cérébrales. Cet effet est probablement lié à la sécrétion de tels facteurs neurotrophiques qui influencent le microenvironnement (Dunbar et al., 2006). Les facteurs neurotrophiques sont, en effet, indispensables au développement du système nerveux et à la mise en place des modifications synaptiques en conditions physiologiques (plasticité cérébrale) ou suite à des dommages (Dunbar et al., 2006). Les MSC présentent l'intérêt de migrer vers le site lésionnel (souvent inflammatoire) même lors d'une administration systémique (Brooke et al., 2007). Ainsi, en 2008, Park et al., a montré que l'injection intraveineuse de MSC dans un modèle de rat

parkinsonien, induit par un inhibiteur de protéasome (MG-132), entraîne une diminution de 50% de la perte de neurones dopaminergiques *in vivo* et une augmentation du taux de dopamine dans le striatum. De plus, cette injection de MSC a entraîné une diminution de l'inflammation caractérisée par une moindre activation des cellules gliales (Park et al., 2008). Ainsi, ces différentes caractéristiques des MSC justifient leur étude dans des stratégies thérapeutiques de maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson.

(iii) Les essais de thérapie cellulaire chez les animaux

Leur propriété immunosuppressive et leur multipotence ont fait des MSC des cellules de grand intérêt dans les thérapies cellulaires de nombreuses pathologies. Plusieurs études chez les animaux ont actuellement été réalisées. Par exemple, une administration locale de MSC chez des souris présentant un infarctus du myocarde a montré des effets anti-apoptotiques et mitogènes (Mirotsoou et al., 2007). D'autres études montrent un certain effet bénéfique des MSC dans différents modèles animaux de pathologies telles que le diabète de type 1, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, les accidents vasculaires cérébraux ou encore par exemple, l'arthrite rhumatoïde (Lee, 2008). D'autres études dans lesquelles des MSC ont été administrées en systémique chez des souris présentant une encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE, modèle animal de la sclérose en plaque) ont montré une inhibition des cellules T spécifiques de la myéline, l'induction d'une tolérance (Zappia et al., 2005), ainsi qu'une inhibition de la production des anticorps spécifiques de la myéline et une diminution de la perte axonale (Gerdoni et al., 2007).

En ce qui concerne les pathologies neurodégénératives, une étude s'est intéressée à l'effet de la greffe de MSC humaines, non différenciées, dans le striatum de rats lésés à la 6-OHDA. Avant la greffe, les MSC exprimaient des marqueurs de cellules indifférenciées ou s'engageant dans une voie neurale, mais ne présentaient pas de marqueur de cellules gliales. Après la greffe de ces cellules, quelques MSC greffées ont acquis un phénotype de type glial, mais seulement chez les animaux lésés. De plus, les rats lésés ont montré une augmentation de survie des cellules dopaminergiques de la voie nigro-striée ainsi qu'une amélioration du comportement moteur par rapport aux rats contrôles n'ayant pas reçu la greffe. Aucune différenciation des MSC en phénotype neural n'a été observée *in vivo* (Blandini et al., 2010). Ainsi une greffe de MSC indifférenciées conduit à une amélioration motrice dans ce modèle de rat parkinsonien.

Afin d'augmenter la capacité des MSC à exercer un rôle bénéfique sur les neurones dopaminergiques, des chercheurs souhaitent utiliser les MSC comme cellules vectrices de facteurs trophiques et neurotrophiques. Les MSC sont alors génétiquement modifiées avant leur injection *in vivo* : « thérapie génique *ex vivo* » (cette dernière approche sera développée dans le chapitre de thérapie génique). Pour exemple, cette combinaison entre la thérapie cellulaire et la thérapie génique, a récemment été évaluée dans un modèle murin transgénique de la maladie de Huntington (Dey et al., 2010). Des MSC génétiquement modifiées, surexprimant le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ou le nerve growth factor (NGF) ont été injectées dans le striatum de ces souris. Les résultats montrent que les MSC surexprimant le BDNF peuvent créer un environnement striatal permettant de ralentir le processus neurodégénératif et ainsi améliorer les fonctions motrices dans ce modèle animal. Une autre approche vise à différencier les MSC *in vitro*, par l'utilisation de milieux de cultures spécifiques, en MSC sécrétrices de facteurs neurotrophiques (MSC-SFN). C'est ce que Sadan et al., a réalisé en 2009. Les MSC cultivées dans des milieux de culture d'induction sont devenues des MSC sécrétrices de brain-derived neurotrophic factor (BDNF) et de glial-cell line-derived neurotrophic factor (GDNF, puissant facteur neurotrophique des neurones dopaminergiques). Après l'injection de ces MSC-SFN dans le striatum de rats lésés à la 6-OHDA, une amélioration du comportement moteur associée à une augmentation du taux de dopamine dans le striatum a été observée (Sadan et al., 2009). Ainsi, les différentes propriétés des MSC indifférenciées ainsi que la possibilité de les utiliser comme cellules vectrices après une étape de modification génétique par exemple, suscitent actuellement un grand intérêt dans la recherche de nouvelles approches de thérapie cellulaire pour les pathologies neurodégénératives dont la maladie de Parkinson.

(iv) Les essais cliniques

Les MSC ont été utilisées chez un enfant atteint d'une ostéogénèse imparfaite (Horwitz et al., 1999). Une administration systémique de MSC allogéniques a permis d'accélérer la reformation de la moelle osseuse de patients cancéreux ayant reçu de fortes doses de chimiothérapies (Koc et al., 2000). Les MSC ont également été utilisées dans une « graft versus host disease » (GVHD) suite à une greffe de moelle osseuse (Le Blanc et al., 2004). Les MSC ont permis une inhibition de la réactivité cellulaire T du donneur contre les tissus sains de l'hôte, confirmant leur effet immunosuppresseur.

Le faible nombre d'essais cliniques ne peut suffisamment nous renseigner sur la sécurité d'emploi clinique des MSC. Cependant, le risque le plus important est l'accélération du développement de tumeur par leur effet immunosuppresseur. D'autre part, un nombre élevé de passages cellulaires *in vitro* montre l'apparition d'aberrations cytogéniques et par conséquent un risque de développement tumoral une fois administrées dans l'organisme, comme ce fut le cas dans des modèles animaux. Un faible nombre de passages cellulaires permet de s'assurer de la non transformation des MSC en cellules malignes, et les greffes de MSC chez l'Homme n'ont alors pas été suivies de développement tumoral (Uccelli et al., 2008).

D. La thérapie génique dans la maladie de Parkinson

De par la nature chronique et progressive de la maladie de Parkinson, une libération continue de facteurs améliorant la capacité de survie et de sécrétion des neurones dopaminergiques via une thérapie génique pourrait constituer un moyen de ralentir significativement la progression de la maladie. Pour cette stratégie de thérapie génique, plusieurs gènes d'intérêt peuvent être transférés (le glial cell line-derived neurotrophic factor, la neurturine, la tyrosine-hydroxylase, la L-amino-acide aromatique décarboxylase ou dopa-décarboxylase, la GTP-cyclohydrolase-1, l'acide glutamique décarboxylase), différents types de virus peuvent être utilisés (des adénovirus, des virus associés aux adénovirus, des lentivirus) et différentes structures cérébrales peuvent être ciblées (la substance noire, le striatum, le putamen, le noyau sous-thalamique) (Lu et al., 2005; Ye et al., 2007; Kaplitt, 2010). Suite à la réalisation d'essais chez l'animal, des essais cliniques sont actuellement en cours. Par ailleurs, le développement de la thérapie génique *ex vivo* offre actuellement une alternative intéressante à la thérapie génique classique, en combinant les effets potentiellement bénéfiques des cellules greffées et du transgène (Deierborg et al., 2008).

1. Le glial cell line-derived neurotrophic factor

Le glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) appartient à la famille des transforming growth factor-beta (TGF β). Il est connu pour ses effets neurotrophiques *in vitro* et *in vivo* permettant une augmentation de l'excitabilité des neurones dopaminergiques. Le GDNF est le facteur neuroprotecteur le plus puissant des neurones dopaminergiques. En plus de son effet cytoprotecteur, il favorise la régénération axonale. Les récepteurs au GDNF sont exprimés dans l'ensemble de l'organisme, mais le GDNF est rapidement dégradé et ne peut que très faiblement traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'administration intracérébrale du GDNF reste actuellement la seule voie possible (Deierborg et al., 2008).

a. Transfert *in vivo* du gène GDNF par thérapie génique

(i) Les essais chez l'animal

L'expression durable du GDNF via des adénovirus (Ad), des virus associés aux adénovirus (AAV) ou via des lentivirus (LV) a été évaluée et développée dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson depuis une dizaine d'année. Comme pour toute thérapie génique, le paramètre clé de l'utilisation de vecteurs viraux est la sécurité d'emploi comprenant une faible toxicité, une stabilité génétique et une faible immunogénicité (Deierborg et al., 2008).

Initialement, les adénovirus ont été utilisés car ils présentent plusieurs avantages : une transduction du gène d'intérêt dans les cellules mitotiques ou non, une capacité d'insertion d'un gène de grande taille et une grande efficacité d'expression du gène. De plus, le cheminement rétrograde du virus le long des axones depuis les terminaisons axonales jusqu'aux corps cellulaires permet de cibler les neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) par l'injection du vecteur viral dans le striatum (Deierborg et al., 2008). En effet, Derek et al., a montré qu'une injection d'un vecteur viral de type adénovirus contenant le GDNF humain, près de la SN permet de protéger les neurones dopaminergiques d'une dégénérescence chez des rats lésés à la 6-OHDA injectée dans le striatum. Cette expérimentation a montré une réduction, de trois fois, de la perte de neurones dopaminergiques par rapport aux contrôles (Mandel et al., 1997). Une autre étude chez le rat,

dans laquelle le vecteur adénoviral contenant le GDNF a été injecté dans le striatum tout comme la 6-OHDA, montre une augmentation du nombre de neurones dopaminergiques dans la SN de 100%, associée à une amélioration motrice. Cependant, plusieurs études ont montré qu'une telle thérapie génique entraîne un phénomène inflammatoire important, malgré l'effet bénéfique sur les neurones dopaminergiques. En effet, les vecteurs Ad entraînent une forte réponse immunitaire pouvant altérer la durée d'expression du gène et donc remettre en question l'utilisation de tels vecteurs viraux dans une stratégie thérapeutique à long-terme (Deierborg et al., 2008).

L'utilisation des vecteurs viraux associés aux adénovirus (AAV) présente différents intérêts : une faible immunogénicité et une intégration stable du transgène dans un site spécifique du génome de la cellule hôte, limitant ainsi le risque de mutagénèse associée à une insertion aléatoire du transgène dans le génome cellulaire. Les AAV contenant le GDNF ont été utilisés avec succès dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson. Par exemple, l'administration du gène GDNF via un AAV, dans le striatum, quatre semaines avant une lésion à la 6-OHDA, a permis une augmentation de 300 à 600% du nombre de cellules positives pour la tyrosine-hydroxylase (enzymes indispensable à l'anabolisme de la dopamine) six semaines après l'injection du vecteur viral. Une amélioration motrice a également été mesurée. Toutefois, il faut noter que cette stratégie de thérapie génique permet davantage de limiter une perte neuronale avant l'administration de 6-OHDA, que d'exercer une neuroprotection une fois la lésion réalisée. Donc l'efficacité de cette thérapie génique au GDNF devrait offrir de meilleurs résultats chez des patients présentant une maladie de Parkinson débutante (Deierborg et al., 2008).

C'est plus récemment que l'utilisation de lentivirus comme vecteur viral du GDNF s'est développée (LV-GDNF). Une étude chez le primate, dans laquelle le LV-GDNF a été injecté dans le striatum et la substance noire une semaine après une injection intracarotidienne de MPTP, a montré une réversion des déficits moteurs et une très faible perte de neurones dopaminergiques de la SN, six mois plus tard. Des analyses par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) huit mois après l'injection du LV-GDNF, ont confirmé la surexpression du GDNF dans les ganglions de la base. Dans la plupart des études réalisées en utilisant un lentivirus comme vecteur viral, le nombre de cellules positives pour la tyrosine-hydroxylase n'est pas plus élevé que lors de l'utilisation d'AAV. Cependant, l'utilisation des lentivirus en thérapie génique présente un risque plus élevé de mutagénèse et donc de développement tumoral par l'insertion au hasard du transgène dans le génome de la cellule hôte. Ainsi, l'utilisation des AAV dans les modèles animaux est actuellement reconnue pour posséder le meilleur rapport efficacité/ risque (Deierborg et al., 2008).

(ii) Les essais chez l'Homme

Malgré des résultats encourageants dans les modèles animaux, les essais cliniques de thérapie génique pour le GDNF n'ont pas débuté (clinicaltrials.gov). Cependant, des essais cliniques utilisant le GDNF, mais administré par d'autres moyens sont actuellement en cours.

En effet, la modification génétique *in vivo* de cellules cibles peut avoir pour conséquences des effets délétères. L'un des problèmes est l'incapacité de contrôler le nombre de gènes insérés dans le génome cellulaire et donc la quantité de protéine exprimée. Ce problème peut être évité en utilisant un lentivirus contenant un promoteur qui up-régule la réponse thérapeutique en fonction de la progression de la pathologie. Par exemple, on peut augmenter l'expression du transgène en utilisant le promoteur de la GFAP (glial fibrillary acidic protein) dont l'activité augmente de façon parallèle à la progression de la pathologie. Dans ces expériences, l'expression du transgène est physiologiquement régulée et augmente en fonction de la sévérité de la lésion à la 6-OHDA. De plus, une surexpression du transgène peut altérer les fonctions normales de la cellule hôte. L'insertion au hasard du transgène responsable d'un processus tumoral constitue un autre problème. Le transfert *ex vivo* du gène d'intérêt dans une cellule hôte et son séquençage peuvent permettre de vérifier l'absence d'activation d'oncogènes (Deierborg et al., 2008). Des vecteurs lentiviraux qui ne peuvent s'insérer dans le génome cellulaire (vecteurs lentiviraux à intégration déficiente) sont également en cours d'étude afin d'éviter ces insertions au hasard du transgène (Wanisch et Yanez-Munoz, 2009). Enfin, l'un des risques est le développement d'une réponse immunitaire contre la protéine exprimée par le transgène ou contre l'un des composants protéiques du vecteur viral. Les AAV sont, à cet égard, préférés en thérapie génique car ils n'infectent pas les cellules dendritiques et ne sont pas facilement détectés par le système immunitaire. Cependant, les patients peuvent y avoir été exposés auparavant lors d'une infection virale et donc y être immunisés. De plus, il existe également un risque de recombinaison virale qui rétablirait alors ses capacités répliquatives. La technique du transfert de gène *ex vivo*, qui se fait dans un environnement contrôlé, limite ces risques (Deierborg et al., 2008). Bien que ces considérations existent quelque soit le transgène, des thérapies géniques chez le patient parkinsonien sont actuellement en évaluation pour d'autres transgènes que le GDNF.

Les essais cliniques utilisant le GDNF ont fait suite aux résultats encourageants obtenus chez des primates non-humains parkinsoniens notamment après une administration continue de GDNF dans les ventricules conduisant à une réversion des symptômes. Le

premier essai clinique a été réalisé chez des patients parkinsoniens par injection en bolus du GDNF dans les ventricules. Les résultats de cet essai ont été négatifs. Dans un autre essai le GDNF a été administré en continu à l'aide d'une pompe et d'un cathéter directement dans le putamen sur une période de 3 ans. Cet essai a montré que l'utilisation du GDNF était sûre, et permettait une diminution des symptômes parkinsoniens et une augmentation du taux de neurones dopaminergiques. D'autres essais ont confirmé ces résultats. Cependant, le mode d'administration via une pompe et un cathéter est complexe et les concentrations de GDNF devaient être très élevées. Un autre essai clinique avec un système d'administration locale différent et pour des doses de GDNF plus faibles, n'a pas mis en évidence d'effets bénéfiques (Behrstock et al., 2006).

b. Transfert ex vivo du gène GDNF dans des cellules hôtes avant une greffe cellulaire

Plusieurs études montrent le potentiel que peut représenter une transfection cellulaire *ex vivo* pour le gène d'intérêt avant la greffe de ces cellules hôtes. De plus, la cellule hôte en elle-même peut être choisie afin d'augmenter le potentiel thérapeutique.

De par leurs propriétés immunosuppressives, les cellules souches mésenchymateuses (MSC) représentent des cellules hôtes d'intérêt pour cette thérapie génique *ex vivo*. Par exemple, une administration intraveineuse de MSC chez une souris auparavant traitée au MPTP, protège contre la perte des neurones dopaminergiques (Deierborg et al., 2008).

Les cellules souches neurales (CSN) sont également utilisées dans cette approche de transfert de gène *ex vivo*. Par exemple, une injection de CSN contenant le gène du GDNF dans le striatum de souris 16 jours avant une lésion à la 6-OHDA prévient la mort des neurones dopaminergiques et améliore les troubles moteurs (Deierborg et al., 2008). D'autres études ont montré une expression de GDNF pendant 3 mois à partir de CSN humaines génétiquement modifiées, chez des rongeurs et des primates, modèles de la maladie de Parkinson. En effet, des CSN humaines génétiquement modifiées pour sécréter du GDNF sous le contrôle d'un promoteur inductible ont été greffées dans le striatum de rats dix jours après une lésion partielle à la 6-OHDA. Deux semaines après la greffe, ces CSN modifiées sécrétaient du GDNF à un taux physiologique et suffisant pour augmenter la survie des neurones dopaminergiques et la croissance des fibres neuronales. A huit semaines, ces CSN

continuent à libérer du GDNF dont le taux augmente également dans la substance noire (Behrstock et al., 2006).

Les astrocytes sont également un type cellulaire pouvant être génétiquement modifié *ex vivo* pour exprimer du GDNF. Ces astrocytes ainsi modifiés ont montré un effet neuroprotecteur chez des rongeurs traités à la 6-OHDA, via une injection dans la SN (Deierborg et al., 2008).

2. La neurturine

La neurturine (NTN) est un facteur de croissance qui agit sur les neurones dopaminergiques via un complexe de récepteurs composé des récepteurs alpha-1 et alpha-2 de la famille du GDNF (GDNF family receptor alpha-1 et -2 ; GFRA1, 2). Les effets neuroprotecteur et neurodégénératif de la neurturine sont similaires à ceux du GDNF *in vitro* et *in vivo* (Deierborg et al., 2008).

a. Les essais chez les animaux

Des vecteurs viraux de type AAV contenant la NTN, ont montré leur efficacité dans des modèles rongeurs de la maladie de Parkinson, induits par la 6-OHDA ou des modèles primates non-humains traités au MPTP. Ces essais chez les animaux ont permis de mettre en évidence un effet neuroprotecteur avec une amélioration de la fonction dopaminergique et une plus grande survie cellulaire. De plus, des études précliniques de l'administration d'AAV codant pour la NTN ont montré une bonne tolérance à long terme avec une absence de toxicité localisée ou systémique (Manfredsson et Mandel, 2010).

De la même manière que pour le GDNF, la thérapie génique *ex vivo* est également à l'étude pour la NTN. Une récente étude a évalué l'effet bénéfique d'une greffe de MSC génétiquement modifiées pour exprimer la NTN (MSC-NTN) chez des rats lésés à la 6-OHDA. Les MSC-NTN ont été injectées dans le striatum et les animaux ont présenté une

amélioration du comportement moteur et une augmentation du nombre de fibres dopaminergiques dans le striatum (Ye et al., 2007).

b. Les essais cliniques

Un premier essai clinique de phase I a été conduit chez 12 patients parkinsoniens âgés de 35 à 72 ans, par la société Ceregene Inc (<http://www.ceregene.com>). Ces patients ont reçu une injection bilatérale dans les putamen de CERE-120, un AAV de sérotype 2 contenant le gène de la neurturine. Les résultats montrent tout d'abord que la procédure a été bien tolérée avec une absence d'effet secondaire significatif à un an. De plus, certaines mesures de la fonction motrice montrent une amélioration significative. Ces résultats préliminaires montrent la bonne tolérance de la procédure et l'efficacité potentielle du CERE-120 comme traitement potentiel (Marks et al., 2008). Les résultats de ce premier essai clinique ont conduit à la réalisation d'un essai de phase II en double-aveugle. Cependant, les résultats sont décevants, avec seulement une amélioration modeste du score UPDRS (Manfredsson et Mandel, 2010). Un autre essai clinique de phase I/II, en cours de sélection des patients (environ une cinquantaine) va consister en une injection bilatérale de CERE-120 dans les putamen et dans la substance noire (clinicaltrials.gov, numéro NCT00985517).

3. La tyrosine-hydroxylase, la L-amino-acide aromatique décarboxylase, et la GTP-cyclohydrolase-1

L'objectif de ces thérapies géniques impliquant des enzymes de l'anabolisme de la dopamine est d'augmenter la synthèse de dopamine par les neurones dopaminergiques, comme le permet la lévodopa thérapie. Cependant, les prises orales donc intermittentes de lévodopa sont associées à l'apparition de dyskinésies après quelques années de ce traitement (Bjorklund et al., 2009). En effet, chez le rat, une administration constante intracérébrale de lévodopa ne conduit pas à l'apparition de dyskinésies induites, contrairement aux prises orales répétées (Bjorklund et al., 2010). Ainsi, cette stratégie de thérapie génique permettrait une

synthèse constante de dopamine et donc éviterait l'apparition des dyskinésies induites (Bjorklund et al., 2009).

La tyrosine est métabolisée en L-3,4-dihydroxyphénylalanine (dopa) par la tyrosine-hydroxylase (TH), enzyme limitante. La dopa est ensuite métabolisée en dopamine par la L-amino-acide aromatique décarboxylase (AADC) ou dopa-décarboxylase (DDC). De plus, la GTP-cyclohydrolase-1 (GCH1) est une enzyme permettant la synthèse de la tétrahydrobioptérine (BH4), le cofacteur de la TH (figure 38; Bjorklund et al., 2009).

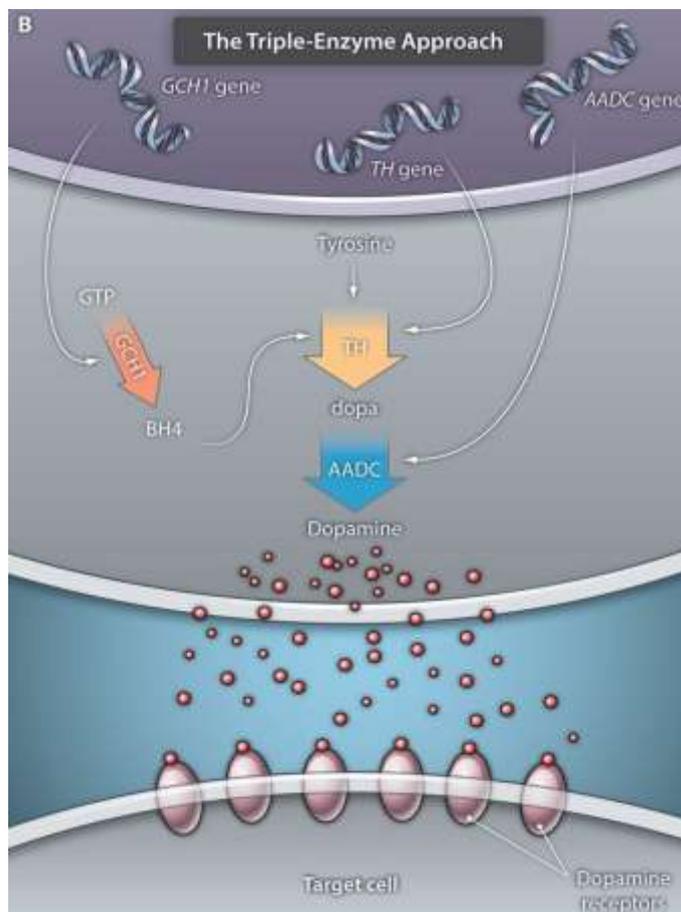


Figure 38: les enzymes de métabolisation de la dopamine, d'intérêt pour la thérapie génique dans la maladie de Parkinson.

AADC : L-amino-acide aromatique décarboxylase,

BH4 : tétrahydrobioptérine,

GCH1 : GTP-cyclohydrolase-1,

GTP : guanosine triphosphate,

TH : tyrosine-hydroxylase

D'après (Bjorklund et al., 2009).

Différentes stratégies de thérapie génique, actuellement développées, combinent le transfert de différents gènes impliqués dans la synthèse de la dopamine : l'AADC seul, la TH et la GCH1, ou l'AADC, la TH et la GCH1. Il existe aussi des essais de thérapie génique *ex vivo* à partir de cellules souches mésenchymateuses (MSC) modifiées pour exprimer la TH.

a. Les essais chez les animaux

Après des travaux chez les rongeurs, une étude chez des primates non-humains montrent un effet bénéfique sur huit ans, du transfert du gène AADC seul, associé à une lévodopa thérapie *per os* adaptée (Bankiewicz et al., 2006; Hadaczek et al., 2010). Des primates non-humains mâles ont été lésés au MPTP, puis ont reçu une dose du vecteur viral de type AAV contenant le gène humain de l'AADC (AAV-hAADC) dans le striatum. Les analyses montrent une amélioration clinique à long-terme, un besoin en lévodopa thérapie significativement plus faible, et une diminution des effets secondaires induits par la lévodopa thérapie. Les imageries confirment une activité persistante de l'AADC pendant huit ans après l'injection virale et donc le maintien de l'expression du transgène. L'AAV-hAADC permet de restaurer efficacement la capacité des neurones du striatum à convertir la lévodopa en dopamine. Des analyses post-mortem ne montrent pas de signes d'inflammation et de microglie activée. Cette stratégie de thérapie génique a été transposée à l'Homme.

D'autres études se sont intéressées au transfert des gènes des trois enzymes : AADC, TH et GCH1. Tout d'abord, il a été montré que la coexpression de la TH et de l'AADC, via deux vecteurs viraux AAV séparés, entraîne une plus grande efficacité de production de dopamine et une amélioration motrice chez des rats lésés à la 6-OHDA, par rapport au seul transfert du gène de la TH. Par ailleurs, des études ont montré que non seulement, les taux de TH et d'AADC, mais aussi de BH4 étaient diminués dans le striatum des patients parkinsoniens. Une nouvelle étude a alors entrepris d'évaluer le bénéfice du transfert des trois gènes (AADC, TH et GCH1) portés par des vecteurs viraux différents. Après avoir vérifié *in vitro* qu'une triple transfection est bien plus efficace qu'une double, des rats parkinsoniens ont reçu une injection de ces trois vecteurs viraux AAV-AADC, AAV-TH et AAV-GCH1. Ce triple transfert de gènes est associé à une augmentation de production de BH4 et de dopamine dans les neurones du striatum lésés. De plus, les améliorations motrices, plus importantes que dans le cas de double transfection, ont perduré pendant 12 mois (Shen et al., 2000). Une autre étude chez le primate non-humain a été réalisée en transfectant ces gènes mais portés sur un même vecteur lentiviral (Jarraya et al., 2009). Cette étude a montré que l'injection de ce vecteur lentiviral tricistronique codant pour les gènes de la TH, de l'AADC et de la GCH1, dans le striatum de primates lésés au MPTP permet une augmentation des concentrations extracellulaires en dopamine, associée à une correction des déficits moteurs pendant 12 mois sans apparition de dyskinésies.

Björklund et al., s'est intéressé au transfert des gènes de la tyrosine-hydroxylase (TH) avec celui de la GTP-cyclohydrolase-1 (GCH1), chez le primate non-humain parkinsonien sans y intégrer le gène de la L-amino-acide aromatique décarboxylase (AADC) (Björklund et al., 2010). En effet, l'objectif est d'éviter une augmentation cytosolique non contrôlée de catécholamines dans les neurones du striatum, qui pourrait inhiber la synthèse des précurseurs de la dopamine, ou exercer un effet cytotoxique. En évitant le transfert du gène de l'AADC, cette possible complication devrait être évitée. Cependant, cette stratégie suppose que l'activité et la quantité de l'enzyme AADC restent suffisantes dans les neurones dopaminergiques du patient parkinsonien afin de pouvoir synthétiser suffisamment de dopamine. Ceci ne devrait pas constituer un facteur limitant dans les phases précoces de la maladie. Des travaux chez les rongeurs ont montré que le transfert des gènes TH et GCH1 via un vecteur viral de type AAV sérotype 5, permettant une synthèse continue de dopa, entraînait une amélioration significative du comportement moteur et une disparition des dyskinésies lévodopa induites accompagnées par une normalisation de la transmission dopaminergique. Björklund et son équipe, a réalisé une injection de vecteurs viraux AAV codant soit pour la TH, soit pour la GCH1, dans un ratio de 5 pour 1, dans le striatum de rats lésés à la 6-OHDA. Les résultats montrent une bonne amélioration de la fonction motrice jusqu'à 6 mois post-injection. De plus, les animaux n'ont pas développé de dyskinésies sous lévodopa thérapie *per os*.

Une étude de thérapie génique *ex vivo* du gène de la TH via des MSC a été réalisée chez des rats lésés à la 6-OHDA. Après la modification génétique des MSC grâce une transfection du gène TH par un vecteur viral AAV (MSC-TH), les MSC-TH ont été injectées dans le striatum de ces rats. Les résultats montrent une rapide multiplication des MSC-TH *in vitro*, avec une efficacité d'expression du gène d'environ 75%. L'injection des MSC-TH aux rats parkinsoniens a permis une amélioration du comportement moteur. De plus, des analyses immunohistochimiques ont confirmé l'expression du gène de la TH autour du point d'injection. Le taux de dopamine dans le striatum des rats lésés a été trouvé nettement supérieur à celui des rats contrôles. Ainsi, cette modification génétique des MSC a montré un effet bénéfique dans ce modèle animal de la maladie de Parkinson (Lu et al., 2005).

b. Les essais cliniques

Concernant la stratégie de thérapie génique faisant intervenir l'AADC seul, un premier essai clinique de phase I est actuellement en cours (numéro NCT00229736, clinicaltrials.gov). Dans cet essai des patients atteints d'une maladie de Parkinson à un stade modéré ont reçu une injection dans la putamen du vecteur viral AAV-AADCh (h pour humain). Ce procédé de thérapie génique a été bien toléré, malgré la survenue d'une hémorragie symptomatique et de deux non symptomatiques. Les patients présentent une amélioration des scores moteurs, associée à une amélioration fonctionnelle du striatum comme le montrent les analyses d'imagerie (Christine et al., 2009).

Un essai clinique de phase I/II (numéro NCT00627588, clinicaltrials.gov) est actuellement en cours de sélection de patients afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit ProSavin® (Oxford BioMedica) correspondant au lentivirus d'origine équine (equine infectious anemia virus (EIAV) vector) tricistronique (TH, AADC et GCH1) (Kaplitt, 2010).

4. L'acide glutamique décarboxylase

L'acide glutamique décarboxylase (GAD) catalyse la synthèse du GABA. Chez les patients parkinsoniens, l'activité du noyau sous-thalamique (NST) est augmentée principalement en raison d'une diminution du nombre des afférences GABAergiques depuis le globus pallidus. Des études chez l'Homme, ont montré qu'une réduction de l'activité du NST par des stimulations électriques ou par des injections intracérébrales de GABA, peut améliorer les signes cliniques d'une maladie de Parkinson avancée (Kaplitt et al., 2007). L'un des essais de transfert de gène de la GAD via un AVV, chez les animaux, a montré une forte neuroprotection vis-à-vis des neurones dopaminergiques de la substance noire et une amélioration du comportement moteur (Luo et al., 2002). L'objectif est, en effet, de permettre au NST de produire son propre GABA. Ce GABA synthétisé pourra être libéré dans le globus pallidus interne et dans la substance noire pars reticulata qui présentent aussi une diminution du nombre des afférences GABAergiques. Ainsi, le rétablissement du niveau d'activité du NST et des ganglions de la base permettrait de réguler les signaux allant au thalamus et aux structures corticales, conduisant alors à l'amélioration des signes cliniques moteurs de la

maladie de Parkinson. Ainsi, afin d'inhiber le NST de manière continue, l'idée d'augmenter l'expression de la GAD dans le NST par thérapie génique a abouti à des essais cliniques.

Actuellement un essai clinique de phase I de transfert du gène de la GAD dans le NST, (numéro NCT00195143, clinicaltrials.gov) a été réalisé. Un essai de phase II est actuellement en cours de réalisation (numéro NCT00643890, clinicaltrials.gov). Dans le premier essai clinique, l'injection d'un AVV-GAD dans le NST a été réalisée chez 11 hommes et une femme atteints d'une maladie de Parkinson. L'étude a montré une bonne tolérance et une absence d'effet indésirable. De plus, les patients ont présenté une amélioration motrice trois mois après le traitement et pendant 12 mois, objectivée par le score de l'échelle UPDRS et confortée par des analyses d'imagerie montrant une diminution du métabolisme thalamique (Feigin et al., 2007; Kaplitt et al., 2007).

E. Combattre la progression de la maladie de Parkinson: la neuroprotection

Dans les 40 dernières années, les stratégies thérapeutiques de la maladie de Parkinson ont eu pour objectif principal de diminuer les symptômes liés à la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire en administrant un précurseur de la dopamine au niveau striatal (lévodopa), en augmentant la synthèse endogène de la dopamine (inhibiteurs de la monoamine oxydase B) ou en utilisant des agonistes des récepteurs dopaminergiques. Cependant, aucune molécule n'a encore montré la capacité à ralentir le processus pathologique de la maladie et notamment la perte des neurones dopaminergiques (Schapira, 2009). La neuroprotection, l'une des stratégies actuellement en cours de recherche, consiste à protéger les neurones dopaminergiques des processus de mort cellulaire et ainsi permettre un ralentissement de la progression de la maladie (Clarke, 2004). La neuroprotection est donc principalement destinée aux maladies débutantes, d'où la nécessité d'un diagnostic de plus en plus précoce.

Actuellement, dans la maladie de Parkinson, plusieurs stratégies et plusieurs molécules de neuroprotection sont envisagées : des antioxydants, des anti-apoptotiques, des stabilisateurs de la fonction mitochondriale, ou encore des anti-inflammatoires (Clarke, 2004).

1. Cibler les dysfonctions mitochondriales

Les dysfonctions mitochondriales participent à la pathogénèse de la maladie de Parkinson. En effet, une dysfonction mitochondriale conduit à un stress oxydatif, à des altérations de l'ADN mitochondrial, à une modification de la morphologie de la mitochondrie, à des altérations dans les mécanismes de fusion et de fission mitochondriales, et au final à des dommages neuronaux. Plusieurs molécules sont actuellement en évaluation, comme par exemple, le coenzyme Q10 (CoQ10) et la créatine, le peptide Szeto-Schiller, des molécules activant la voie Nrf2/ARE comme le sulphoraphane et les triterpénoïdes.

a. Effet neuroprotecteur de la créatine et du coenzyme Q10

La créatine est un acide organique de type guanidique, synthétisé à partir d'acides aminés, naturellement présent chez les vertébrés, et qui représente une source énergétique pour le fonctionnement musculaire et neural. La créatine entre dans le cerveau et les muscles squelettiques via un transporteur de la créatine dépendant du sodium. Elle devient physiologiquement active après sa transformation enzymatique en phosphocréatine, constituant alors une réserve énergétique notamment dans l'activité synaptique où de l'ATP est nécessaire (Beal, 2009).

Plusieurs travaux *in vitro* et *in vivo* ont montré l'effet neuroprotecteur de la créatine. *In vitro*, une administration continue de créatine a permis d'améliorer significativement la survie de neurones dopaminergiques après une administration de MPTP. De la même manière, la créatine protège les cellules de l'effet toxique de la 6-OHDA. Dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson, la créatine a entraîné une réduction de la perte de neurones dopaminergiques de la substance noire (SN). L'effet neuroprotecteur a également été montré

vis-à-vis de l'excitotoxicité induite par la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ainsi que dans des modèles animaux de la maladie de Huntington ou d'Alzheimer.

Les effets bénéfiques de la créatine dans les modèles animaux de différentes pathologies neurologiques ont conduit à la réalisation d'essais cliniques pour la maladie d'Alzheimer, de Huntington et de Parkinson. Dans un premier essai clinique de la maladie de Parkinson, la créatine a amélioré l'humeur des patients alors qu'aucune variation de score à l'échelle UPDRS n'a été observée. Dans un autre essai clinique, le score UPDRS a été amélioré et la progression de la maladie des patients traités à la créatine a été diminuée de 50% à un an. D'autres essais cliniques sont annoncés, notamment de phase III dans la maladie de Parkinson et de Huntington (Beal, 2009).

Le coenzyme Q10 (CoQ10) ou ubiquinone est un composé biologique essentiel dans la chaîne respiratoire mitochondriale. C'est un accepteur d'électrons des complexes I et II. De plus, il joue un rôle antioxydant important dans la membrane lipidique mitochondriale et notamment dans la membrane interne. Par son interaction avec l'alpha-tocophérol (l'une des formes de la vitamine E), le CoQ10 peut directement récupérer et neutraliser des radicaux libres. Il exerce également une activité anti-apoptotique en bloquant la fixation de Bax à la mitochondrie (Beal, 2009).

Le CoQ10 exerce son activité neuroprotectrice aussi bien dans des modèles cellulaires qu'animaux. *In vitro*, il atténue les dysfonctions mitochondriales induites par la roténone et le paraquat. Un prétraitement des neurones avec le CoQ10 permet de maintenir l'intégrité fonctionnelle de la mitochondrie et diminue le taux de substances réactives à l'oxygène (ROS). Chez les souris âgées traitées par le MPTP, le CoQ10 exerce un effet protecteur en diminuant la perte de neurones dopaminergiques de la SN. Beal et al., a récemment montré que la combinaison de la créatine et du CoQ10 exerçait un effet neuroprotecteur majoré chez des animaux traités au MPTP ou dans des modèles animaux de la maladie de Huntington.

Des essais cliniques pour le CoQ10 dans la maladie de Parkinson ont montré une réduction dose dépendante du score UPDRS. Actuellement un essai clinique de phase III associant le CoQ10 (1200 mg ou 2400 mg/24h) à la vitamine E (1200 mg/24h) a débuté (numéro NCT00740714, clinicaltrials.gov) (Beal, 2009; Littarru et Tiano, 2010).

Un dérivé du CoQ10, le mitoQ, résultant de la conjugaison du CoQ10 aux ions triphényl alkyl phosphonium entraîne une réduction du taux de ROS et préserve la fonction mitochondriale après une déplétion en glutathion (Szeto, 2006; Beal, 2009). Un essai clinique de phase II du mitoQ (numéro NCT00329056), réalisé en Nouvelle Zélande, n'a pas montré d'effet bénéfique majeur de ce composé (Beal, 2009; Snow et al., 2010).

b. Effet neuroprotecteur des peptides Szeto-Schiller

Les peptides Szeto-Schiller (SS) sont des petits peptides cationiques aromatiques synthétisés pour neutraliser les radicaux libres, après être entrés dans la mitochondrie. En plus de neutraliser des radicaux libres, les peptides SS peuvent inhiber la peroxydation des lipides comme le montrent des expérimentations *in vitro* d'inhibition de l'oxydation de l'acide linoléique et de la lipoprotéine de faible densité (LDL). Leur action antioxydante peut être attribuée aux résidus tyrosine ou diméthyltyrosine. La petite séquence de ces peptides (5 acides aminés) leur permet de traverser librement les membranes malgré une charge nette de 3+ au pH physiologique (Szeto, 2006).

Des études montrent que le peptide SS31, prévient le processus apoptotique, la nécrose, le stress oxydatif et l'inhibition du transport d'électrons de la chaîne mitochondriale. Le SS31 exerce une protection des neurones contre le processus apoptotique induit par l'action du tert-butylhydroperoxyde (inducteur de radicaux libres), en diminuant la quantité de ROS et en diminuant l'activité des caspases. Le SS31 permet également de protéger les neurones de l'effet toxique du MPP⁺ et du peroxyde d'hydrogène. L'efficacité de ce peptide a été évaluée dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson et d'Alzheimer (Szeto, 2006; Beal, 2009).

c. Implication de la voie Nrf2/ARE et des triterpénoïdes dans la neuroprotection

L'un des mécanismes de défenses cellulaires le plus important contre les ROS et les intermédiaires électrophiles fait intervenir la séquence génétique de l'élément de réponse antioxydant (ARE pour antioxidant responsive element) dans les régions promotrices de certains gènes. Le système de défense cellulaire dépendant d'ARE est contrôlé par le facteur de transcription NF-E2-related factor-2 (Nrf2). Dans des conditions normales, la transcription de Nrf2 est down-réglée par la molécule kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) qui se lie à lui dans le cytosol empêchant ainsi sa translocation nucléaire. Quand les cellules sont exposées, par exemple, à un stress oxydatif, Nrf2 échappe à la répression de Keap1 et active alors l'élément de réponse ARE. Ce dernier régule la transcription de nombreux gènes cytoprotecteurs dont ceux codant pour des protéines antioxydatives, des molécules anti-inflammatoires et les enzymes de détoxification connues sous le nom d'enzymes de phase 2.

d. Implication de PGC-1 alpha dans la neuroprotection

Récemment, le peroxisome proliferator activator receptor γ coactivator-1 alpha (PGC-1 α), un régulateur transcriptionnel impliqué dans la respiration et la biogénèse mitochondriales, est devenu une nouvelle cible potentiellement thérapeutique des maladies neurodégénératives. PGC-1 α régule diverses fonctions métaboliques dans plusieurs tissus en activant une cascade qui fait intervenir de nombreux gènes comme les facteurs respiratoires nucléaires 1 et 2, les facteurs de transcription mitochondriaux et le récepteur alpha lié aux œstrogènes (Beal, 2009; pour revue Tiraby et Langin, 2005).

Plusieurs études ont montré l'implication de PGC-1 α dans la maladie de Huntington. De plus, après une administration de MPTP, les neurones dopaminergiques, chez une souris déficiente en PGC-1 α , sont beaucoup plus sensibles à la toxicité du MPTP. L'ensemble des études menées, met en évidence que ce régulateur transcriptionnel participe aux perturbations cellulaires observées dans les maladies neurodégénératives.

e. Les sirtuines : de nouvelles cibles potentielles dans la neuroprotection

Les sirtuines (SIRT) appartiennent aux protéines de la famille des histones déacétylases NAD⁺ dépendantes. Ces protéines sont impliquées dans de nombreux processus cellulaires dont notamment le fonctionnement mitochondrial, le métabolisme cellulaire (néoglucogenèse par exemple), la survie cellulaire et le vieillissement (Beal, 2009). Parmi ces sirtuines, deux ont présenté un plus grand intérêt : la sirtuine 1 (SIRT1) et 2 (SIRT2). En effet, l'activation de la SIRT1 et l'inhibition de la SIRT2 exercent un effet protecteur sur les neurones dopaminergiques via une diminution de la polymérisation de l'alpha-synucléine (figure 40; Kazantsev et Kolchinsky, 2008). Dans un modèle cellulaire, la molécule AGK2 permet de réduire de manière dose-dépendante la toxicité cellulaire liée à l'alpha-synucléine. Ainsi, des inhibiteurs de SIRT2 sont actuellement développés et évalués comme agents neuroprotecteurs (Dillin et Kelly, 2007; Alcaín et Villalba, 2009). Le mécanisme par lequel ces sirtuines influencent la polymérisation de l'alpha-synucléine n'est pas encore élucidé. Cependant, SIRT2 semble impliquée dans le fonctionnement du cytosquelette (Dillin et Kelly, 2007).

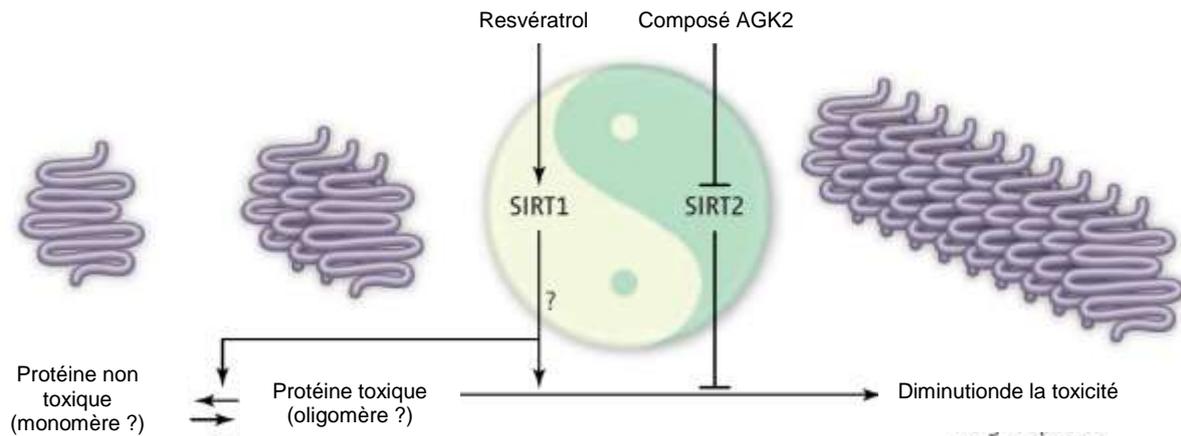


Figure 40: Inhibition ou activation de sirtuines impliquées dans la polymérisation ou la dépolymérisation de l'alpha-synucléine.

AGK2 : inhibiteur de SIRT2, **Resvératrol** : polyphénol activateur de SIRT1, **SIRT1** et **2** : sirtuines 1 et 2. D'après (Dillin et Kelly, 2007).

2. Diminuer la neuro-inflammation

L'inflammation, qu'elle soit la conséquence du dysfonctionnement neuronal, ou l'une des causes, participe à la neurodégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Ainsi, diminuer les mécanismes immunitaires associés à la neuroinflammation pourrait permettre de ralentir la progression de la maladie. Plusieurs approches sont possibles, et certaines d'entre-elles sont en cours d'évaluation dans d'autres pathologies neurodégénératives et inflammatoires comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie d'Alzheimer.

a. Peu d'effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) préviennent l'activation des cyclo-oxygénases (COX) et entraînent alors une diminution de la synthèse des prostaglandines, molécules pro-inflammatoires. Les AINS sont aussi de puissants neutralisants des espèces réactives à l'oxygène et des espèces réactives nitrogénées, et certains, comme l'indométacine et l'ibuprofène, activent la voie anti-inflammatoire des PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) (Hirsch et Hunot, 2009).

Bien que des études épidémiologiques montrent l'effet bénéfique des AINS et de l'inhibition des COX2 dans la maladie de Parkinson, aucune de ces molécules n'a fait l'objet d'essais cliniques pour cette pathologie. Toutefois, l'utilisation de l'ibuprofène, du naproxène ou du rofécoxib en association ou non, dans la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet d'essais cliniques (numéros NCT00004845, NCT00046358). Ces essais ne montrent pas d'amélioration des scores cliniques. Comme l'indiquent les études épidémiologiques, ces anti-inflammatoires pourraient avoir un effet bénéfique en traitement préventif ou dans les phases débutantes des pathologies neurodégénératives mais pas dans des états pathologiques avancés. De plus, il est important de considérer les effets secondaires d'une prise chronique de ces médicaments (troubles gastro-intestinaux hémorragiques, atteintes rénales, atteintes hépatobiliaires, atteintes cutanées et des phanères, troubles neurologiques, troubles hématopoïétiques...) (Hirsch et Hunot, 2009). Le célécoxib, inhibiteur sélectif des COX2, connu pour ses risques cardio-vasculaires, a fait l'objet d'une interruption d'essai clinique dans la maladie d'Alzheimer (Couzin, 2004). Ainsi, les AINS actuels ne constituent pas une stratégie thérapeutique neuroprotectrice vraisemblablement envisageable (Hirsch et Hunot, 2009).

b. Réguler l'immunité innée associée aux cellules gliales ou l'immunité adaptative.

Les stratégies visant à supprimer l'activation des cellules gliales par l'utilisation de différentes molécules ont été évaluées dans des modèles animaux.

(i) Les agonistes des PPAR γ

Les agonistes des PPAR γ semblent représenter des candidats prometteurs pour une utilisation thérapeutique. La pioglitazone, un des agonistes PPAR γ qui traverse la barrière hématoencéphalique, diminue partiellement la perte des neurones dopaminergiques chez des souris traitées au MPTP. Cependant, l'effet de la pioglitazone peut être dû à son effet inhibiteur sur la monoamine B, qui transforme le MPTP en MPP⁺. Toutefois, l'action protectrice de la pioglitazone a été confirmée dans un modèle animal inflammatoire induit par une injection intrastriatale de lipopolysaccharide (Hirsch et Hunot, 2009). De plus, les agonistes des PPAR γ inhibent le phénomène inflammatoire. Les PPAR γ sont exprimés dans les monocytes/macrophages, la microglie, les cellules endothéliales, les cellules dendritiques, les cellules T et B. De nombreuses études ont montré que les agonistes des PPAR γ entraînent un effet immunomodulateur sur ces cellules. D'autre part, ces agonistes entraînent une diminution du stress oxydatif, une modification du fonctionnement mitochondrial (via les protéines de découplage ou UCP pour uncoupling protein) ainsi qu'une régulation du métabolisme du glucose et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Ainsi, les agonistes des PPAR γ permettent une diminution de l'activation microgiale, la restauration du fonctionnement mitochondrial et une diminution de molécules cytotoxiques comme les radicaux libres. Ces effets ont été corrélés à une moindre perte de neurones dopaminergiques dans les modèles animaux. Les résultats encourageants des évaluations précliniques et l'assez bonne tolérance aux agonistes des PPAR γ (malgré quelques effets indésirables comme par exemple une rétention hydrosodée avec œdèmes, une prise de poids, une dyspepsie...) comme le montre leur utilisation chez les patients diabétiques, laissent penser que des essais cliniques pour la maladie de Parkinson pourraient être réalisés (Hunter et Bing, 2007).

(ii) La minocycline

La molécule antibiotique minocycline, est une autre molécule immunomodulatrice à l'étude pour ses effets neuroprotecteurs. De nombreuses études ont montré que la minocycline possède des propriétés immunomodulatrices et anti-apoptotiques. Différentes expérimentations dans des modèles animaux de la sclérose latérale amyotrophique, de la maladie d'Alzheimer, de Huntington et de Parkinson ont mis en évidence l'effet neuroprotecteur de la minocycline. D'autres études ont montré une exacerbation de la

neurodégénérescence selon la dose et la voie d'administration de la minocycline dans des modèles primates non-humains et rongeurs de la maladie de Parkinson. Les résultats d'un essai de phase II associant la minocycline et la créatine (numéro NCT00063193) chez des patients nouvellement diagnostiqués parkinsoniens encouragent la réalisation d'un essai de phase III (Hirsch et Hunot, 2009).

(iii) L'immunisation passive ou active

En plus du rôle de l'immunité innée associée aux cellules gliales dans la mort des neurones dopaminergiques, une réponse immune adaptative via les lymphocytes T pourrait être impliquée dans la neurodégénérescence. Des stratégies fondées sur l'utilisation d'antigènes pour modifier la réponse cellulaire T dans la réaction immunitaire et inflammatoire ont émergé. La valeur thérapeutique d'une telle approche a été évaluée avec succès chez la souris. En effet, une souris lésée au MPTP, puis traitée à l'acétate de glatiramère (copaxone[®], polymère d'acides aminés composé de glutamine, de lysine, d'alanine et de tyrosine) présente une amélioration des signes inflammatoires sur le site de lésion. Les lymphocytes T développés et spécifiques de l'acétate de glatiramère peuvent atteindre le site lésionnel cérébral et supprimer l'activation des cellules microgliales. De plus, ces cellules T peuvent stimuler la synthèse du GDNF par les astrocytes, entraînant un effet neuroprotecteur contre la mort des neurones dopaminergiques induite par le MPTP. Ces cellules T induites sont des lymphocytes T régulateurs, connus pour synthétiser des cytokines anti-inflammatoires dont l'interleukine 10 (IL-10) ainsi que du TGF β . Le potentiel thérapeutique de l'IL-10, a, de plus, été positivement évalué chez des rats traités à la 6-OHDA. Après avoir reçu une injection d'un vecteur viral (AAV) contenant le gène de l'IL-10, permettant donc une libération constante d'IL-10, la mort des neurones dopaminergiques a été substantiellement diminuée (Hirsch et Hunot, 2009). Par ailleurs, une immunisation contre des constituants moléculaires majeurs du système nerveux central comme la myéline oligodendrocyte glycoprotéine (MOG) peut moduler les dommages engendrés par le MPTP. Enfin, une vaccination active avec de l'alpha-synucléine humaine dans un modèle murin d'une maladie de Parkinson familiale, caractérisée par l'accumulation d'alpha-synucléine, montre des résultats positifs. Cependant, comme cela a été montré dans la maladie d'Alzheimer, la voie et le mode d'administration d'antigènes constituent des facteurs clés dans le développement d'une immunité ou d'une tolérance immunitaire (Hirsch et Hunot,

2009). En effet, le résultat d'une vaccination peut être soit bénéfique ou au contraire délétère comme le montre la survenue d'une méningoencéphalite après une immunisation de patients atteints par la maladie d'Alzheimer avec un peptide bêta-amyloïde (Nicoll et al., 2003). Ainsi, bien que ces résultats soient encourageants, ces stratégies demandent encore davantage de connaissance sur les changements immunitaires associés à la maladie de Parkinson afin de développer des stratégies immunothérapeutiques sûres et efficaces (Hirsch et Hunot, 2009).

3. Le rôle du polyphénol (-)épigallocatechine-3-gallate du thé vert.

Les polyphénols sont des substances naturelles présentes par exemple dans l'huile d'olive, le vin rouge ou le thé. Le groupe des flavonoïdes (figure 41), appartenant aux polyphénols, est divisé en deux sous-groupes : les anthocyanines (ou anthocyanes) participant à la coloration des fleurs et des fruits, et les anthoxanthines divisées en plusieurs catégories comme les flavones, les isoflavones, les flavanols, les flavanes et les flavonols. Les nombreux groupements hydroxyles phénoliques des noyaux aromatiques confèrent l'activité antioxydante des flavonoïdes. Le groupement hydroxyle en position 3 (figure 41) est essentiel pour la chélation du fer (Weinreb et al., 2004).

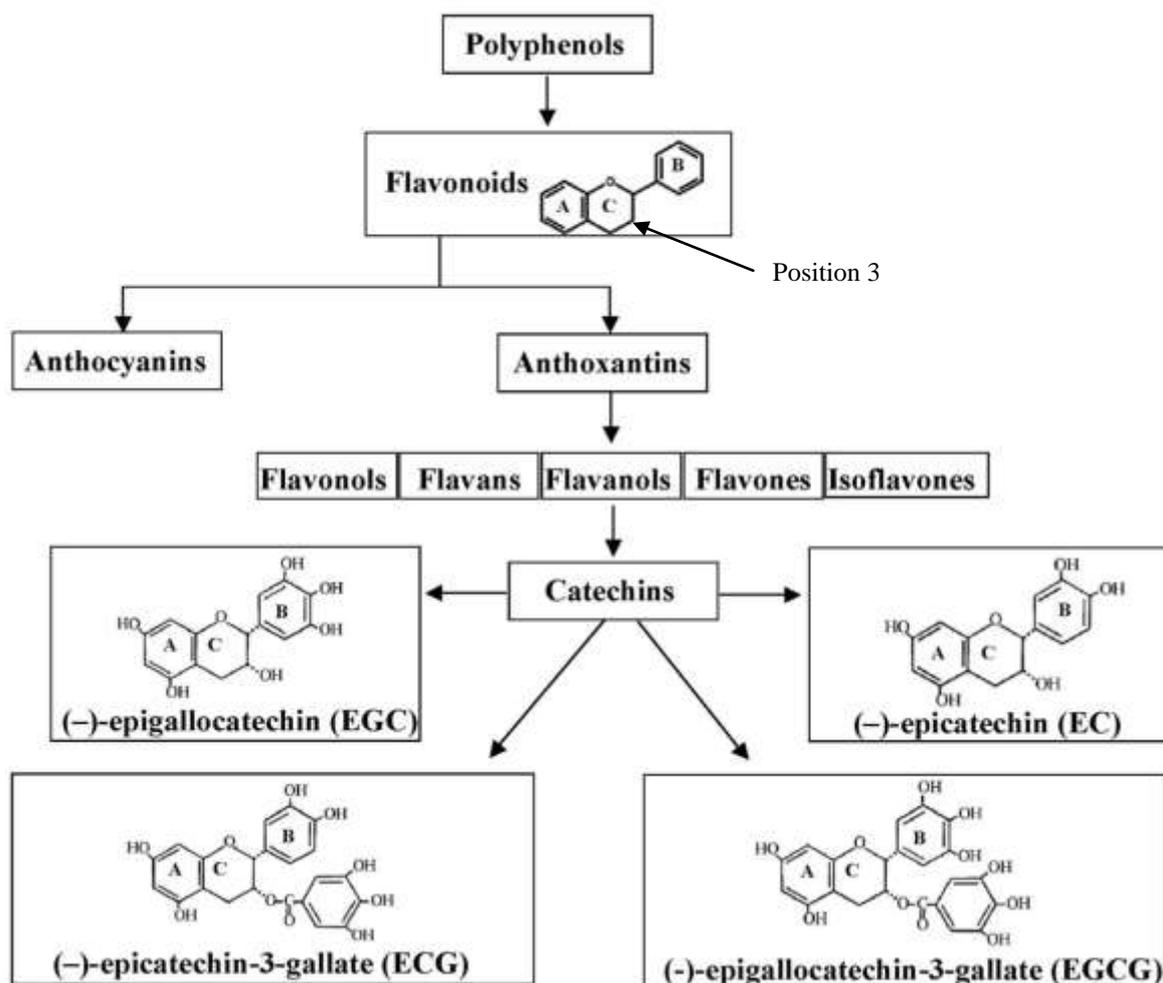


Figure 41: Classification des flavonoïdes naturels et structures chimiques de molécules du groupe des catéchines appartenant aux flavanols.

D'après (Weinreb et al., 2004).

Les flavonoïdes confèrent une résistance cellulaire face au stress oxydatif et ainsi représentent des composés d'intérêt dans les pathologies notamment caractérisées par un stress oxydatif important, comme les pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, de Huntington et de Parkinson. Depuis plusieurs années, les polyphénols ont montré leur capacité à diminuer les substances réactives à l'oxygène *in vitro* et *in vivo* (Weinreb et al., 2004).

Le thé vert ou *Camellia sinensis* (famille Theaceae), est un arbuste cultivé pour ses feuilles qui servent à la préparation du thé. Le thé vert contient un grand nombre de composés bioactifs. Il est particulièrement riche en flavonoïdes (30% du poids sec d'une feuille) dont

des catéchines et ses dérivés, en particulier le (-)-épigallocatechine-3-gallate (EGCG), composé le plus abondant parmi les catéchines. Les catéchines sont de puissants neutralisants des radicaux libres. Des études ont montré que leur capacité antioxydante est supérieure à celle de la vitamine E et C. Des études chez la souris ont montré que les catéchines, dont l'EGCG, sont distribuées dans l'ensemble des organes et notamment dans le cerveau, après une administration orale (Weinreb et al., 2004).

Au niveau cellulaire, des études d'expression génique ont montré que l'EGCG diminue l'expression des gènes bax, bad et du ligand fas. Cependant, ces observations varient selon la concentration en EGCG. L'effet neuroprotecteur a été confirmé dans des modèles cellulaires utilisant la 6-OHDA. Leur action dépend également de la neutralisation de ROS, d'une inhibition de translocation de NF- κ B et d'une action de phosphorylation de la protéine kinase C (Mandel et al., 2004; Kalfon et al., 2007). Des études chez les animaux ont montré que l'EGCG augmentait l'expression des enzymes catalases et superoxyde dismutases dans le striatum de souris. Dans des modèles animaux au MPTP, l'EGCG entraîne une diminution de la perte neuronale de la voie nigro-striée. La structure de type catéchol permet une inhibition du transporteur de la dopamine empêchant l'entrée du MPP⁺. L'EGCG inhibe aussi la catéchol-o-méthyltransférase dans des homogénats cytosoliques de foie de rat (Weinreb et al., 2004). Aux vues des effets neuroprotecteurs du thé vert, un essai clinique de phase II est actuellement en cours (numéro NCT00461942). L'objectif est de déterminer si les polyphénols extraits du thé vert sont efficaces et sans risque, dans le traitement d'une maladie de Parkinson chez des patients nouvellement diagnostiqués et n'ayant encore pris aucun autre traitement antiparkinsonien.

4. La nicotine comme neuroprotecteur

Des études épidémiologiques et certains travaux montrent que la nicotine qui agit sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques, exerce une protection contre la perte des neurones dopaminergiques (Hirsch et Hunot, 2009).

Des rats traités à la 6-OHDA ont reçu soit de la nicotine avant et après la lésion à la 6-OHDA, soit seulement après. L'administration de nicotine avant et après la lésion chimique a permis une amélioration des déficits moteurs et une augmentation du taux de transporteur de la dopamine par rapport aux animaux ayant reçu la nicotine seulement après la lésion. Des

études chez le primate non-humain lésé au MPTP donnent les mêmes résultats. Un traitement commençant avant la lésion au MPTP permet une augmentation des marqueurs dopaminergiques dans la voie nigro-striée, alors qu'un traitement nicotinique post-lésion ne permet pas une amélioration de l'intégrité des neurones dopaminergiques. L'ensemble des études menées suggère que la nicotine pourrait réduire la progression de la maladie de Parkinson (Quik et al., 2009).

Savoir si la nicotine permet une amélioration des troubles moteurs représente une problématique actuellement encore débattue. La nicotine peut, en effet, moduler la libération de dopamine dans le striatum par son action sur les récepteurs cholinergiques nicotiques (nAChR). Les axones dopaminergiques portent une grande diversité de sous-types de nAChR permettant à l'acétylcholine striatale d'exercer une régulation sur la libération de dopamine dans le striatum. Ces mécanismes de régulation sont complexes. Ces nAChR présynaptiques ne facilitent pas simplement l'excitabilité ou ne permettent pas simplement d'augmenter la libération de dopamine. Ils agissent plutôt en tant que filtre présynaptique pour déterminer à un degré variable le niveau d'activité des neurones dopaminergiques du striatum selon le taux de dopamine libérée (pour revue Exley et Cragg, 2008).

Afin de mesurer le rôle potentiel de la nicotine dans l'amélioration des troubles moteurs, plusieurs essais cliniques ont été réalisés. Les résultats de ces essais sont contradictoires. Globalement, la nicotine améliore les symptômes moteurs dans six études sur dix. Dans ces six études, on constate que l'amélioration des troubles moteurs n'est pas corrélée avec la forme galénique et la voie d'administration utilisées (patch ou gomme par exemple). De plus, ces études ne montrent pas de lien entre la durée du traitement et l'amélioration observée. Les améliorations sont majoritairement constatées pour des doses élevées en nicotine. Enfin, on constate que les améliorations sont observées dans cinq des six études ouvertes, et seulement dans l'un des quatre essais cliniques en double aveugle. Par la suite, des études chez l'animal ont été menées. Des rats traités à la 6-OHDA ou des primates non-humains lésés au MPTP, ne présentent pas d'amélioration de la motricité après une administration de nicotine. Toutefois, des études menées sur ces deux modèles animaux, ont montré un effet bénéfique de la nicotine sur les dyskinésies induites par la lévodopa thérapie. Dans ces modèles rongeurs et primates non-humains, une diminution de 50% de ces dyskinésies a été observée (Quik et al., 2009). Actuellement, un essai clinique de phase I/II a pour objectif d'évaluer l'effet bénéfique d'une administration de nicotine par voie orale et à des doses croissantes sur les dyskinésies induites par la lévodopa thérapie (numéro NCT00957918, clinicaltrials.gov).

Enfin, d'autres études montrent un effet neuroprotecteur de la nicotine via une inhibition de l'activation microgliale. En effet, l'activation microgliale *in vitro* et *in vivo* peut être inhibée par l'activation à la surface cellulaire des récepteurs cholinergiques nicotiques alpha-7. Ainsi, des agonistes des récepteurs nicotiques comme certaines quinuclidines (amines bicycliques; Mazurov et al., 2005), ou le composé PHA-709829 (Acker et al., 2008) pourraient diminuer le phénomène inflammatoire (Hirsch et Hunot, 2009).

5. Bloquer les canaux calciques : l'isradipine

Contrairement aux autres neurones du cerveau, les neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc) génèrent un potentiel d'action de manière autonome, en absence de connections synaptiques, un peu de la même manière que les cellules cardiaques pacemaker. Alors que la plupart des neurones permettent un passage d'ions sodium à travers leur membrane, les neurones dopaminergiques de la SNc dépendent de canaux calciques de type L. Ces canaux calciques permettant l'autostimulation de ces neurones dopaminergiques sont de sous-type cav1.3, contrairement aux cellules cardiaques pacemaker qui portent un sous-type cav1.2. Le fonctionnement des neurones dopaminergiques de la SNc dépend alors fortement des influx calciques. Or, le calcium est un composé central impliqué dans de nombreux processus cellulaires comme la régulation d'activités enzymatiques ou de l'expression de gènes du programme de mort cellulaire. Des observations indiquent que les neurones dopaminergiques de la substance noire vieillissent plus rapidement que d'autres neurones. Ce vieillissement plus précoce serait associé à un degré de métabolisme cellulaire plus important. En effet, l'entrée massive de calcium entraîne, d'une part, des phosphorylations oxydatives plus abondantes conduisant à une augmentation de ROS, et d'autre part, des dommages cellulaires associés à des besoins de réparations plus élevés. Le vieillissement cellulaire est alors accéléré (figure 42; Surmeier, 2007).

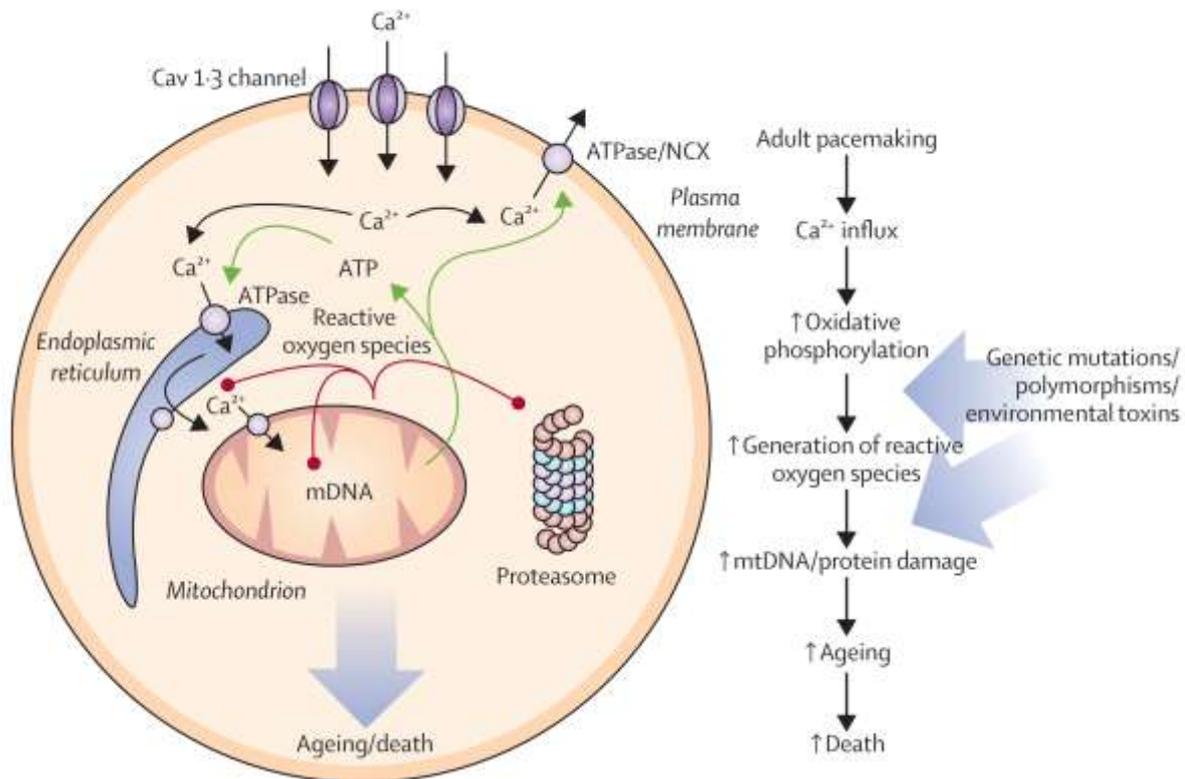


Figure 42: Principaux événements conduisant au vieillissement des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson.

En rouge (flèches et cercles pleins) : les dommages cellulaires.

D'après (Surmeier, 2007).

Diminuer l'entrée de calcium dans les neurones dopaminergiques de la SNc pourrait alors avoir une action neuroprotectrice et ralentir la progression de la pathologie. Chez la souris, on retrouve aussi des neurones dopaminergiques s'auto-stimulant dans la SNc. De plus, les jeunes neurones dopaminergiques, sont aussi auto-stimulés, mais via des canaux sodiques et non calciques. Ce mécanisme juvénile existe toujours chez les neurones adultes, mais à l'état dormant. De manière intéressante, un blocage soutenu des canaux calciques L-Cav1.3 des neurones adultes, active le mécanisme juvénile. Ces neurones adultes fonctionnant alors via un flux sodique présentent les mêmes performances d'autostimulation. De plus, les souris ainsi traitées ne présentent pas d'altération des fonctions motrices, cognitives ou d'apprentissage, suggérant que les connexions et les messages entre neurones n'ont pas changé. De plus, les animaux pour lesquels s'est opéré ce changement de mécanisme

d'autostimulation des neurones dopaminergiques de la SNc par un blocage des canaux calciques L-Cav1.3 en utilisant une dihydropyridine, sont devenus résistants à l'action délétère des toxines utilisées dans les modèles animaux de la maladie de Parkinson (Surmeier, 2007).

Les inhibiteurs calciques sont couramment utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou prévenir des crises d'angor. Les plus couramment utilisés sont le vérapamil et le diltiazem. Une étude épidémiologique sur l'effet potentiel de ces inhibiteurs calciques dans l'évolution de la maladie de Parkinson, ne montre pas de relation positive alors que deux-tiers des patients étaient traités avec l'un de ces deux médicaments. Cependant, le vérapamil et le diltiazem ne sont pas des inhibiteurs puissants des canaux Cav1.3. D'autres inhibiteurs calciques comme la flunarizine (antimigraineux de la classe des pipérazines comme la cinnarizine, donc proches des neuroleptiques) sont associés à une augmentation des symptômes de la maladie de Parkinson. En plus de la non sélectivité d'inhibition des canaux calciques de type L, cet effet délétère est lié à leur action antagoniste dopaminergique. A contrario, une étude rétrospective chez des patients hypertendus traités par une dihydropyridine (classe pharmacochimique utilisée chez la souris pour retrouver un mécanisme juvénile d'autostimulation des neurones dopaminergiques de la SNc) révèle une incidence de la maladie de Parkinson nettement plus faible. De nombreux paramètres sont encore incertains malgré des études chez les animaux : la dose *per os* nécessaire pour obtenir une biodistribution suffisante et une action neuroprotectrice sans effets secondaires marqués. En effet, la métabolisation de ces médicaments est assez variable selon les modèles animaux, et de plus, les dihydropyridines inhibent aussi, mais dans une moindre mesure, les canaux calciques de types Cav1.2, par lesquels la majorité des effets indésirables pourraient survenir (Surmeier, 2007). L'une de ces dihydropyridines, l'isradipine, est actuellement utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle ou dans la prévention des crises d'angor. Actuellement, afin d'évaluer l'effet neuroprotecteur de l'isradipine, deux essais cliniques de phase II ont débuté (numéros NCT00753636 et NCT00909545, clinicaltrials.gov).

6. Un nouvel agoniste dopaminergique : la rotigotine

La rotigotine est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle qui présente une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3. De plus, la rotigotine exerce une faible activité antagoniste des récepteurs adrénergiques α -_{2B} et _{2C} et une faible activité agoniste du récepteur sérotoninergique 5-HT_{2B}. Ces principaux effets indésirables sont des réactions cutanées sur le site d'application (dispositif transdermique), des nausées, une somnolence, des vertiges et des maux de tête (Chen et al., 2009).

Cette molécule a été développée en dispositif transdermique afin d'assurer une libération continue de la molécule active et ainsi assurer une stimulation continue des récepteurs dopaminergiques striataux pour retarder au maximum l'apparition des dyskinésies (Chen et al., 2009). En 2006, l'agence européenne du médicament a délivré une autorisation de mise sur le marché européenne de la rotigotine (Neupro[®]) dans le traitement des symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie, ou dans les stades avancés de la maladie en association avec la lévodopa (« scientific conclusions and grounds for the amendment of the Marketing authorisation of Neupro[®] presented by the emea », agence européenne du médicament, <http://www.ema.europa.eu>., section « european public assessment reports », mot-clé Neupro[®]). Cette spécialité n'est pas encore disponible en France.

F. Etudes de traitements non-dopaminergiques des troubles moteurs

Bien que la principale perturbation à l'origine des troubles moteurs de la maladie de Parkinson soit une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNc), d'autres ganglions de la base sont impliqués dans le contrôle des mouvements et notamment dans les fluctuations motrices et les dyskinésies apparaissant à la suite d'une lévodopa thérapie au long cours. Différentes molécules ciblant ces systèmes non-dopaminergiques sont actuellement à l'étude. Une telle stratégie permettrait notamment d'améliorer certains symptômes moteurs et de diminuer les doses de lévodopa ou d'autres traitements dopaminergiques, et ainsi de diminuer leurs effets indésirables (Fox et al., 2008).

1. Les antagonistes des récepteurs à l'adénosine A_{2A}

L'adénosine, qui est un nucléoside, n'est pas un neurotransmetteur. Mais plus qu'un simple métabolite, l'adénosine est impliquée dans des signalisations cellulaires via ses récepteurs. L'adénosine agit sur quatre récepteurs couplés à la protéine G : A₁, A_{2A}, A_{2B}, et A₃. Alors que les récepteurs A₁ et A₃ sont couplés à la protéine G_i, les récepteurs A_{2A} et A_{2B} sont couplés à la protéine G_s et ainsi augmentent le taux d'AMPc. Les récepteurs A_{2A} sont impliqués dans différentes fonctions. Ils exercent par exemple, un rôle dans la vasodilatation des lits vasculaires ou dans la formation de nouveaux vaisseaux en favorisant la synthèse du vascular endothelial growth factor (VEGF). Le récepteur A_{2A} joue aussi un rôle dans le système immunitaire. En effet, les souris déficientes en récepteurs A_{2A} présentent une forte réponse inflammatoire via les lymphocytes T, et les molécules activant ce récepteur réduisent fortement la réponse cellulaire T dans de nombreux tissus. Enfin, le récepteur A_{2A} est impliqué dans le fonctionnement des ganglions de la base et dans les troubles moteurs de la maladie de Parkinson. De plus, l'utilisation d'inhibiteurs du récepteur A_{2A} n'entraîne pas de

modification des fonctions immunitaires et inflammatoires chez les animaux et dans les essais cliniques utilisant l'istradéfylline, la molécule candidate la plus étudiée (Jenner et al., 2009).

a. Implication des récepteurs à l'adénosine A_{2A} dans les troubles moteurs

Dans les ganglions de la base, les récepteurs A_{2A} sont localisés sur les neurones GABAergiques de la voie indirecte qui se projettent sur le globus pallidus externe (GPe) depuis le putamen (figure 43). Ces neurones GABAergiques expriment également le récepteur dopaminergique D2 et le peptide enképhaline. Les neurones de la voie directe qui se projettent dans la substance noire pars reticulata (SNr) et dans le globus pallidus interne (GPi) et qui expriment le récepteur dopaminergique D1 et la dynorphine, ne portent que très peu de récepteurs A_{2A} . L'adénosine, via le récepteur A_{2A} , augmente la libération de GABA dans le GPe, ce qui participe à l'hyperactivité inhibitrice de cette voie indirecte dans la maladie de Parkinson. De plus, l'hyperactivité glutamatergique cortico-striatale via l'action sur les récepteurs NMDA, entraîne une libération d'adénosine qui stimule alors les récepteurs A_{2A} (Fox et al., 2008). Dans le putamen, le récepteur A_{2A} est également présent sur les terminaisons nerveuses des interneurons cholinergiques. L'inhibition de ce récepteur peut ainsi réduire la libération d'acétylcholine (Jenner et al., 2009).

L'analyse post-mortem de cerveaux humains montre que le récepteur A_{2A} et son ARNm sont fortement concentrés dans le putamen. D'autres analyses indiquent que le fonctionnement des récepteurs A_{2A} dans les ganglions de la base de patients parkinsoniens traités avec des médicaments dopaminergiques, est altéré. De plus, des taux élevés de ce récepteur et de son ARNm ont été retrouvés dans le putamen de patients présentant des dyskinésies par rapport à ceux n'en présentant pas. Ainsi, ces observations suggèrent que la surexpression du récepteur A_{2A} dans le putamen est associée au développement des complications motrices induites par la lévodopa thérapie.

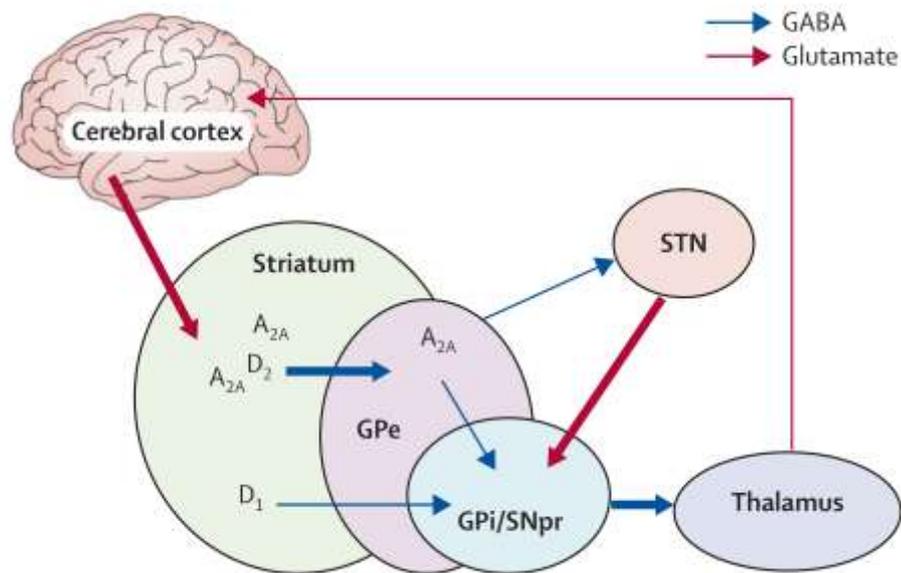


Figure 43: Implication des récepteurs A_{2A} dans les troubles moteurs de la maladie de Parkinson.

Les récepteurs A_{2A} contribuent à l'hyperactivité de la voie indirecte. Les voies hyperactivées sont représentées par des flèches épaisses, les voies hypoactivées par des flèches fines. **GPe et i** : globus pallidus externe et interne, **SNpr** : substance noire pars reticulata, **STN** : noyau sous-thalamique. D'après Fox et al., 2008.

b. Exemple d'antagonistes des récepteurs à l'adénosine A_{2A}

Les molécules à noyau xanthique comme la caféine et la théophylline sont des inhibiteurs naturels des récepteurs A_{2A} . Cependant leur affinité pour ce récepteur est faible, et ce ne se sont pas des composés sélectifs ou spécifiques. Différents antagonistes dérivés de la structure xanthique ou non, sont actuellement étudiés. On peut citer l'istradéfylline, la molécule BIIB014, le préladénant, et la molécule ST-1535 (Pinna, 2009).

c. Les effets de l'antagonisme des récepteurs à l'adénosine A_{2A}

Les antagonistes des récepteurs A_{2A} produisent des effets antiparkinsoniens chez les modèles rongeurs de la maladie de Parkinson que ce soit par l'utilisation de MPTP ou de 6-

OHDA. En plus de l'amélioration motrice observée chez des rongeurs traités à la 6-OHDA, l'istradéfylline entraîne une diminution des dyskinésies lévodopa induites. De plus, les antagonistes A_{2A} permettent une amélioration du tremblement de repos. En effet, un blocage de ces récepteurs permet de réduire le tremblement de la mâchoire chez les rongeurs. Par exemple, une administration de ces antagonistes supprime le tremblement induit par la tacrine (inhibiteur de la cholinestérase) ou par l'halopéridol (neuroleptique de la classe des butyrophénones). Des études chez le primate non-humain ont confirmé son action bénéfique. Une administration orale d'istradéfylline chez le marmoset traité au MPTP augmente l'activité locomotrice. Chez des primates non-humains lésés au MPTP et présentant des dyskinésies induites par un traitement à la lévodopa, une administration orale d'istradéfylline permet une amélioration de ces troubles moteurs. Par ailleurs, des études ont montré l'effet majoré et bénéfique d'une co-administration d'un agoniste des récepteurs D2 et de l'istradéfylline. Enfin, l'istradéfylline pourrait également prévenir le développement des dyskinésies lévodopa induites. Bien que les résultats chez le rat ne soient pas concluants, des études chez les primates non-humains ont montré un réel effet de prévention d'apparition des dyskinésies par rapport aux animaux n'ayant pas reçu l'istradéfylline (Jenner et al., 2009).

Aux vues des résultats précliniques prometteurs, plusieurs essais cliniques ont été menés. Une première étude chez des patients présentant un stade modérément avancé de la maladie de Parkinson a montré que l'istradéfylline seule n'améliorait pas les troubles moteurs parkinsoniens. Par contre, une administration d'istradéfylline avec une faible dose de lévodopa conduit à une amélioration des troubles moteurs identique à celle obtenue pour une dose plus élevée et optimale de lévodopa seule. D'autres essais cliniques de phase II et III ont montré une réduction des phases « off » (périodes de la journée avec des troubles moteurs) et une augmentation des phases « on » (sans troubles moteurs). Contrairement à ces résultats, un essai clinique ne montre pas d'effet bénéfique de l'istradéfylline. Cependant, il est actuellement admis, aux vues de l'ensemble des essais cliniques réalisés, que l'istradéfylline permet une diminution des phases « off ». Toutefois, il reste à savoir, si l'istradéfylline peut apporter un bénéfice supplémentaire lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques, ou s'il peut prévenir l'apparition des dyskinésies chez des patients présentant une forme débutante de la maladie, ou encore s'il peut chez des patients atteints d'une forme avancée avec des dyskinésies lévodopa induites, maintenir l'effet antiparkinsonien et diminuer les dyskinésies pour un dosage plus faible en lévodopa (Jenner et al., 2009). D'autres essais cliniques concernant l'istradéfylline ou les autres antagonistes des récepteurs A_{2A} sont en cours (Jenner et al., 2009; Pinna, 2009).

2. Les inhibiteurs du glutamate

L'augmentation de l'activité glutamatergique, notamment entre le noyau sous-thalamique et le GPI/SNr est une des composantes du dysfonctionnement des ganglions de la base aboutissant aux troubles moteurs de la maladie de Parkinson (figure 43). Plusieurs molécules, comme le safinamide, sont actuellement étudiées afin de diminuer la libération de glutamate. Cette molécule a été développée comme antiépileptique. Son mécanisme d'action est divers. C'est notamment un inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B), un inhibiteur de la recapture de la dopamine et un inhibiteur de la libération du glutamate (Fox et al., 2008).

Le safinamide a montré une amélioration des scores moteurs de patients atteints par une forme débutante de la maladie, et en particulier lors de son association avec un agoniste dopaminergique. Des résultats intermédiaires d'un essai de phase III, chez des patients atteints par une forme débutante de la maladie et prenant des agonistes dopaminergiques, montrent une amélioration du score UPDRS à six mois. Dans une petite étude de 11 patients atteints par une forme évoluée de la maladie, le safinamide a permis de diminuer les fluctuations motrices. D'autres essais sont en cours afin d'évaluer le safinamide comme traitement adjuvant aux agonistes dopaminergiques ou à la lévodopa (Fox et al., 2008; Onofri et al., 2008; Muller, 2010).

3. Les antagonistes des récepteurs adrénérgiques α_{2C}

Certains des récepteurs noradrénérgiques sont localisés dans le striatum, le noyau sous-thalamique et la substance noire, et pourraient moduler la fonction dopaminergique et GABAergique. L'adrénorécepteur α_{2C} en particulier, situé sur les neurones GABAergiques du striatum, pourrait moduler la libération de GABA et contribuer à l'hyperactivité de la voie directe striato-pallidale, favorisant les dyskinésies. Des antagonistes adrénérgiques sélectifs des récepteurs α_{2A} et $_{2C}$ évalués chez les animaux permettent une réduction des dyskinésies et une augmentation de la durée d'action de la lévodopa. L'une de ces molécules, l'idazoxan, évaluée par deux essais cliniques de phase II, a des effets variables, et entraîne des effets indésirables vasculaires (maux de tête et flush cutané) de par son action sur les récepteurs α_{2A} périphériques. Le fipamézole, qui est davantage sélectif des

récepteurs α_2C que l'idazoxan, permet une diminution des dyskinésies chez des patients parkinsoniens et présente une meilleure tolérance même si des nausées et une hypersudation ont été observées (Fox et al., 2008). Deux autres essais de phase II sont actuellement en cours.

4. Les inhibiteurs des récepteurs NMDA

Dans la maladie de Parkinson, l'hyperactivité glutamatergique du noyau sous-thalamique peut être en partie responsable des troubles de la marche. En effet, les neurones du noyau sous-thalamique se projettent dans différentes structures et notamment dans le noyau pédunculo-pontin (NPP). Chez l'Homme, le NPP joue un rôle dans la démarche, le contrôle de la posture, la rigidité axiale et l'attention. Par ailleurs, l'augmentation de l'activité glutamatergique peut conduire à une hyperactivité de la voie directe des ganglions de la base. Actuellement, il existe deux antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA : la mémantine et l'amantadine. Alors que l'amantadine est responsable d'effets indésirables (confusion, œdèmes des membres inférieurs), la mémantine exerce une activité variable selon les études animales menées. Par exemple, une hyperactivité glutamatergique a également été observée dans le NPP de rats lésés à la 6-OHDA. La réduction de cette hyperactivité par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs NMDA, améliore les dyskinésies induites par la lévodopa thérapie. D'autres études chez les animaux ne montrent pas un tel effet bénéfique sur les dyskinésies. Des antagonistes plus sélectifs des récepteurs NMDA ou AMPA sont étudiés chez les animaux ou ont fait l'objet d'essais cliniques peu concluants. C'est le cas de l'éliprodil, le talampanel, ou l'ifenprodil (Fox et al., 2008).

Cependant, un essai clinique de la mémantine est actuellement mené afin d'évaluer son action sur les troubles de la marche et de l'attention (numéro NCT01108029, clinicaltrials.gov).

5. Les modulateurs sérotoninergiques

La neurotransmission sérotoninergique est impliquée dans le fonctionnement des ganglions de la base (figure 44). On retrouve par exemple, les récepteurs 5-HT_{1A} dans le noyau dorsal du raphé et dans le striatum, les récepteurs 5-HT_{1B/1D} dans les voies striato-pallidales, et les récepteurs 5-HT_{2A/2C} dans la SNr et le GPi. Cette transmission sérotoninergique pourrait influencer la libération de dopamine, de GABA et de glutamate dans les ganglions de la base. Le processus neurodégénératif de la maladie de Parkinson conduit à une perte des afférences sérotoninergiques du noyau dorsal du raphé vers le striatum (Fox et al., 2008).

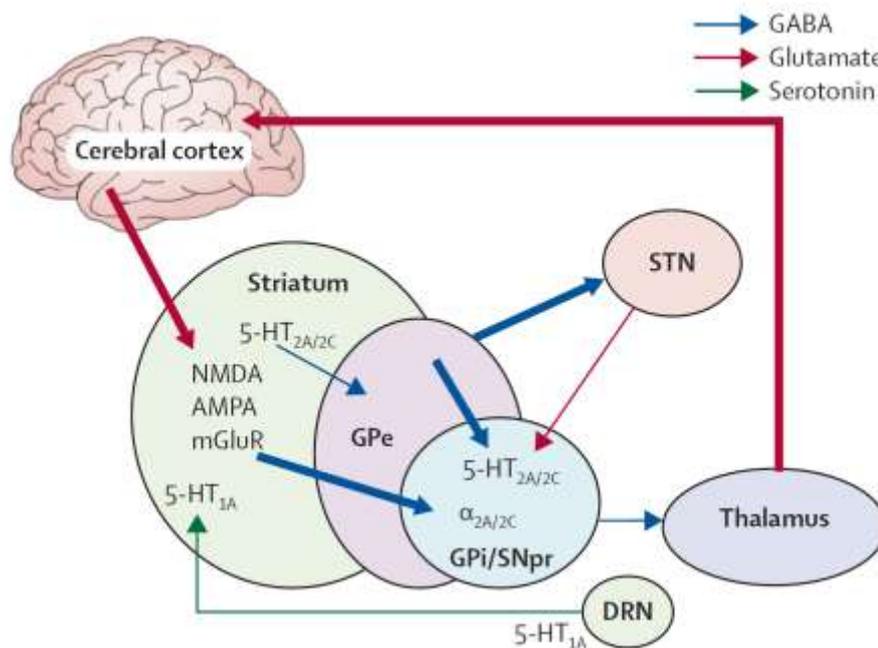


Figure 44: Place des récepteurs sérotoninergiques parmi les mécanismes impliqués dans les dyskinesies lévodopa induites.

Les récepteurs 5-HT_{1A} réduisent la libération de sérotonine et de dopamine par les terminaisons sérotoninergiques. Les récepteurs 5-HT_{2A/2C} pourraient moduler les neurotransmissions GABAergiques et glutamatergiques dans le striatum, le globus pallidus interne (GPI) et la substance noire pars reticulata (SNpr). DRN : noyau dorsal du raphé, GPe : globus pallidus externe, STN : noyau sous-thalamique. L'hyperactivation est représentée par les **flèches épaisses**, et l'hypoactivation par des **flèches fines**. D'après (Fox et al., 2008).

Des études précliniques ont suggéré que les agonistes des récepteurs 5-HT_{1A} pouvaient réduire les dyskinésies. Chez les patients parkinsoniens, la buspirone, un antidépresseur agoniste partiel de ces récepteurs, a entraîné une diminution des dyskinésies. Un essai de phase II utilisant le sarizotan donne des résultats similaires avec en plus une augmentation de la durée d'action de la lévodopa. Cependant, d'autres essais cliniques du sarizotan, n'ont pu mettre en évidence une augmentation des phases « on », alors qu'une majoration de doses entraîne une augmentation des phases « off », probablement liée aux propriétés antagonistes des récepteurs D2. Le piclozatan, un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, qui possède une sélectivité pour ce récepteur mille fois supérieure à celle des récepteurs D2, est en cours d'essai clinique de phase II (Fox et al., 2008).

Les antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A/2C} pourraient également diminuer les dyskinésies mais les résultats restent pour le moment à confirmer par d'autres études précliniques (Fox et al., 2008).

G. Etudes de traitements symptomatiques de troubles non-moteurs

Les patients parkinsoniens doivent non seulement faire face aux troubles moteurs très handicapants, mais également aux troubles non-moteurs qui participent largement à la dégradation de la qualité de vie. Ces troubles non-moteurs sont associés à des dysfonctions de systèmes non-dopaminergiques. Malgré la prise en considération grandissante de ces problèmes, les stratégies thérapeutiques ciblant spécifiquement un des systèmes de neurotransmission dérégulé sont assez limitées. Des traitements non-dopaminergiques sont actuellement étudiés afin d'améliorer certains de ces troubles non-moteurs.

1. Les troubles de l'humeur

L'anxiété et la dépression font intervenir plusieurs systèmes de neurotransmission comme le système dopaminergique, adrénergique, sérotoninergique et cholinergique. Bien que plusieurs études aient montré que le système sérotoninergique serait peu impliqué dans les troubles de l'humeur observés chez les patients parkinsoniens, les évaluations sont actuellement portées sur les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine (ISRS). Alors que dans la pratique clinique les patients parkinsoniens présentent une amélioration de ces symptômes (sans pour autant connaître véritablement les mécanismes d'action dans la maladie de Parkinson), la véritable efficacité de ces traitements dans la maladie de Parkinson n'est pas encore établie. D'autres d'essais cliniques réalisés, dont certains de phase III ou IV, confirment globalement l'effet bénéfique des ISRS. Parmi cette classe pharmacologique, on peut citer la paroxétine et la sertraline. Par ailleurs, le dysfonctionnement du système noradrénergique est également impliqué dans les troubles de l'humeur du patient parkinsonien. C'est pourquoi des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN) sont également évalués dans des essais cliniques de phase III et IV. On peut citer comme ISRN, la désipramine. D'autres médicaments à la fois inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, comme la venlafaxine, la duloxétine ou l'atomoxétine sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques de phase III ou IV (Fox et al., 2008). Enfin, le pramipexole a été évalué en tant qu'agent antidépresseur. Le pramipexole est un agoniste dopaminergique, non dérivé de l'ergot de seigle, des récepteurs D2, D4 et D3 pour lequel son affinité est nettement plus élevée. Une administration au long cours du pramipexole modifie la libération de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline dans les cerveaux de rats. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés. L'un des derniers essais cliniques (numéro NCT00297778, clinicaltrials.gov) montre que l'amélioration de la qualité de vie des patients a été modeste même s'il existe bien une association entre l'amélioration des signes dépressifs et l'utilisation du pramipexole. (Barone et al., 2010).

2. Les troubles cognitifs

La démence et les troubles cognitifs moins sévères, observés dans les formes avancées de la maladie de Parkinson, sont fréquents, et impliquent notamment un dysfonctionnement du système cholinergique du prosencéphale. La stratégie thérapeutique la plus fréquente est l'utilisation d'inhibiteurs de cholinestérase tels que la rivastigmine, le donépézil ou la galantamine bien que seule la rivastigmine ait une indication officielle dans la démence de la maladie de Parkinson. Toutefois, cette stratégie peut s'accompagner d'une augmentation du tremblement de repos, en plus des effets indésirables assez fréquents. Une forme galénique transdermique fait actuellement l'objet d'un essai clinique afin de comparer son efficacité par rapport à une formulation per os.

Une autre molécule, la mémantine, pourrait être utile dans le traitement des troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. La mémantine est actuellement utilisée dans la maladie d'Alzheimer et son utilisation dans la maladie de Parkinson est en évaluation.

Conclusion

Depuis la découverte de la maladie de Parkinson par James Parkinson, il y a presque deux cents ans, le tableau clinique a beaucoup évolué. Alors que la maladie était définie par les troubles moteurs que l'on connaît (tremblement de repos, akinésie et hypertonie), les troubles non-moteurs sont venus les compléter et sont aujourd'hui pris en compte dans les stratégies thérapeutiques. Par ailleurs, il est important de noter que la maladie de Parkinson idiopathique s'inscrit dans un ensemble de syndromes parkinsoniens. Il est, en effet, important pour la prise en charge thérapeutique du patient, d'établir le bon diagnostic. Mais au-delà de cette prise en charge, ce sont les caractéristiques physiopathologiques de ces maladies qui attirent l'attention. Certaines sont des alpha-synucléinopathies, d'autres des tauopathies, et dans les deux cas, on retrouve une accumulation intracellulaire anormale de protéines altérées.

La compréhension du fonctionnement des circuits neuronaux des ganglions de la base a été améliorée, même si l'ensemble des interactions n'est pas encore totalement défini. En effet, le modèle classique du fonctionnement des ganglions de la base, dans lequel la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta entraîne un dysfonctionnement de ces ganglions, a été actualisé. Alors que les voies directe et indirecte du modèle classique sont remises en question, le modèle actualisé met davantage en avant l'ensemble des boucles de régulation neuronale au sein des ganglions de la base et entre les ganglions de la base et le cortex.

Les traitements ont également fortement évolué, notamment avec l'arrivée dans l'arsenal thérapeutique de la lévodopa dans la fin des années 1960, qui mit fin aux lésions chirurgicales et à leurs lots de risques de séquelles et de complications. Cependant, la lévodopa, molécule la plus efficace sur les troubles moteurs, est en partie responsable de complications motrices sévères et fortement invalidantes. D'autres classes pharmacologiques, comme les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B, les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase ou l'amantadine permettent de compléter la prise en charge pharmacologique du patient. Lorsque ces traitements ne sont plus suffisants, il reste alors pour le patient trois solutions : une administration continue de lévodopa par voie duodénale, une administration continue d'apomorphine par perfusion sous-cutanée, et la stimulation cérébrale profonde quand celle-ci est possible.

Tous ces traitements ne sont que symptomatiques et la recherche actuelle s'efforce de trouver des stratégies thérapeutiques permettant de ralentir la progression de la maladie. Cependant, cette nouvelle approche suppose une meilleure compréhension du fonctionnement des réseaux neuronaux dans le contrôle de la motricité et dans l'ensemble des fonctions cérébrales (cognition, émotion, mémoire...), mais aussi une meilleure compréhension des

dysfonctions cellulaires impliquées dans la pathogénèse. Cependant, les facteurs étiologiques de la maladie de Parkinson sont nécessairement liés au développement de ces dysfonctions cellulaires et la compréhension de l'un améliore celle de l'autre. Ces facteurs étiologiques restent encore mal connus. Les études épidémiologiques et le développement de modèles animaux à partir de pesticides montrent une corrélation avec ces facteurs environnementaux. Mais les mutations de certains gènes sont également responsables de formes héréditaires de la maladie de Parkinson. Même si ces formes génétiques sont minoritaires (environ 10%), l'étude de ces mutations et de leurs conséquences peut aider à une meilleure compréhension des voies moléculaires impliquées dans la neurodégénérescence de la maladie de Parkinson. Ainsi certaines protéines ont été identifiées comme étant impliquées dans les premiers stades de dysfonctions cellulaires, dans ces formes génétiques de la maladie. Plusieurs facteurs sont actuellement impliqués dans la cascade d'événements conduisant à l'agrégation de protéines, notamment l'alpha-synucléine, et à la mort des neurones: le stress oxydatif, l'excitotoxicité, l'inflammation et les dysfonctions mitochondriales (figure 45). L'implication de chacun de ces facteurs pourrait varier selon les individus.

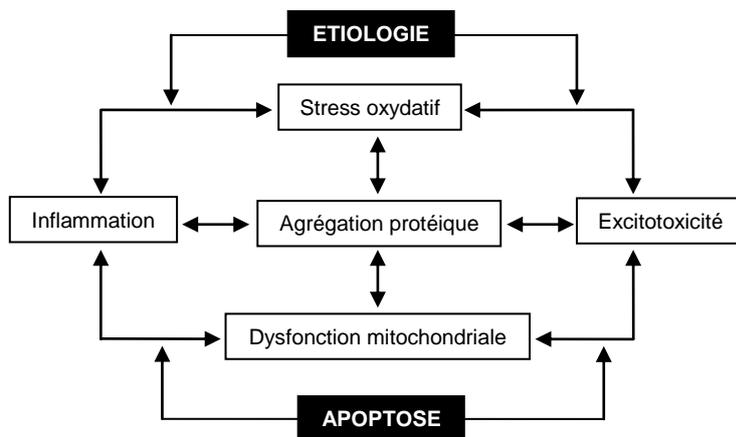


Figure 45: Les facteurs conduisant à la mort cellulaire dans la maladie de Parkinson.

D'après (Olanow et al., 2009)

Pour contrecarrer ces dysfonctions cellulaires ou pour renouveler le stock de neurones dopaminergiques, différentes approches se développent. La thérapie cellulaire offre des espoirs de renouvellement neuronal. Différents types cellulaires (neuroblastes fœtaux, cellules souches mésenchymateuses, cellules souches neurales, par exemple) montrent des effets bénéfiques chez les animaux. Plusieurs stratégies sont envisagées : les allogreffes, les xélogreffes et les autogreffes. Cependant, l'utilisation de cellules humaines est confrontée à des problèmes éthiques et pratiques. Les cellules souches dites induites (iPS) pourraient dans l'avenir constituer une alternative intéressante. Toutefois, le transfert potentiel d'alpha-synucléine entre cellules pourrait représenter un facteur limitant de la thérapie cellulaire. Le transfert de gènes d'intérêt par thérapie génique, permettant d'augmenter la capacité de survie

des neurones et de ralentir la progression de la maladie donne des résultats prometteurs. Cependant, cette stratégie reste confrontée aux problèmes habituels de la thérapie génique. Une combinaison de la thérapie génique et cellulaire, la thérapie génique *ex vivo*, permet d'insérer un gène d'intérêt et de contrôler son insertion dans des cellules hôtes, ensuite greffées. Ces stratégies de thérapies cellulaire, génique et génique *ex vivo*, nécessitent une intervention cérébrale invasive. Afin d'y remédier, des espoirs sont portés par l'administration intranasale de cellules. En effet, il a été montré chez le rat que des cellules souches mésenchymateuses traversaient l'épithélium olfactif et se retrouvaient dans l'ensemble du cerveau (Danielyan et al., 2009). La diffusion des cellules via les voies nerveuses olfactives et le liquide céphalorachidien sont notamment impliquées. De par la capacité des MSC à migrer sur le site lésionnel, la localisation des MSC pourrait être alors davantage ciblée. Cependant, la sécurité d'emploi d'une telle stratégie n'est pas encore évaluée. Pour combattre les processus cellulaires engagés dans la mort neuronale, des molécules antioxydantes, anti-apoptotiques, ou des molécules ciblant les dysfonctions mitochondriales donnent de bons espoirs comme le montrent les résultats des essais cliniques. La perte des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta entraîne des dysfonctions globales des ganglions de la base et touche d'autres systèmes de neuromédiateurs. En conséquence, cibler les voies non-dopaminergiques pour réduire les troubles moteurs, et notamment les dyskinésies, constitue aujourd'hui un axe de recherche. Parmi ces molécules en développement on peut citer l'istradéflylline, antagoniste des récepteurs A_{2A}.

Ainsi, malgré des évolutions positives dans la prise en charge thérapeutique et dans les connaissances des réseaux neuronaux et du fonctionnement cellulaire, beaucoup de zones d'ombre restent encore à éclaircir et notamment la compréhension des fondements moléculaires à l'origine des altérations cellulaires dans la maladie de Parkinson. Une meilleure définition des phénotypes corrélés aux différents types d'altérations cellulaires, dans des phases précoces du développement de la pathologie est nécessaire à une prise en charge précoce et adaptée.

Bibliographie

- Acker, B. A., E. J. Jacobsen, et al. (2008). "Discovery of N-[(3R,5R)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl]furo[2,3-c]pyridine-5-carboxamide as an agonist of the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor: in vitro and in vivo activity." Bioorg Med Chem Lett 18(12): 3611-3615.
- Aggarwal, S. and M. F. Pittenger (2005). "Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses." Blood 105(4): 1815-1822.
- Airey, J. A., G. Almeida-Porada, et al. (2004). "Human mesenchymal stem cells form Purkinje fibers in fetal sheep heart." Circulation 109(11): 1401-1407.
- Albin, R. L., A. B. Young, et al. (1989). "The functional anatomy of basal ganglia disorders." Trends Neurosci 12(10): 366-375.
- Alcain, F. J. and J. M. Villalba (2009). "Sirtuin inhibitors." Expert Opin Ther Pat 19(3): 283-294.
- Anderson, G., A. R. Noorian, et al. (2007). "Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease." Exp Neurol 207(1): 4-12.
- Angot, E. and P. Brundin (2009). "Dissecting the potential molecular mechanisms underlying alpha-synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3: S143-147.
- Antkiewicz-Michaluk, L. (2002). "Endogenous risk factors in Parkinson's disease: dopamine and tetrahydroisoquinolines." Pol J Pharmacol 54(6): 567-572.
- Arenas, E. (2010). "Towards stem cell replacement therapies for Parkinson's disease." Biochem Biophys Res Commun 396(1): 152-156.
- Armstrong, R. J., C. B. Hurelbrink, et al. (2002). "The potential for circuit reconstruction by expanded neural precursor cells explored through porcine xenografts in a rat model of Parkinson's disease." Exp Neurol 175(1): 98-111.
- Azizi, S. A., D. Stokes, et al. (1998). "Engraftment and migration of human bone marrow stromal cells implanted in the brains of albino rats--similarities to astrocyte grafts." Proc Natl Acad Sci U S A 95(7): 3908-3913.
- Backlund, E. O., P. O. Granberg, et al. (1985). "Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials." J Neurosurg 62(2): 169-173.
- Baddoo, M., K. Hill, et al. (2003). "Characterization of mesenchymal stem cells isolated from murine bone marrow by negative selection." J Cell Biochem 89(6): 1235-1249.
- Bankiewicz, K. S., J. Forsayeth, et al. (2006). "Long-term clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV-hAADC." Mol Ther 14(4): 564-570.
- Barone, P., W. Poewe, et al. (2010). "Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol 9(6): 573-580.

- Bayer, S. A., J. W. Yackel, et al. (1982). "Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life." Science 216(4548): 890-892.
- Beal, M. F. (2009). "Therapeutic approaches to mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3: S189-194.
- Behrstock, S., A. Ebert, et al. (2006). "Human neural progenitors deliver glial cell line-derived neurotrophic factor to parkinsonian rodents and aged primates." Gene Ther 13(5): 379-388.
- Benabid, A. L., S. Chabardes, et al. (2009). "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease." Lancet Neurol 8(1): 67-81.
- Benarroch, E. E. (2008). "Subthalamic nucleus and its connections: Anatomic substrate for the network effects of deep brain stimulation." Neurology 70(21): 1991-1995.
- Bennetto, L., L. Powter, et al. (2008). "Accidental carbon monoxide poisoning presenting without a history of exposure: a case report." J Med Case Reports 2: 118.
- Betarbet, R., T. B. Sherer, et al. (2000). "Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease." Nat Neurosci 3(12): 1301-1306.
- Bezard, E., C. Imbert, et al. (1997). "A chronic MPTP model reproducing the slow evolution of Parkinson's disease: evolution of motor symptoms in the monkey." Brain Res 766(1-2): 107-112.
- Biskup, S., M. Gerlach, et al. (2008). "Genes associated with Parkinson syndrome." J Neurol 255 Suppl 5: 8-17.
- Bjorklund, A., T. Bjorklund, et al. (2009). "Gene therapy for dopamine replacement in Parkinson's disease." Sci Transl Med 1(2): 2ps2.
- Bjorklund, A., S. B. Dunnett, et al. (2003). "Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease." Lancet Neurol 2(7): 437-445.
- Bjorklund, T., T. Carlsson, et al. (2010). "Optimized adeno-associated viral vector-mediated striatal DOPA delivery restores sensorimotor function and prevents dyskinesias in a model of advanced Parkinson's disease." Brain 133(Pt 2): 496-511.
- Blandini, F., M. T. Armentero, et al. (2008). "The 6-hydroxydopamine model: news from the past." Parkinsonism Relat Disord 14 Suppl 2: S124-129.
- Blandini, F., L. Cova, et al. (2010). "Transplantation of undifferentiated human mesenchymal stem cells protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity in the rat." Cell Transplant 19(2): 203-217.
- Bonduelle, M. and J. Cambier (2003). "[The Luys' body]." Bull Acad Natl Med 187(4): 759-770.
- Bonifati, V., P. Rizzu, et al. (2003). "Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism." Science 299(5604): 256-259.

- Bonneh-Barkay, D. and C. A. Wiley (2009). "Brain extracellular matrix in neurodegeneration." Brain Pathol 19(4): 573-585.
- Bosnakovski, D., M. Mizuno, et al. (2005). "Isolation and multilineage differentiation of bovine bone marrow mesenchymal stem cells." Cell Tissue Res 319(2): 243-253.
- Boyer, C. (2009). Utilisation de rats transgéniques pour l'étude des pathologies neurodégénératives: maladies de Huntington et de Parkinson. Thèse de Doctorat. Université de Nantes.
- Braak, H., R. A. de Vos, et al. (2006). "Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology." Neurosci Lett 396(1): 67-72.
- Braak, H. and K. Del Tredici (2008). "Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered." Exp Neurol 212(1): 226-229.
- Braak, H., E. Ghebremedhin, et al. (2004). "Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology." Cell Tissue Res 318(1): 121-134.
- Braak, H., D. Sandmann-Keil, et al. (1999). "Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry." Neurosci Lett 265(1): 67-69.
- Branco, D. M., D. M. Arduino, et al. (2010). "Cross-talk between mitochondria and proteasome in Parkinson's disease pathogenesis." Front Aging Neurosci 2: 17.
- Brazelton, T. R., F. M. Rossi, et al. (2000). "From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice." Science 290(5497): 1775-1779.
- Brooke, G., M. Cook, et al. (2007). "Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells." Semin Cell Dev Biol 18(6): 846-858.
- Calabresi, P., B. Picconi, et al. (2006). "A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance." Lancet Neurol 5(11): 974-983.
- Cambier, J., Masson, M. (1972). Abrégé de neurologie. Editeur, Masson et Cie.
- Cameron, H. A. and R. D. McKay (2001). "Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus." J Comp Neurol 435(4): 406-417.
- Carlen, M., R. M. Cassidy, et al. (2002). "Functional integration of adult-born neurons." Curr Biol 12(7): 606-608.
- Cavaliere, F., E. S. Vicente, et al. (2010). "An organotypic culture model to study nigro-striatal degeneration." J Neurosci Methods 188(2): 205-212.
- Chabannes, D., M. Hill, et al. (2007). "A role for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells." Blood 110(10): 3691-3694.

- Chaudhuri, K. R. and A. H. Schapira (2009). "Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment." Lancet Neurol 8(5): 464-474.
- Chen, J. J. (2010). "Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment." Am J Manag Care 16 Suppl Implications: S87-93.
- Chen, J. J., D. M. Swope, et al. (2009). "Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease." Pharmacotherapy 29(12): 1452-1467.
- Chen, Q., J. Thorpe, et al. (2005). "Alpha-synuclein alters proteasome function, protein synthesis, and stationary phase viability." J Biol Chem 280(34): 30009-30017.
- Chen, X., Y. Li, et al. (2002). "Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production." Neuropathology 22(4): 275-279.
- Christine, C. W., P. A. Starr, et al. (2009). "Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease." Neurology 73(20): 1662-1669.
- Chu, Y., H. Dodiya, et al. (2009). "Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: relationship to alpha-synuclein inclusions." Neurobiol Dis 35(3): 385-398.
- Cicchetti, F., J. Drouin-Ouellet, et al. (2009). "Environmental toxins and Parkinson's disease: what have we learned from pesticide-induced animal models?" Trends Pharmacol Sci 30(9): 475-483.
- Clarke, C. E. (2004). "Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease." Lancet Neurol 3(8): 466-474.
- Conget, P. A. and J. J. Minguell (1999). "Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells." J Cell Physiol 181(1): 67-73.
- Costello, S., M. Cockburn, et al. (2009). "Parkinson's disease and residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California." Am J Epidemiol 169(8): 919-926.
- Couzin, J. (2004). "Clinical trials. Halt of Celebrex study threatens drug's future, other trials." Science 306(5705): 2170.
- Cozzi, E. and D. J. White (1995). "The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans." Nat Med 1(9): 964-966.
- Cvek, B. and Z. Dvorak (2007). "Targeting of nuclear factor-kappaB and proteasome by dithiocarbamate complexes with metals." Curr Pharm Des 13(30): 3155-3167.
- Dahlke, M. H., M. Hoogduijn, et al. (2009). "Toward MSC in solid organ transplantation: 2008 position paper of the MISOT study group." Transplantation 88(5): 614-619.
- Damier, P. (2009). "Drug-induced dyskinesias." Curr Opin Neurol 22(4): 394-399.

- Danielyan, L., R. Schafer, et al. (2009). "Intranasal delivery of cells to the brain." Eur J Cell Biol 88(6): 315-324.
- Dawson, T. M. (2000). "New animal models for Parkinson's disease." Cell 101(2): 115-118.
- Dawson, T. M., H. S. Ko, et al. (2010). "Genetic animal models of Parkinson's disease." Neuron 66(5): 646-661.
- De Lau, L. M. and M. M. Breteler (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease." Lancet Neurol 5(6): 525-535.
- Deacon, T., J. Schumacher, et al. (1997). "Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease." Nat Med 3(3): 350-353.
- Deierborg, T., D. Soulet, et al. (2008). "Emerging restorative treatments for Parkinson's disease." Prog Neurobiol 85(4): 407-432.
- Delhaye-Bouchaud, N. (2001). "[Development of the central nervous system in mammals]." Neurophysiol Clin 31(2): 63-82.
- Delmas, A. (1970). Voies et centres nerveux. 9ème édition. Editeur Masson et Cie.
- DeLong, M. R. (1990). "Primate models of movement disorders of basal ganglia origin." Trends Neurosci 13(7): 281-285.
- Deng, J., B. E. Petersen, et al. (2006). "Mesenchymal stem cells spontaneously express neural proteins in culture and are neurogenic after transplantation." Stem Cells 24(4): 1054-1064.
- Desplats, P., H. J. Lee, et al. (2009). "Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein." Proc Natl Acad Sci U S A 106(31): 13010-13015.
- Devine, S. M., A. M. Bartholomew, et al. (2001). "Mesenchymal stem cells are capable of homing to the bone marrow of non-human primates following systemic infusion." Exp Hematol 29(2): 244-255.
- Dey, N. D., M. C. Bombard, et al. (2010). "Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease." Behav Brain Res 214(2): 193-200.
- Di Monte, D. A., M. Lavasani, et al. (2002). "Environmental factors in Parkinson's disease." Neurotoxicology 23(4-5): 487-502.
- Dick, F. D. (2006). "Parkinson's disease and pesticide exposures." Br Med Bull 79-80: 219-231.
- Dickson, D. W., Z. Ahmed, et al. (2010). "Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy." Curr Opin Neurol 23(4): 394-400.

- Dickson, D. W., H. Braak, et al. (2009). "Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria." Lancet Neurol 8(12): 1150-1157.
- Dillin, A. and J. W. Kelly (2007). "Medicine. The yin-yang of sirtuins." Science 317(5837): 461-462.
- Ding, F., L. Luan, et al. (2008). "Development of a stable, early stage unilateral model of Parkinson's disease in middle-aged rhesus monkeys." Exp Neurol 212(2): 431-439.
- Dorosz, P. (2007). Guide pratique des médicaments, 27ème édition. Editeur, Maloine.
- Doty, R. L., S. M. Bromley, et al. (1995). "Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: development of optimal discrimination criteria." Neurodegeneration 4(1): 93-97.
- Doty, R. L., D. A. Deems, et al. (1988). "Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration." Neurology 38(8): 1237-1244.
- Doty, R. L., M. Riklan, et al. (1989). "The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence." Ann Neurol 25(2): 166-171.
- Double, K. L., D. B. Rowe, et al. (2003). "Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test." Arch Neurol 60(4): 545-549.
- Duan, W. M., R. M. Cameron, et al. (1997). "Rat intrastriatal neural allografts challenged with skin allografts at different time points." Exp Neurol 148(1): 334-347.
- Dunbar, G. L., M. I. Sandstrom, et al. (2006). "Neurotrophic enhancers as therapy for behavioral deficits in rodent models of Huntington's disease: use of gangliosides, substituted pyrimidines, and mesenchymal stem cells." Behav Cogn Neurosci Rev 5(2): 63-79.
- Dutta, G., P. Zhang, et al. (2008). "The lipopolysaccharide Parkinson's disease animal model: mechanistic studies and drug discovery." Fundam Clin Pharmacol 22(5): 453-464.
- Edwards, M. J., P. Talelli, et al. (2008). "Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders." Lancet Neurol 7(9): 827-840.
- Ekstrand, M. I. and D. Galter (2009). "The MitoPark Mouse - an animal model of Parkinson's disease with impaired respiratory chain function in dopamine neurons." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3: S185-188.
- Elahi, B. and R. Chen (2009). "Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials." Mov Disord 24(3): 357-363.
- Elsworth, J. D., J. R. Taylor, et al. (2000). "Striatal dopaminergic correlates of stable parkinsonism and degree of recovery in old-world primates one year after MPTP treatment." Neuroscience 95(2): 399-408.

- Eriksson, P. S., E. Perfilieva, et al. (1998). "Neurogenesis in the adult human hippocampus." Nat Med 4(11): 1313-1317.
- Espejo, E. F., R. J. Montoro, et al. (1998). "Cellular and functional recovery of Parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates." Neuron 20(2): 197-206.
- Exley, R. and S. J. Cragg (2008). "Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission." Br J Pharmacol 153 Suppl 1: S283-297.
- Feany, M. B. and W. W. Bender (2000). "A Drosophila model of Parkinson's disease." Nature 404(6776): 394-398.
- Feigin, A., M. G. Kaplitt, et al. (2007). "Modulation of metabolic brain networks after subthalamic gene therapy for Parkinson's disease." Proc Natl Acad Sci U S A 104(49): 19559-19564.
- Fox, S. H., J. M. Brotchie, et al. (2008). "Non-dopaminergic treatments in development for Parkinson's disease." Lancet Neurol 7(10): 927-938.
- Freund, T. F., J. P. Bolam, et al. (1985). "Efferent synaptic connections of grafted dopaminergic neurons reinnervating the host neostriatum: a tyrosine hydroxylase immunocytochemical study." J Neurosci 5(3): 603-616.
- Friedenstein, A. J., J. F. Gorskaja, et al. (1976). "Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs." Exp Hematol 4(5): 267-274.
- Galpern, W. R., L. H. Burns, et al. (1996). "Xenotransplantation of porcine fetal ventral mesencephalon in a rat model of Parkinson's disease: functional recovery and graft morphology." Exp Neurol 140(1): 1-13.
- Galpern, W. R. and A. E. Lang (2006). "Interface between tauopathies and synucleinopathies: a tale of two proteins." Ann Neurol 59(3): 449-458.
- Galvin, J. E., J. E. Duda, et al. (2010). "Lewy body dementia: caregiver burden and unmet needs." Alzheimer Dis Assoc Disord 24(2): 177-181.
- Gasser, T. (2009). "Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies." Expert Rev Mol Med 11: e22.
- George, J. M. (2002). "The synucleins." Genome Biol 3(1): REVIEWS3002.
- Geronzi, E., B. Gallo, et al. (2007). "Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis." Ann Neurol 61(3): 219-227.
- Gisquet-Verrier, P. (2006). "Bases structurales et anatomiques de la mémoire." Epilepsies 18: 21-29.
- Glass, C. K., K. Saijo, et al. (2010). "Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration." Cell 140(6): 918-934.

- Godeau, P., S. Herson, et al. (1996). Traité de médecine interne, 3ème édition. Médecine-Sciences, Flammarion.
- Goetz, C. G., B. C. Tilley, et al. (2008). "Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results." Mov Disord 23(15): 2129-2170.
- Gollackner, B., N. J. Mueller, et al. (2003). "Porcine cytomegalovirus and coagulopathy in pig-to-primate xenotransplantation." Transplantation 75(11): 1841-1847.
- Gould, E., P. Tanapat, et al. (1998). "Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress." Proc Natl Acad Sci U S A 95(6): 3168-3171.
- Greenamyre, J. T., R. Betarbet, et al. (2003). "The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria." Parkinsonism Relat Disord 9 Suppl 2: S59-64.
- Gronthos, S., A. C. Zannettino, et al. (2003). "Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow." J Cell Sci 116(Pt 9): 1827-1835.
- Hadaczek, P., J. L. Eberling, et al. (2010). "Eight years of clinical improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV2-hAADC." Mol Ther 18(8): 1458-1461.
- Hallett, M. (2000). "Transcranial magnetic stimulation and the human brain." Nature 406(6792): 147-150.
- Halliday, G. M. and H. McCann (2008). "Human-based studies on alpha-synuclein deposition and relationship to Parkinson's disease symptoms." Exp Neurol 209(1): 12-21.
- Harrison, T. R. (1992). Principes de médecine interne. Tome 1 et 2. 5ème édition française, traduction de la 12ème édition américaine. Editeur, Médecine-Sciences, Flammarion.
- Harrower, T. P., A. W. Michell, et al. (2005). "Lewy bodies in Parkinson's disease: protectors or perpetrators?" Exp Neurol 195(1): 1-6.
- HAS (2007). Haute Autorité de Santé - Guide - Affections de longue durée - Syndromes parkinsoniens dégénératifs ou secondaires non réversibles.
- Hawkes, C. H., K. Del Tredici, et al. (2009). "Parkinson's disease: the dual hit theory revisited." Ann N Y Acad Sci 1170: 615-622.
- Herman, J. P. and N. D. Abrous (1994). "Dopaminergic neural grafts after fifteen years: results and perspectives." Prog Neurobiol 44(1): 1-35.
- Hirsch, E. C. and S. Hunot (2009). "Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?" Lancet Neurol 8(4): 382-397.
- Hoglinger, G. U., J. Feger, et al. (2003). "Chronic systemic complex I inhibition induces a hypokinetic multisystem degeneration in rats." J Neurochem 84(3): 491-502.

- Hope, A. D., R. Myhre, et al. (2004). "Alpha-synuclein missense and multiplication mutations in autosomal dominant Parkinson's disease." Neurosci Lett 367(1): 97-100.
- Hornykiewicz, O. (1966). "Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function." Pharmacol Rev 18(2): 925-964.
- Horwitz, E. M., D. J. Prockop, et al. (1999). "Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta." Nat Med 5(3): 309-313.
- Hsia, A. Y., J. D. Vincent, et al. (1999). "Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb." J Neurophysiol 82(2): 1082-1085.
- Huisman, E., H. B. Uylings, et al. (2004). "A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease." Mov Disord 19(6): 687-692.
- Hunter, R. L. and G. Bing (2007). "Agonism of peroxisome proliferator receptor-gamma may have therapeutic potential for neuroinflammation and Parkinson's disease." Current Neuropharmacology 5(1): 35-46.
- Isacson, O., L. Costantini, et al. (2001). "Cell implantation therapies for Parkinson's disease using neural stem, transgenic or xenogeneic donor cells." Parkinsonism Relat Disord 7(3): 205-212.
- Isacson, O. and T. Deacon (1997). "Neural transplantation studies reveal the brain's capacity for continuous reconstruction." Trends Neurosci 20(10): 477-482.
- Isacson, O., T. W. Deacon, et al. (1995). "Transplanted xenogeneic neural cells in neurodegenerative disease models exhibit remarkable axonal target specificity and distinct growth patterns of glial and axonal fibres." Nat Med 1(11): 1189-1194.
- Jarraya, B., S. Boulet, et al. (2009). "Dopamine gene therapy for Parkinson's disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia." Sci Transl Med 1(2): 2ra4.
- Javazon, E. H., K. J. Beggs, et al. (2004). "Mesenchymal stem cells: paradoxes of passaging." Exp Hematol 32(5): 414-425.
- Javoy, F., C. Sotelo, et al. (1976). "Specificity of dopaminergic neuronal degeneration induced by intracerebral injection of 6-hydroxydopamine in the nigrostriatal dopamine system." Brain Res 102(2): 201-215.
- Jenner, P., A. Mori, et al. (2009). "Adenosine, adenosine A_{2A} antagonists, and Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15(6): 406-413.
- Jiang, D., A. Reches, et al. (1983). "Normal erythrocyte uptake of L-DOPA in Parkinson's, Huntington's, and related diseases." Neurology 33(6): 793-796.
- Jost, W. H. (2010). "Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease." J Neurol Sci 289(1-2): 69-73.

- Juri, C., M. Rodriguez-Oroz, et al. (2010). "The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease." J Neurol Sci 289(1-2): 60-65.
- Kalfon, L., M. B. Youdim, et al. (2007). "Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate promotes the rapid protein kinase C- and proteasome-mediated degradation of Bad: implications for neuroprotection." J Neurochem 100(4): 992-1002.
- Kalyani, A., K. Hobson, et al. (1997). "Neuroepithelial stem cells from the embryonic spinal cord: isolation, characterization, and clonal analysis." Dev Biol 186(2): 202-223.
- Kaplitt, M. G. (2010). "Parkinson disease: Another player in gene therapy for Parkinson disease." Nat Rev Neurol 6(1): 7-8.
- Kaplitt, M. G., A. Feigin, et al. (2007). "Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial." Lancet 369(9579): 2097-2105.
- Katzenschlager, R., A. Evans, et al. (2004). "Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study." J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(12): 1672-1677.
- Kazantsev, A. G. and A. M. Kolchinsky (2008). "Central role of alpha-synuclein oligomers in neurodegeneration in Parkinson disease." Arch Neurol 65(12): 1577-1581.
- Keeney, P. M., L. D. Dunham, et al. (2009). "Cybrid models of Parkinson's disease show variable mitochondrial biogenesis and genotype-respiration relationships." Exp Neurol 220(2): 374-382.
- Kirik, D., L. E. Annett, et al. (2003). "Nigrostriatal alpha-synucleinopathy induced by viral vector-mediated overexpression of human alpha-synuclein: a new primate model of Parkinson's disease." Proc Natl Acad Sci U S A 100(5): 2884-2889.
- Kitada, T., S. Asakawa, et al. (1998). "Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism." Nature 392(6676): 605-608.
- Kitada, T., Y. Tong, et al. (2009). "Absence of nigral degeneration in aged parkin/DJ-1/PINK1 triple knockout mice." J Neurochem 111(3): 696-702.
- Koc, O. N., S. L. Gerson, et al. (2000). "Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy." J Clin Oncol 18(2): 307-316.
- Kompoliti, K., Y. Chu, et al. (2007). "Neuropathological study 16 years after autologous adrenal medullary transplantation in a Parkinson's disease patient." Mov Disord 22(11): 1630-1633.
- Kondo, T., S. A. Johnson, et al. (2005). "Sonic hedgehog and retinoic acid synergistically promote sensory fate specification from bone marrow-derived pluripotent stem cells." Proc Natl Acad Sci U S A 102(13): 4789-4794.

- Kordower, J. H., Y. Chu, et al. (2008). "Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease." Nat Med 14(5): 504-506.
- Kotzbauer, P. T., B. I. Giasson, et al. (2004). "Fibrillization of alpha-synuclein and tau in familial Parkinson's disease caused by the A53T alpha-synuclein mutation." Exp Neurol 187(2): 279-288.
- Krampera, M., S. Glennie, et al. (2003). "Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide." Blood 101(9): 3722-3729.
- Kranick, S. M. and J. E. Duda (2008). "Olfactory dysfunction in Parkinson's disease." Neurosignals 16(1): 35-40.
- Krystkowiak, P., V. Gaura, et al. (2007). "Alloimmunisation to donor antigens and immune rejection following foetal neural grafts to the brain in patients with Huntington's disease." PLoS One 2(1): e166.
- Kuhn, H. G., H. Dickinson-Anson, et al. (1996). "Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation." J Neurosci 16(6): 2027-2033.
- Kurt, A., Jellinger, M. D. (2010). "Critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease." American Neurological Association.
- Langston, J. W. and P. A. Ballard, Jr. (1983). "Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine." N Engl J Med 309(5): 310.
- Langston, J. W., L. S. Forno, et al. (1999). "Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure." Ann Neurol 46(4): 598-605.
- Le Blanc, K., I. Rasmusson, et al. (2004). "Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells." Lancet 363(9419): 1439-1441.
- Lebouvier, T., T. Chaumette, et al. (2009). "The second brain and Parkinson's disease." Eur J Neurosci 30(5): 735-741.
- Lee, H. J., S. Patel, et al. (2005). "Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates." J Neurosci 25(25): 6016-6024.
- Lee, H. J., J. E. Suk, et al. (2010). "Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies." J Biol Chem 285(12): 9262-9272.
- Lee, K. D. (2008). "Applications of mesenchymal stem cells: an updated review." Chang Gung Med J 31(3): 228-236.
- Lee, K. D., T. K. Kuo, et al. (2004). "In vitro hepatic differentiation of human mesenchymal stem cells." Hepatology 40(6): 1275-1284.

- Lee, M. K., W. Stirling, et al. (2002). "Human alpha-synuclein-harboring familial Parkinson's disease-linked Ala-53 --> Thr mutation causes neurodegenerative disease with alpha-synuclein aggregation in transgenic mice." Proc Natl Acad Sci U S A 99(13): 8968-8973.
- Lees, A. J., J. Hardy, et al. (2009). "Parkinson's disease." Lancet 373(9680): 2055-2066.
- Leroy, E., R. Boyer, et al. (1998). "The ubiquitin pathway in Parkinson's disease." Nature 395(6701): 451-452.
- Lescaudron, L., D. Unni, et al. (2003). "Autologous adult bone marrow stem cell transplantation in an animal model of huntington's disease: behavioral and morphological outcomes." Int J Neurosci 113(7): 945-956.
- Levesque, M. F., T. Neuman, et al. (2009). "Therapeutic microinjection of autologous adult human neural stem cells and differentiated neurons for Parkinson's disease: five year post operative outcome." Open Stem Cell Journal 1: 20-29.
- Lewis, S. J. and R. A. Barker (2009). "Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity." J Clin Neurosci 16(5): 620-625.
- Li, H. and M. Guo (2009). "Protein degradation in Parkinson disease revisited: it's complex." J Clin Invest 119(3): 442-445.
- Lin, T. K., C. W. Liou, et al. (2009). "Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease." Chang Gung Med J 32(6): 589-599.
- Lindvall, O., E. O. Backlund, et al. (1987). "Transplantation in Parkinson's disease: two cases of adrenal medullary grafts to the putamen." Ann Neurol 22(4): 457-468.
- Lindvall, O., S. Rehnström, et al. (1989). "Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up." Arch Neurol 46(6): 615-631.
- Lindvall, O., H. Widner, et al. (1992). "Transplantation of fetal dopamine neurons in Parkinson's disease: one-year clinical and neurophysiological observations in two patients with putaminal implants." Ann Neurol 31(2): 155-165.
- Littarru, G. P. and L. Tiano (2010). "Clinical aspects of coenzyme Q10: an update." Nutrition 26(3): 250-254.
- Lo Bianco, C., J. L. Ridet, et al. (2002). "alpha -Synucleinopathy and selective dopaminergic neuron loss in a rat lentiviral-based model of Parkinson's disease." Proc Natl Acad Sci U S A 99(16): 10813-10818.
- Lois, C. and A. Alvarez-Buylla (1993). "Proliferating subventricular zone cells in the adult mammalian forebrain can differentiate into neurons and glia." Proc Natl Acad Sci U S A 90(5): 2074-2077.
- Lorenz, N., T. Haarmann, et al. (2009). "The ergot alkaloid gene cluster: functional analyses and evolutionary aspects." Phytochemistry 70(15-16): 1822-1832.

- Lu, L., C. Zhao, et al. (2005). "Therapeutic benefit of TH-engineered mesenchymal stem cells for Parkinson's disease." Brain Res Brain Res Protoc 15(1): 46-51.
- Ludolph, A. C., J. Kassubek, et al. (2009). "Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options." Eur J Neurol 16(3): 297-309.
- Luo, J., M. G. Kaplitt, et al. (2002). "Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model." Science 298(5592): 425-429.
- Luo, Y., S. Y. Kuang, et al. (2009). "How useful are stem cells in PD therapy?" Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3: S171-175.
- Luquin, M. R., R. J. Montoro, et al. (1999). "Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen." Neuron 22(4): 743-750.
- Madrazo, I., R. Drucker-Colin, et al. (1987). "Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease." N Engl J Med 316(14): 831-834.
- Mandel, R. J., S. K. Spratt, et al. (1997). "Midbrain injection of recombinant adeno-associated virus encoding rat glial cell line-derived neurotrophic factor protects nigral neurons in a progressive 6-hydroxydopamine-induced degeneration model of Parkinson's disease in rats." Proc Natl Acad Sci U S A 94(25): 14083-14088.
- Mandel, S., O. Weinreb, et al. (2004). "Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases." J Neurochem 88(6): 1555-1569.
- Manfredsson, F. P. and R. J. Mandel (2010). "Development of gene therapy for neurological disorders." Discov Med 9(46): 204-211.
- Manyam, B. V. (1990). "Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise." Mov Disord 5(1): 47-48.
- Marieb, H. (1999). Anatomie et physiologie humaines. Traduction de la 4ème édition américaine. Editeur, DeBoeck Université.
- Marks, W. J., Jr., J. L. Ostrem, et al. (2008). "Safety and tolerability of intraputaminally delivered CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial." Lancet Neurol 7(5): 400-408.
- Masliyah, E., E. Rockenstein, et al. (2000). "Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders." Science 287(5456): 1265-1269.
- Mazurov, A., J. Klucik, et al. (2005). "2-(Arylmethyl)-3-substituted quinuclidines as selective alpha 7 nicotinic receptor ligands." Bioorg Med Chem Lett 15(8): 2073-2077.
- McKeith, I. G. (2000). "Clinical Lewy body syndromes." Ann N Y Acad Sci 920: 1-8.

- Minguez-Castellanos, A., F. Escamilla-Sevilla, et al. (2007). "Carotid body autotransplantation in Parkinson disease: a clinical and positron emission tomography study." J Neurol Neurosurg Psychiatry 78(8): 825-831.
- Mirotsov, M., Z. Zhang, et al. (2007). "Secreted frizzled related protein 2 (Sfrp2) is the key Akt-mesenchymal stem cell-released paracrine factor mediating myocardial survival and repair." Proc Natl Acad Sci U S A 104(5): 1643-1648.
- Moscoso, I., A. Centeno, et al. (2005). "Differentiation "in vitro" of primary and immortalized porcine mesenchymal stem cells into cardiomyocytes for cell transplantation." Transplant Proc 37(1): 481-482.
- Mouradian, M. M. (2002). "Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease." Neurology 58(2): 179-185.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease (2003). "The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations." Mov Disord 18(7): 738-750.
- Muller, T. (2010). "New small molecules for the treatment of Parkinson's disease." Expert Opin Investig Drugs 19(9): 1077-1086.
- Muraoka, K., T. Shingo, et al. (2006). "The high integration and differentiation potential of autologous neural stem cell transplantation compared with allogeneic transplantation in adult rat hippocampus." Exp Neurol 199(2): 311-327.
- Ngwuluka, N., V. Pillay, et al. (2010). "Levodopa delivery systems: advancements in delivery of the gold standard." Expert Opin Drug Deliv 7(2): 203-224.
- Nicoll, J. A., D. Wilkinson, et al. (2003). "Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report." Nat Med 9(4): 448-452.
- Obeso, J. A., M. C. Rodriguez-Oroz, et al. (2010). "Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle." Nat Med 16(6): 653-661.
- Obeso, J. A., M. C. Rodriguez-Oroz, et al. (2000). "Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease." Trends Neurosci 23(10 Suppl): S8-19.
- Olanow, C. W., M. B. Stern, et al. (2009). "The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009)." Neurology 72(21 Suppl 4): S1-136.
- Onofrij, M., L. Bonanni, et al. (2008). "An expert opinion on safinamide in Parkinson's disease." Expert Opin Investig Drugs 17(7): 1115-1125.
- Pahwa, R. and K. E. Lyons (2010). "Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines." Am J Manag Care 16 Suppl Implications: S94-99.
- Palmer, T. D., A. R. Willhoite, et al. (2000). "Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis." J Comp Neurol 425(4): 479-494.

- Paradis, K., G. Langford, et al. (1999). "Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. The XEN 111 Study Group." Science 285(5431): 1236-1241.
- Paris, I., J. Lozano, et al. (2009). "Molecular and neurochemical mechanisms in PD pathogenesis." Neurotox Res 16(3): 271-279.
- Park, A. and M. Stacy (2009). "Non-motor symptoms in Parkinson's disease." J Neurol 256 Suppl 3: 293-298.
- Park, H. J., P. H. Lee, et al. (2008). "Mesenchymal stem cells therapy exerts neuroprotection in a progressive animal model of Parkinson's disease." J Neurochem 107(1): 141-151.
- Parkinson, J. (2002). "An essay on the shaking palsy. 1817." J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14(2): 223-236; discussion 222.
- Parr, A. M., C. H. Tator, et al. (2007). "Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the repair of central nervous system injury." Bone Marrow Transplant 40(7): 609-619.
- Patience, C., Y. Takeuchi, et al. (1997). "Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs." Nat Med 3(3): 282-286.
- Peraica, M., B. Radic, et al. (1999). "Toxic effects of mycotoxins in humans." Bull World Health Organ 77(9): 754-766.
- Perlow, M. J., W. J. Freed, et al. (1979). "Brain grafts reduce motor abnormalities produced by destruction of nigrostriatal dopamine system." Science 204(4393): 643-647.
- Peschanski, M., G. Defer, et al. (1994). "Bilateral motor improvement and alteration of L-dopa effect in two patients with Parkinson's disease following intrastriatal transplantation of foetal ventral mesencephalon." Brain 117 (Pt 3): 487-499.
- Pezzoli, G., M. Canesi, et al. (2004). "An overview of parkinsonian syndromes: data from the literature and from an Italian data-base." Sleep Med 5(2): 181-187.
- Phillips, R. J., G. C. Walter, et al. (2008). "Alpha-synuclein-immunopositive myenteric neurons and vagal preganglionic terminals: autonomic pathway implicated in Parkinson's disease?" Neuroscience 153(3): 733-750.
- Pinna, A. (2009). "Novel investigational adenosine A2A receptor antagonists for Parkinson's disease." Expert Opin Investig Drugs 18(11): 1619-1631.
- Pittenger, M. F., A. M. Mackay, et al. (1999). "Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells." Science 284(5411): 143-147.
- Pocock, G. and C. D. Richards (2004). Physiologie humaine. Les fondements de la médecine. Traduction de la version anglaise de 1999. Editeur, Masson.
- Polymeropoulos, M. H., C. Lavedan, et al. (1997). "Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease." Science 276(5321): 2045-2047.
- Quik, M., L. Z. Huang, et al. (2009). "Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease." Biochem Pharmacol 78(7): 677-685.

- Ragland, M., C. Hutter, et al. (2009). "Association between the ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 gene (UCHL1) S18Y variant and Parkinson's Disease: a HuGE review and meta-analysis." Am J Epidemiol 170(11): 1344-1357.
- Remy, P., Y. Samson, et al. (1995). "Clinical correlates of [18F]fluorodopa uptake in five grafted parkinsonian patients." Ann Neurol 38(4): 580-588.
- Ricaurte, G. A., J. Yuan, et al. (2002). "Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("ecstasy")." Science 297(5590): 2260-2263.
- Richfield, E. K., M. J. Thiruchelvam, et al. (2002). "Behavioral and neurochemical effects of wild-type and mutated human alpha-synuclein in transgenic mice." Exp Neurol 175(1): 35-48.
- Rodriguez-Oroz, M. C., M. Jahanshahi, et al. (2009). "Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms." Lancet Neurol 8(12): 1128-1139.
- Roodveldt, C., J. Christodoulou, et al. (2008). "Immunological features of alpha-synuclein in Parkinson's disease." J Cell Mol Med 12(5B): 1820-1829.
- Rosignol, J., C. Boyer, et al. (2009). "Mesenchymal stem cells induce a weak immune response in the rat striatum after allo or xenotransplantation." J Cell Mol Med 13(8B): 2547-2558.
- Sadan, O., M. Bahat-Stromza, et al. (2009). "Protective effects of neurotrophic factor-secreting cells in a 6-OHDA rat model of Parkinson disease." Stem Cells Dev 18(8): 1179-1190.
- Saijo, K., B. Winner, et al. (2009). "A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death." Cell 137(1): 47-59.
- Santa Maria, L., C. V. Rojas, et al. (2004). "Signals from damaged but not undamaged skeletal muscle induce myogenic differentiation of rat bone-marrow-derived mesenchymal stem cells." Exp Cell Res 300(2): 418-426.
- Schapira, A. H. (1999). "Science, medicine, and the future: Parkinson's disease." BMJ 318(7179): 311-314.
- Schapira, A. H. (2009). "Neuroprotection in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 4: S41-43.
- Schule, B., R. A. Pera, et al. (2009). "Can cellular models revolutionize drug discovery in Parkinson's disease?" Biochim Biophys Acta 1792(11): 1043-1051.
- Schumacher, J. M., S. A. Ellias, et al. (2000). "Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD." Neurology 54(5): 1042-1050.
- Sedelis, M., R. K. Schwarting, et al. (2001). "Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease." Behav Brain Res 125(1-2): 109-125.

- Shaw, C. A. and G. U. Hoglinger (2008). "Neurodegenerative diseases: neurotoxins as sufficient etiologic agents?" Neuromolecular Med 10(1): 1-9.
- Shen, Y., S. I. Muramatsu, et al. (2000). "Triple transduction with adeno-associated virus vectors expressing tyrosine hydroxylase, aromatic-L-amino-acid decarboxylase, and GTP cyclohydrolase I for gene therapy of Parkinson's disease." Hum Gene Ther 11(11): 1509-1519.
- Siegel, G., R. Schafer, et al. (2009). "The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells." Transplantation 87(9 Suppl): S45-49.
- Silva, G. V., S. Litovsky, et al. (2005). "Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model." Circulation 111(2): 150-156.
- Simmons, P. J. and B. Torok-Storb (1991). "Identification of stromal cell precursors in human bone marrow by a novel monoclonal antibody, STRO-1." Blood 78(1): 55-62.
- Singleton, A. B., M. Farrer, et al. (2003). "alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease." Science 302(5646): 841.
- Smith, Y. and R. Villalba (2008). "Striatal and extrastriatal dopamine in the basal ganglia: an overview of its anatomical organization in normal and Parkinsonian brains." Mov Disord 23 Suppl 3: S534-547.
- Snow, B. J., F. L. Rolfe, et al. (2010). "A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease." Mov Disord.
- Steven, M., Bromley, M. D. (2000). "Smell and Taste Disorders: A Primary Care Approach." American Family Physician 61: 427-438.
- Stocchi, F. (2009). "The hypothesis of the genesis of motor complications and continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 1: S9-S15.
- Suchowersky, O., S. Reich, et al. (2006). "Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology 66(7): 968-975.
- Surmeier, D. J. (2007). "Calcium, ageing, and neuronal vulnerability in Parkinson's disease." Lancet Neurol 6(10): 933-938.
- Szeto, H. H. (2006). "Mitochondria-targeted peptide antioxidants: novel neuroprotective agents." AAPS J 8(3): E521-531.
- Tiraby, C. and D. Langin (2005). "[PGC-1alpha, a transcriptional coactivator involved in metabolism]." Med Sci (Paris) 21(1): 49-54.
- Tolosa, E., Y. Compta, et al. (2007). "The premotor phase of Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 13 Suppl: S2-7.

- Trimmer, P. A. and J. P. Bennett, Jr. (2009). "The cybrid model of sporadic Parkinson's disease." Exp Neurol 218(2): 320-325.
- Uccelli, A., L. Moretta, et al. (2008). "Mesenchymal stem cells in health and disease." Nat Rev Immunol 8(9): 726-736.
- Velayati, A., W. H. Yu, et al. (2010). "The role of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease and Lewy body disorders." Curr Neurol Neurosci Rep 10(3): 190-198.
- Verfaillie, C. M. (1998). "Adhesion receptors as regulators of the hematopoietic process." Blood 92(8): 2609-2612.
- Vidal (2010). Le dictionnaire. Editeur, Vidal.
- Vila, M. and S. Przedborski (2003). "Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases." Nat Rev Neurosci 4(5): 365-375.
- Vila, M., S. Vukosavic, et al. (2000). "Alpha-synuclein up-regulation in substantia nigra dopaminergic neurons following administration of the parkinsonian toxin MPTP." J Neurochem 74(2): 721-729.
- Wakita, S., Y. Izumi, et al. (2010). "Reconstruction and quantitative evaluation of dopaminergic innervation of striatal neurons in dissociated primary cultures." J Neurosci Methods.
- Wanisch, K. and R. J. Yanez-Munoz (2009). "Integration-deficient lentiviral vectors: a slow coming of age." Mol Ther 17(8): 1316-1332.
- Weinreb, O., S. Mandel, et al. (2004). "Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases." J Nutr Biochem 15(9): 506-516.
- Weiss, R. A. (1999). "Xenografts and retroviruses." Science 285(5431): 1221-1222.
- Wernicke, C., J. Hellmann, et al. (2010). "9-Methyl-beta-carboline has restorative effects in an animal model of Parkinson's disease." Pharmacol Rep 62(1): 35-53.
- Wernicke, C., Y. Schott, et al. (2007). "Cytotoxicity of beta-carbolines in dopamine transporter expressing cells: structure-activity relationships." Biochem Pharmacol 74(7): 1065-1077.
- Williams, D. R., R. de Silva, et al. (2005). "Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism." Brain 128(Pt 6): 1247-1258.
- Wislet-Gendebien, S., C. D'Souza, et al. (2006). "Cytosolic proteins regulate alpha-synuclein dissociation from presynaptic membranes." J Biol Chem 281(43): 32148-32155.
- Wolters, E. (2009). "Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3: S6-12.

- Xia, Y., T. Saitoh, et al. (2001). "Characterization of the human alpha-synuclein gene: Genomic structure, transcription start site, promoter region and polymorphisms." J Alzheimers Dis 3(5): 485-494.
- Xiong, H., D. Wang, et al. (2009). "Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation." J Clin Invest 119(3): 650-660.
- Yang, L., N. Y. Calingasan, et al. (2009). "Neuroprotective effects of the triterpenoid, CDDO methyl amide, a potent inducer of Nrf2-mediated transcription." PLoS One 4(6): e5757.
- Yang, X., L. Song, et al. (2010). "The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on a model rat of Parkinson's disease." Neuroreport 21(4): 268-272.
- Ye, M., X. J. Wang, et al. (2007). "Transplantation of bone marrow stromal cells containing the neurturin gene in rat model of Parkinson's disease." Brain Res 1142: 206-216.
- Yoon, J., W. J. Shim, et al. (2005). "Transdifferentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocytes by direct cell-to-cell contact with neonatal cardiomyocyte but not adult cardiomyocytes." Ann Hematol 84(11): 715-721.
- Zappia, E., S. Casazza, et al. (2005). "Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy." Blood 106(5): 1755-1761.
- Zetterstrom, T., P. Brundin, et al. (1986). "In vivo measurement of spontaneous release and metabolism of dopamine from intrastriatal nigral grafts using intracerebral dialysis." Brain Res 362(2): 344-349.
- Zhang, W., T. Wang, et al. (2005). "Aggregated alpha-synuclein activates microglia: a process leading to disease progression in Parkinson's disease." FASEB J 19(6): 533-542.
- Zhao, L. R., W. M. Duan, et al. (2002). "Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats." Exp Neurol 174(1): 11-20.
- Ziemssen, T. and H. Reichmann (2007). "Non-motor dysfunction in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord 13(6): 323-332.
- Zou, D. J., A. Chesler, et al. (2009). "How the olfactory bulb got its glomeruli: a just so story?" Nat Rev Neurosci 10(8): 611-618.

Nom – Prénoms : LE FOL Vincent, Jacques

Titre de la thèse : La maladie de Parkinson : actualités physiopathologiques et axes de recherche thérapeutique.

Résumé de la thèse : La maladie de Parkinson, appartenant aux syndromes parkinsoniens, est la deuxième pathologie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle affecte principalement les neurones dopaminergiques de la substance noire par compacta conduisant à un dysfonctionnement global des ganglions de la base. Outre les troubles moteurs caractéristiques, les patients présentent un tableau clinique non-moteur davantage pris en compte de nos jours. La compréhension de la pathogénie a été améliorée par une meilleure appréhension du fonctionnement des circuits neuronaux des ganglions de la base même si l'ensemble des interactions n'est pas encore totalement défini. L'étiologie des formes sporadiques majoritaires est multifactorielle avec probablement une combinaison de facteurs environnementaux comme l'exposition à des toxiques associée à une susceptibilité génétique. Plusieurs facteurs comme l'excitotoxicité, le stress oxydatif, l'inflammation et les dysfonctions mitochondriales sont impliqués dans l'agrégation anormale de protéines, dont l'alpha-synucléine, retrouvées dans les corps de Lewy qui signent la dégénérescence neuronale. Les traitements symptomatiques devenant inefficaces dans les formes avancées, de nouvelles stratégies thérapeutiques se développent. Les axes de recherche thérapeutique se portent sur la thérapie cellulaire et la neuroprotection. La greffe de cellules souches neurales ou mésenchymateuses chez les animaux est porteuse d'espoirs mais les applications cliniques requièrent encore davantage d'investigations. La thérapie génique comme stratégie neuroprotectrice commence à faire l'objet d'essais cliniques pour lesquels les résultats sont encourageants. La neuroprotection fait également appel à de nouvelles molécules qui vont cibler les dysfonctions cellulaires et ainsi permettre d'augmenter la survie des neurones dopaminergiques. Certaines de ces molécules sont actuellement évaluées dans des essais cliniques. Afin d'améliorer les signes cliniques fortement invalidants des stades avancés de la maladie, il semble intéressant de cibler des voies non-dopaminergiques au sein des ganglions de la base. C'est le cas d'antagonistes des récepteurs à l'adénosine A_{2A}, d'inhibiteurs du glutamate ou de modulateurs sérotoninergiques.

MOTS CLÉS : MALADIE DE PARKINSON, SYNDROMES PARKINSONIENS, GANGLIONS DE LA BASE, THERAPIE CELLULAIRE, THERAPIE GENIQUE, NEUROPROTECTION

JURY :

PRÉSIDENT : M. Jean-François BIARD, Professeur de Pharmacognosie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. François LANG, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

M. Laurent LESCAUDRON, Maître de Conférences en Physiologie
Faculté des Sciences et des Techniques de Nantes

M. Thibaud LÉBOUVIER, Docteur en médecine, neurologue
CHU de Nantes, Hôpital G et R Laënnec

Adresse de l'auteur : 2 rue de la terrasse, 85290 Saint Laurent sur Sèvre.