



HAL
open science

La maladie de Parkinson : état de l'art et perspectives. L'apport de l'imagerie moléculaire dans la recherche de l'amélioration de la thérapie

Pierre Simonetti

► **To cite this version:**

Pierre Simonetti. La maladie de Parkinson : état de l'art et perspectives. L'apport de l'imagerie moléculaire dans la recherche de l'amélioration de la thérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02887923

HAL Id: dumas-02887923

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02887923v1>

Submitted on 2 Jul 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 32

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par SIMONETTI, Pierre

Né le 13 Août 1991 à BORDEAUX

Le 17 Février 2020

La maladie de Parkinson : état de l'art et perspectives.

**L'apport de l'imagerie moléculaire dans la recherche de
l'amélioration de la thérapie.**

Sous la direction de : Boutayna RHOURLI-FRIH

Membres du jury :

M. SEVENET, Nicolas	Président
Mme RHOURLI-FRIH, Boutayna	Examineur
Mme LANGLOIS, Marie-Hélène	Examineur
M. BENAZZOUZ, Abdelhamid	Rapporteur

REMERCIEMENTS

A Madame et Messieurs les membres du Jury :

Madame le Professeur Boutayna ROURRHI-FRIH, un immense merci pour la qualité de votre enseignement dispensé tout au long du cursus des études de Pharmacie et lors du Master 2 AC2QMAPS. Votre sourire et votre gentillesse inégalable ont contribué à me faire aimer davantage cette science particulièrement passionnante.

Monsieur le Professeur Abdelhamid BENZAOUZ, merci de me faire l'honneur de votre présence parmi ce jury. Votre dévouement pour la recherche de thérapies de la maladie de Parkinson mérite tout mon respect.

Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury et de me faire l'honneur d'être présent en cette journée si particulière. Merci également pour la qualité de votre enseignement de biomoléculaire et de cancérogenèse que vous m'avez dispensé pendant mon cursus.

Madame le Professeur Marie-Hélène LANGLOIS, un grand merci pour avoir accepté de faire partie des membres de ce jury, ainsi que pour les cours et Travaux Pratiques que vous m'avez dispensé lors du Master 2 AC2QMAPS.

Mesdames et Messieurs les Professeurs de la faculté de Pharmacie de Bordeaux, merci pour vos enseignements durant ces années d'études, cela a été un grand enrichissement.

Mes chers parents et mon frère, qui m'ont donné tant d'amour, qui m'ont toujours soutenu et qui ont fait tout leur possible pour que je parvienne à devenir Pharmacien.

Mes chers et tendres grands parents, pour leur considération et pour l'amour inconditionnel de leurs petits-enfants, leurs mots doux et leur gentillesse permanente.

Un merci et une reconnaissance particulière à mon oncle Patrick qui, en connaisseur de l'industrie pharmaceutique, m'a épaulé pour ma première expérience professionnelle.

Un merci particulier à ma chérie Peilin, qui sait toujours trouver les mots pour me rassurer quand le doute vient frapper à ma porte, et à mon cousin Romain avec lequel j'ai partagé tant de bons moments. En espérant que cela continue encore longtemps.

Merci à mes amis, sans lesquels ma vie serait beaucoup moins riche qu'elle ne l'est aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	8
PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON : ETAT DE L'ART.....	11
1. Historique de la maladie de Parkinson.....	11
2. La maladie de parkinson au sein des maladies neurodégénératives du système moteur.....	13
2.1. Classification.....	13
2.2. α -synucléinopathie.....	14
2.2.1. Démence à corps de Lewy (DCL).....	17
2.2.2. Atrophie MultiSystématisée (AMS).....	18
2.2.3. Maladie de Parkinson.....	19
3. Epidémiologie.....	22
3.1. Prévalence dans le paysage français et mondial.....	22
3.2. Evolution de la prévalence.....	26
4. Physiopathologie.....	27
4.1. Anatomophysiologie des voies motrices.....	27
4.1.1. Organisation générale du cerveau.....	27
4.1.2. Les voies motrices descendantes.....	31
4.1.2.1. La voie principale (voie pyramidale).....	31
4.1.2.2. La voie secondaire (voie extrapyramidale).....	31
4.2. Organisation des noyaux gris centraux.....	33
4.2. Développement anatomique des lésions selon le modèle de Braak [77].....	36
4.2.1. Etape 1.....	37
4.2.2. Etape 2.....	38
4.2.3. Etape 3.....	39
4.2.4. Etape 4.....	39
4.2.5. Etape 5 et 6.....	41
4.3. Hypothèse d'une origine intestinale ou olfactive de la maladie de Parkinson.....	43
5. Diagnostic.....	43
5.1. Historique du diagnostic de la maladie de Parkinson.....	46
5.2. Tests diagnostic actuels.....	46
5.3. Signes cliniques moteurs.....	47
5.3.1. Tremblements de repos.....	48
5.3.2. Bradykinésie ou akinésie.....	49
5.3.3 Hypertonie ou rigidité.....	49
5.4. Evolution des signes cliniques moteurs.....	50

5.4.1. Fluctuations motrices	51
5.4.2. Dyskinésies	52
5.4.3. Autres signes cliniques moteurs.....	53
5.5. Signes cliniques non-moteurs	53
5.5.1. La dysautonomie	54
5.5.2. Troubles sensitifs.....	55
5.5.3. Troubles psychiques	55
5.5.4. Autres signes cliniques tardifs.....	56
6. Traitements	57
6.1. Prise en charge pharmacologique des troubles moteurs	58
6.1.1. Les anticholinergiques.....	58
6.1.3. Agonistes dopaminergiques	58
6.1.2. L-Dopa	59
6.1.4. Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase B (IMAO B).....	61
6.1.5. Inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique (IDDP)	61
6.1.6. Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT)	62
6.2. Prise en charge chirurgicale des troubles moteurs	63
6.2.1. Principe.....	64
6.2.2. Bases anatomiques.....	65
6.2.3. Effets indésirables	65
6.2.4. Effets thérapeutiques.....	66
6.2.5. Critères de sélection des patients	67
6.2.6. Complications de la SCP à long terme	68
PARTIE 2 : L'apport de l'imagerie moléculaire appliquée à la thérapie de la maladie de Parkinson. .	69
7. MALDI-TOF	70
7.1. Principe (Figure 26 et 27) [137,138].....	70
7.2. Exposition de résultats d'analyses préliminaires réalisées par MALDI-TOF.....	74
7.3. Préparation d'échantillon.....	74
7.3.1. Modèle animal.....	74
7.3.2. Réalisation de coupe de tissus frais congelés	75
7.3.3. Dépôt de matrice.....	76
7.4. Reconstitution de l'image spectrale.....	77
8. Analyse quantitative comparative de phospholipides sur des coupes encéphaliques murines.....	79
8.1. Analyse de coupes cérébrales murines témoin et test	79
8.1.1. Analyse comparative	79
9. Application de l'imagerie moléculaire à la maladie de Parkinson.....	82

9.1. MALDI-TOF et biomarqueurs de la maladie de Parkinson	83
9.1.1. Etat actuel des biomarqueurs existants pour la maladie de Parkinson	83
9.1.1.1. Définitions des biomarqueurs	83
9.1.1.2. Vers un biomarqueur idéal ?	84
9.1.1.3. L'α-synucléine.....	84
9.1.1.4. L'α-synucléine phosphorylée.....	85
9.1.1.5. Apport du MALDI-TOF à la recherche de nouveaux biomarqueurs	85
9.2. L'imagerie moléculaire appliqué à la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)	86
9.2.1. Les limites de la SCP	86
9.2.2. Apport de l'imagerie moléculaire pour l'optimisation de la SCP	89
CONCLUSION	91
REFERENCES	94

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Liste non exhaustive de maladies neurodégénératives.....	<i>page 13</i>
<i>Figure 2</i> : Caractéristiques structurales de la protéine α -synucléine.....	<i>page 15</i>
<i>Figure 3</i> : Mécanismes de formation des agrégats de protéines dans les maladies neurodégénératives.....	<i>page 17</i>
<i>Figure 4</i> : Structure de la protéine α -synucléine décomposée en 3 domaines distinct....	<i>page 20</i>
<i>Figure 5</i> : Schéma simplifié du métabolisme glucidique intracellulaire et de la cascade de signalisation AMPcyclique/AMPKinase	<i>page 21</i>
<i>Figure 6</i> : Courbe de prévalence et d'incidence des cas de maladie de Parkinson.....	<i>page 23</i>
<i>Figure 7</i> : Carte de prévalence et d'incidence des cas de maladie de Parkinson en France selon les régions.....	<i>page 24</i>
<i>Figure 8</i> : Coupe sagittale d'un cerveau humain.....	<i>page 28</i>
<i>Figure 9</i> : Dessin représentant l'homonculus de Penfield.....	<i>page 28</i>
<i>Figure 10</i> : Schéma représentant les quatre aires corticales humaines.....	<i>page 29</i>
<i>Figure 11</i> : Schéma représentant la somatotopie de l'aire motrice primaire	<i>page 30</i>
<i>Figure 12</i> : Schéma simplifié des voies motrices centrales	<i>page 32</i>
<i>Figure 13</i> : Schéma du fonctionnement de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale.....	<i>page 34</i>
<i>Figure 14</i> : Coupe coronale faisant apparaître la structuration anatomique des ganglions de la base.....	<i>page 35</i>
<i>Figure 15</i> : Diagramme montrant les principales structures cérébrales au travers desquelles se propage la maladie de Parkinson selon les stades d'avancement décrits dans le modèle de Braak	<i>page 37</i>
<i>Figure 16</i> : Evolution de la quantité de corps de Lewy.....	<i>page 41</i>
<i>Figure 17</i> : Pigmentation de la substantia nigra.....	<i>page 42</i>
<i>Figure 18</i> : Schéma de l'évolution temporelle de la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson	<i>page 44</i>
<i>Figure 19</i> : Diagnostic différentiel face à un état parkinsonien.....	<i>page 45</i>
<i>Figure 20</i> : Schéma représentant l'allure classique d'un individu atteint de la maladie de Parkinson	<i>page 48</i>
<i>Figure 21</i> : Triade motrice.....	<i>page 48</i>
<i>Figure 22</i> : Dessin de Jules Froment schématisant le « test du poignet figé dans l'attitude et le geste dit du comptoir ».....	<i>page 50</i>
<i>Figure 23</i> : Modèle de la réponse motrice à la L-Dopa en fonction de sa concentration sérique et de la progression de la maladie.....	<i>page 51</i>
<i>Figure 24</i> : Voie de métabolisation de la dopamine.....	<i>page 57</i>
<i>Figure 25</i> : : Voie de métabolisation de la L-Dopa périphérique et centrale.....	<i>page 62</i>

<i>Figure 26</i> : Ionisation de l'échantillon en MALDI-TOF.....	<i>page 71</i>
<i>Figure 27</i> : Principe de l'analyse en MALDI-TOF.....	<i>page 72</i>
<i>Figure 28</i> : Fonctionnement d'un réflectron.....	<i>page 73</i>
<i>Figure 29</i> : Diagramme en bâton schématisant l'évolution du poids des souris	<i>page 75</i>
<i>Figure 30</i> : Réalisation d'une segmentation des aires cérébrales murines sur une image spectrale.....	<i>page 80</i>
<i>Figure 31</i> : Représentation graphique de l'intensité relative des pics de deux phospholipides cérébraux en fonction du temps.....	<i>page 81</i>
<i>Figure 32</i> : Fonctionnement de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale lors de l'application de la SCP sur le NST et sur le GPi.....	<i>page 86</i>
<i>Figure 33</i> : Vérification du bon emplacement stéréotaxique des électrodes cérébrales après implantation pour une Stimulation Cérébrale Profonde (SCP).....	<i>page 88</i>

1. Introduction

Les maladies neurodégénératives font partie de la grande famille des troubles neurologiques, qui sont des maladies du système nerveux central ou périphérique. Un trouble neurologique peut donc toucher des structures physiologiques comme le cerveau, les nerfs périphériques et les muscles, en présentant des anomalies neuronales ou des lésions organiques. Ces lésions peuvent être identifiées afin de permettre le diagnostic.

A la différence des troubles neurologiques, les maladies psychiatriques, elles, ne montrent aucune lésion biologique apparente. Il est tout de même possible que des micro-lésions cérébrales soient présentes, mais que nous ne possédions pas les techniques pour les identifier, d'où l'importance d'adapter les recherches en fonction de l'évolution technologique et médicale.

C'est d'autant plus vrai pour les maladies neurologiques, qui ont été décelées relativement tard, alors qu'on considérait jusque-là qu'elles avaient une dimension sacrée, à l'instar de l'épilepsie. L'état des connaissances de l'époque attribuait une crise à une communication avec une force supérieure, et ayant pour but de transmettre un message divin. Par exemple, du côté des assaillants, un soldat faisant une crise d'épilepsie avant une bataille était un mauvais présage d'origine divine signifiant qu'il fallait reporter l'attaque.

Hippocrate fût le premier, au IV^{ème} avant J-C, à déceler une origine organique à l'épilepsie, et écrivit : *" si l'encéphale est irrité, l'intelligence se déränge, le cerveau est pris de spasmes et convulse le corps tout entier "*.

Un peu plus tard dans le IV^{ème} siècle avant J-C, Aristote place l'âme rationnelle dans le cœur, en allant à l'encontre des autres philosophes qui la situait dans le cerveau.

Cette représentation s'imposera ensuite pendant tout le moyen-âge, jusqu'au XVII^{ème} siècle où René Descartes va autopsier des cadavres de condamnés à mort afin de soutenir sa théorie dualiste opposant le corps et l'esprit. Le résultat sera l'inverse de ce qu'il espérait, banalisant

le cerveau qui jusqu'alors ne voyait que très peu la lumière, et le plaçant au même niveau que les autres organes.

En 1770, Vincenzo Malacarne le décrit comme une partie du corps qui peut subir des pathologies, au même titre que les autres organes, mais ce n'est qu'en 1881 que Louis Pasteur le confirmera en inoculant le virus de la rage dans l'encéphale d'un animal, provoquant sa contamination.

En 1817, James Parkinson n'a pas encore conscience que la maladie qu'il s'apprête à décrire portera un jour son nom. Il ne se doute pas non plus de l'origine neurologique de la maladie, et que plus tard, de nombreuses hypothèses sur la cause de cette maladie seront émises, bien qu'encore aujourd'hui, aucune n'ait permis de résoudre cette énigme.

Dans la suite de cette thèse, nous allons décrire l'état de l'art qui a été bâti par plus de 200 ans de recherche sur la maladie de Parkinson. Nous développerons la position de cette affection au sein des autres pathologies impliquant l' α -synucléine, scientifiquement appelées les α -synucléinopathies. Nous étudierons son épidémiologie, puis nous aborderons l'aspect physiopathologique, en effectuant un parallèle entre la physiologie des voies motrices descendantes et leur pathologie. Nous traiterons ensuite le diagnostic de la maladie ainsi que les traitements existants qui sont actuellement dispensés aux patients affectés.

Nous parlerons ensuite des perspectives que peut apporter une technologie d'analyse moderne appelée imagerie moléculaire. Les analyses rendues par cette technique permettent d'obtenir une image moléculaire à partir de coupes tissulaires congelées, ce qui consiste à visualiser la constitution de chaque « pixel » de l'image de façon qualitative et quantitative. L'envergure de ce type d'analyse peut être élargie à la recherche de modifications quantitatives et qualitatives sur des tissus spécifiques. C'est ce que nous allons développer dans ce document, en posant les bases d'un sujet de recherche qui peut être appliqué à de nombreux domaines, mais que nous avons choisi d'appliquer à la maladie de Parkinson.

L'objectif étant de déterminer si des modifications qualitatives ou quantitatives de certaines molécules peuvent survenir dans l'encéphale ultérieurement à différents types de stimulations.

Les stimulations étudiées peuvent être d'ordre chimique ou électrique, dont l'objectif est focalisé sur la réduction des symptômes de la maladie. Il peut également s'agir d'une exposition à un régime enrichi en acides gras, ce qui pourrait renseigner sur les mécanismes d'initiation et de développement de la maladie. En effet, un travail préalable du Dr Boutayna RHOURLI-FRIH faisait état de modifications phospholipidiques identifiées par MALDI-TOF sur des coupes cérébrales murines à la suite d'une administration d'un régime enrichi en acide gras.

Le parallèle avec la maladie de Parkinson peut être établi sur les bases d'une récente théorie, appuyée par plusieurs études que nous citerons plus tard, traitant d'une hypothétique origine intestinale de la maladie de parkinson. L'initiation de la maladie aurait lieu au niveau de l'intestin, et se propagerait jusqu'à l'encéphale en remontant par les axones du nerf vague, nerf reliant, entre autres, l'encéphale et le système viscéromoteur digestif.

Ce document fait donc référence au travail du Dr Boutayna RHOURLI-FRIH, et fait état des perspectives de l'application de cette méthode d'analyse qui peuvent être envisagées pour la recherche sur la maladie de Parkinson.

PARTIE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON : ETAT DE L'ART

1. Historique de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson tient son nom du chercheur James Parkinson qui fût le premier à en décrire les aspects cliniques dans un essai datant de 1817 intitulé « *An essay on the Shaking Palsy* » [1].

James Parkinson était un chirurgien anglais, très observateur et qui s'adonnait à sa passion de l'écriture. Ces qualités lui ont permis de réaliser une description détaillée de 6 cas cliniques qu'il n'a pas tous observés par lui-même, mais qui pourtant, a traversé les siècles.

Son analyse sémiologique est d'une finesse encore reconnue à ce jour. Il y fait état de tremblements involontaires, d'une diminution de la force musculaire, d'une tendance à se pencher en avant en station debout et d'un passage de la marche à la course en un pas.

Ces aspects sont réunis dans la définition originale reportée ci-après :

« Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported ; with a propensity to bend the trunk forwards, and to pass from a walking to a running pace : the senses and intellects being uninjured. »

« Shaking palsy » est donc le premier nom octroyé à cette neuropathie avant qu'elle ne soit rebaptisée du nom de son identificateur en 1872 par le Professeur Jean-Martin Charcot. La traduction française signifie « paralysie agitante » qui est un bel oxymore montrant la dualité paradoxale entre les deux types de symptômes manifestés par la maladie : des tremblements,

atténués par les mouvements volontaires, et une rigidité corporelle liée à l'augmentation du tonus musculaire.

A ce tableau clinique a été rajouté, une centaine d'années plus tard, une troisième caractéristique, la bradykinésie. C'est Wilson qui la reconnaît pour la première fois en 1929, à la suite d'une épidémie d'encéphalite léthargique, engendrant de nombreux cas de syndromes parkinsoniens ayant facilité son étude [2].

Ce troisième symptôme mis en évidence, on parlera désormais de ce que l'on appelle la « Triade Symptomatique » de la maladie de Parkinson.

Concernant la physiopathologie de la maladie, il aura fallu environ un siècle pour qu'elle soit investiguée à sa juste valeur, Charcot considérant que son origine était névrotique, et donc faisant plutôt parti des maladies psychiatriques. Il faudra donc attendre 1919 pour que Tretiakoff découvre que la dépigmentation de la *substantia nigra* est le cœur lésionnel de la maladie, due à la dégénérescence des neurones qui la composent, et qui sont riches en mélanine [2]. C'est ce pigment qui donne sa couleur noire à la *substantia nigra*, qui est divisée en deux parties : la *pars reticulata* et la *pars compacta*.

En 1960, Carlsson émet l'hypothèse de l'implication de la dopamine dans la maladie de Parkinson [2]. En 1963, Birkmayer et Hornykiewicz ont mis en évidence le déficit en dopamine au niveau du striatum étant à l'origine de la symptomatologie que l'on connaît [3]. Ce sont eux qui ont révélé le rôle déterminant du déficit dopaminergique dans l'apparition de la maladie, ouvrant la voie pour que Cotzias découvre l'intérêt de la L-dopa dans le traitement de cette affection en 1967 [4].

S'en sont suivies de nombreuses études neuropathologiques ayant permis de démontrer l'atteinte de la plupart des systèmes dopaminergiques cérébraux, ainsi que l'atteinte de systèmes non-dopaminergiques variés et aléatoires, étant à la base de l'hétérogénéité des tableaux cliniques observés.

2. La maladie de parkinson au sein des maladies neurodégénératives du système moteur

2.1. Classification

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative, appartenant à la grande famille des maladies neurologiques. L'aspect biologique révèle la présence d'agrégats d'une protéine de 140 acides aminés appelée α -synucléine [5]. Ces agrégats sont appelés « corps de Lewy ».

Les pathologies caractérisées par la présence de corps de Lewy sont classées parmi les α -synucleinopathies, dont font notamment partie la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (AMS) [6,7]

Maladie	Nombre de cas en France	Symptômes	Zones du système nerveux affectées
Maladie d'Alzheimer	550 000	Trouble de la mémoire, altérations des pensées, du jugement, du langage, changements comportementaux	Cortex, hippocampe, tronc cérébral
Maladie de Parkinson	150 000	Tremblements des membres au repos, ralentissement de la vitesse d'exécution des gestes, diminution de la mobilité spontanée, raideur musculaire	Substance noire, cortex
Démence à corps de Lewy	80 000	Trouble de la mémoire, du langage, de l'attention, apathie, hallucinations visuelles	Ganglions de la base
Dégénérescence cortico-basale	3000	Ralentissement de la vitesse d'exécution des gestes, contractions involontaires des muscles	Ganglions de la base, cortex
Paralysie supranucléaire progressive (PSP)	3000	Ralentissement intellectuel, apathie, irritabilité, dépression, trouble de l'équilibre, du langage, de l'attention, de la vision, de la déglutition	Mésencéphale, ganglions de la base, cortex frontal, cervelet, moelle épinière
Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT) et maladie de Pick	5000	Trouble du comportement, changement de la personnalité, aphasie, apathie, désinhibition, trouble du langage, rigidité des mouvements	Cortex frontal et temporal, Hippocampe
Maladie de Charcot ou Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)	5000	Paralysie progressive des muscles, atrophie musculaire, spasticité, trouble de la respiration et de la déglutition.	Cortex moteur, moelle épinière
Maladie d'Huntington	6000	Troubles moteurs (chorée), difficulté respiratoires, trouble de la parole, de la déglutition	Striatum et autres ganglions de la base
Ataxies héréditaires	6000	Hypotonie musculaire, perte de la coordination des gestes, perte de l'équilibre et du maintien de la posture	Cervelet, moelle épinière
Maladie de Creutzfeld-Jakob	25	Saut d'humeur, trouble de la mémoire, changement du comportement, problèmes d'équilibre, gestes maladroits, problèmes de vision, problèmes musculaires	Système nerveux entier

Figure 1 : Liste non exhaustive de maladies neurodégénératives

Cette liste montre l'hétérogénéité des symptômes et des zones du système nerveux affectées. Dans certains cas, les symptômes et les zones affectées se croisent, permettant de regrouper les maladies en différentes classes comme les démences, les maladies parkinsoniennes, les maladies motrices, etc [6,7].

2.2. α -synucléinopathie

Également appelées synucléinopathies, elles représentent un groupe de maladies présentant des lésions anatomopathologiques dues à une accumulation intracellulaire d' α -synucléine, entraînant la mort neuronale [8]. Ces agrégats sont appelés Corps de Lewy, composés principalement d' α -synucléine (Figure 2) [9]. Microscopiquement, ils se présentent sous la forme d'inclusions intracytoplasmiques considérées comme pathologiques car l' α -synucléine se trouve normalement sous forme monomérique et ne forme habituellement pas de dépôt sous forme d'agrégat.

Cette protéine est majoritairement présente au niveau des terminaisons nerveuses, mais on la trouve également dans le cytosol, sous forme monomérique, associée avec le noyau, le réticulum endoplasmique et les mitochondries [10]. Plusieurs études ont mis en avant sa conformation repliée lorsqu'elle est liée aux membranes. En revanche, elle ne possède pas de structure repliée lorsqu'elle n'est pas liée, ce qui lui vaut le qualificatif de PID (Protéine Intrinsèquement Désordonnée, IDP en anglais) [10,11].

Cette caractéristique peut faciliter l'agrégation de la protéine, bien que nous ne sachions pas quelles transitions conformationnelles initient son agrégation [12]. Ce phénomène est rendu possible par une modification de la conformation tri-dimensionnelle de cette protéine [13] et son mécanisme est représenté sur la figure 3.

L' α -synucléine possède une grande plasticité et une capacité à interagir avec les membranes, ce qui favorise son agrégation [14]. Son interaction avec les membranes lui permet d'intervenir dans la régulation de la neurotransmission dopaminergique [15,16]. Dans les neurones, cette protéine permet le trafic vésiculaire, l'endocytose et l'exocytose des vésicules synaptiques ainsi que l'enchaînement de l'assemblage du complexe SNARE de manière physiologique [17-20]. Ce mécanisme a été démontré in-vitro et in-vivo [21,22] et montre que la partie N-terminale de l' α -synucléine, qui a une forme d'hélice, se lie avec les phospholipides anioniques des vésicules [20,23,24], ce qui induit une cassure de l'hélice en deux hélices : une hélice sera liée à la vésicule, l'autre se liera à la membrane plasmique. La partie C-terminale servirait à empêcher l'agrégation médiée par la partie N-terminale [20]. Cette hypothèse est soutenue par le fait qu'une équipe a récemment mis en évidence que les corps de Lewy contiennent des protéines d' α -synucléine tronquée au niveau de leur partie C-terminale [25,26].

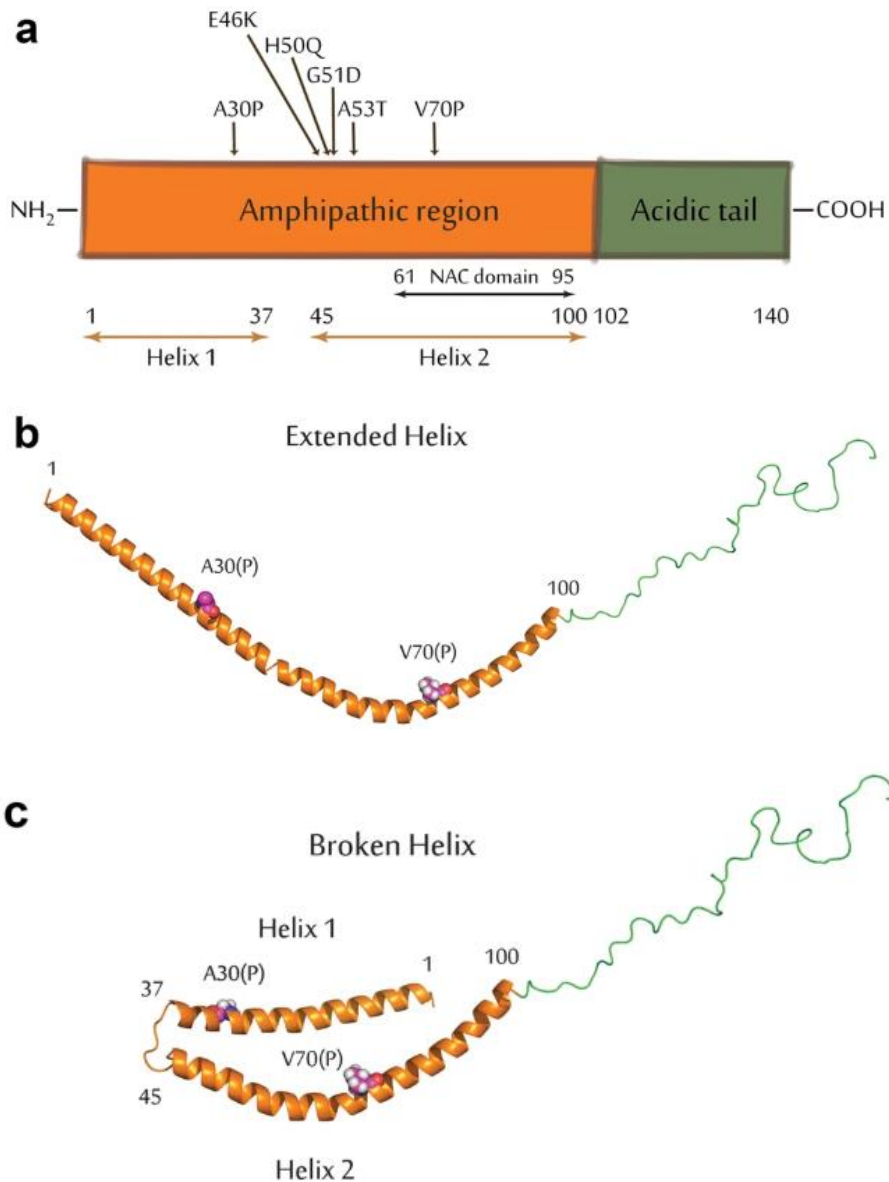


Figure 2 : Caractéristiques structurales de la protéine α -synucléine

- (a) Schéma représentant la séquence primaire de l' α -synucléine, sa partie amphipatique N-terminale, qui se lie aux phospholipides des membranes vésiculaires, et sa partie hydrophile C-terminale, qui empêche l'agrégation médiée par la partie N-terminale. Il est aussi indiqué la position de l'hélice 1 et l'hélice 2 lorsque l'hélice étendue est cassée, et la région Non-Amyloid- β Component (NAC).
- (b) Conformation de l' α -synucléine sous forme d'hélice étendue.
- (c) Conformation de l' α -synucléine sous forme d'hélice cassée. [20]

La présence d' α -synucléine au niveau des synapses dopaminergiques va entraîner sa sécrétion dans l'espace synaptique lors de l'exocytose par les neurones pré-synaptiques sous forme monomérique ou oligomérique [27]. Elle peut ensuite être recaptée par les neurones pré-synaptiques mais aussi par les neurones post-synaptiques, permettant la propagation de proche en proche de la protéine [28].

Les zones du système nerveux concernées sont de plus en plus nombreuses avec le temps, évoluant de proche en proche, ce qui a valu la comparaison des synucléinopathies avec les maladies à prion [29-31]. Or cette comparaison ne peut pas être acceptée au sens strict du terme car les synucléinopathies ne possèdent pas tous les caractères qui définissent une maladie à prion.

En effet, une maladie à protéine prion est définie par certaines caractéristiques, comme le changement de conformation d'une protéine physiologique vers des formes pathologiques, la transmission de l'information pathologique et la capacité à se propager d'une cellule à une autre. Une dernière spécificité est à ajouter à cette liste, et contrairement aux trois précédemment citées, les maladies à prion ne la partagent pas avec les synucléinopathies : il s'agit du caractère infectieux par transmission inter-individuelle dont sont dotées les maladies à prions. C'est pour cette raison que les synucléinopathies ne peuvent être classées que parmi les maladies « prion-like » [32,33].

Les maladies à prion, comme Creutzfeldt-Jakob, ont pour origine une différence de polymorphisme conformationnel des protéines, conduisant à des agrégats insolubles de différentes souches protéiques [34]. Il a également été mis en évidence l'existence de différents polymorphismes d' α -synucléine se différenciant par la structure de leur feuillet Béta. Cela leur confère des différences au niveau des propriétés de propagation et de la toxicité biologique. Il est possible de supposer que des souches distinctes d' α -synucléine peuvent être présentes sur des terrains neurodégénératifs différents et seraient à l'origine de l'hétérogénéité des synucléinopathies [34,35]

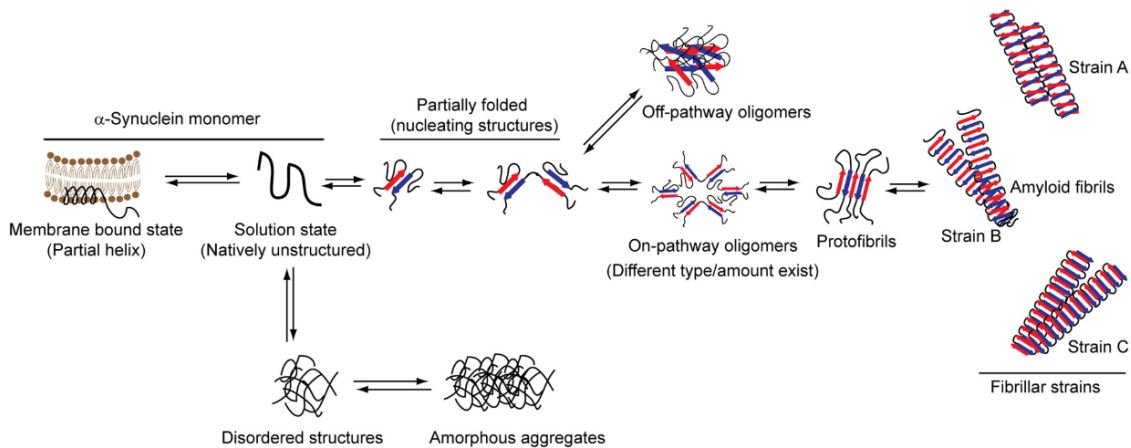


Figure 3 : Mécanismes de formation des agrégats de protéines dans les maladies neurodégénératives [33]

2.2.1. Démence à corps de Lewy (DCL)

La DCL est une forme de troubles cognitif caractérisée par les mêmes dépôts anormaux d' α -synucléine que dans la maladie de Parkinson, également appelés corps de Lewy, étant à l'origine du nom de la maladie.

La démence à corps de Lewy affecte surtout les parties du cerveau liées aux fonctions cognitives et aux mouvements. Le terme de démence qualifie un état de dégradation des facultés intellectuelles qui finit par entraîner une perte de l'autonomie. Sur certains points, la démence à corps de Lewy se rapproche de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson. Elle s'en distingue par une évolution habituellement plus rapide et par la détérioration marquée des facultés mentales. Comme les autres démences neurodégénératives, elle touche principalement les sujets âgés.

Pour le diagnostic de démence à corps de Lewy, la caractéristique centrale requise est un déclin cognitif d'amplitude suffisante pour dégrader le fonctionnement social ou professionnel.

Cliniquement, les principales caractéristiques de cette pathologie peuvent associer une démence cliniquement proche de la maladie d'Alzheimer, des dysfonctions motrices spontanées rappelant un syndrome parkinsonien, des fluctuations au niveau des performances cognitives avec des modifications de l'attention et de la vigilance ainsi que des hallucinations visuelles récurrentes, généralement très précises et détaillées.

Le traitement de la démence à corps de Lewy est symptomatique, c'est-à-dire qu'il se limite à gérer les symptômes, en particulier les hallucinations, le syndrome extra pyramidal et le déficit cognitif.

La DCL est une pathologie neurodégénérative fréquente et complexe, d'évolution plus courte que la maladie de Parkinson. De nombreux progrès ont été faits au niveau de la physiopathologie, permettant un diagnostic plus précoce. Même s'il existe peu d'études cliniques en double-aveugle sur les thérapeutiques médicamenteuses, la place des anticholinestérasiques, de la L-dopa et des nouveaux antipsychotiques se dessine peu à peu [36].

2.2.2. Atrophie MultiSystématisée (AMS)

L'AMS est une affection neurodégénérative de l'adulte d'étiologie inconnue. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique et repose sur la mise en évidence d'inclusions d' α -synucléines dans différentes zones cérébrales comme le striatum, le cervelet, le système pyramidal, le noyau dorsal du nerf vague, le noyau sacré d'Onuf. Ces lésions sont responsables de la symptomatologie associée, et cette symptomatologie est vaste de par la diversité des atteintes neurologiques.

L'évolution de l'AMS est, comme la DCL, bien plus rapide que la maladie de Parkinson, bien que l'AMS constitue la forme la plus fréquente des syndromes parkinsoniens atypiques, ayant pour conséquence qu'environ 15% de patients atteint d'AMS se retrouvent étiquetés parkinsoniens.

Sur le plan clinique, l'AMS est donc caractérisée par la combinaison variable d'un syndrome parkinsonien dopa-résistant, d'un syndrome cérébelleux et d'une dysautonomie. La principale différence avec la maladie de Parkinson est la dopa-résistance, avec apparitions de dyskinésies dopa-induites plus rapides. De plus, cette affection présente des tremblements de repos dans seulement 10 à 20% des cas. Grâce à l'imagerie, il est également possible de différencier AMS et maladie de Parkinson, en se basant sur le volume du putamen [37].

2.2.3. *Maladie de Parkinson*

La maladie de Parkinson est physiopathologiquement caractérisée par la présence d'agrégat d' α -synucléine et de la dégénérescence associée des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta*.

Dans l'état actuel des connaissances, et comme expliqué dans la partie 1.3.2., nous ne savons pas quelle est l'origine exacte de l'agrégation de l' α -synucléine : y a-t-il un seul élément déclencheur ou cette maladie est-elle la conséquence de plusieurs mécanismes concourant à mener à ce résultat ? En revanche, nous savons que cette protéine va être altérée par des mutations ponctuelles, ce qui va modifier sa conformation tridimensionnelle et mener à son agrégation [13].

Afin d'élucider ce mystère, différentes hypothèses ont été explorées.

Implication génétique

L'implication génétique a été rapidement suspectée et de nombreuses recherches ont mis en évidence des mutations du génome prédisposant les sujets porteurs à développer une maladie de Parkinson [33]. Ces mutations concernent le gène codant pour la protéine de l' α -synucléine qui représente 10% des malades [38]. Ce gène, appelé gène SNCA, est fortement associé avec la maladie de Parkinson [39]. Des études génétiques ont montré que ce gène a généralement subi une mutation ponctuelle, une duplication ou triplication, ce qui entraîne une surexpression d' α -synucléine [33,40]. Les mutations connues du gène de l' α -synucléine sont A53T, E46K, H50Q, A30P, A53E, et G51D, présentée sur la figure 4 [33].

Cependant, le mécanisme par lequel ces mutations ponctuelles mènent à la fibrillation et à l'oligomérisation de l' α -synucléine n'est toujours pas connue [33]. En ce qui concerne les réplifications, nous savons que cela entraîne une surexpression de la protéine, ce qui favorise son agrégation. Le stress oxydatif [41], les acides gras [42,43] et les phospholipides [43,44] favorisent également cette agrégation. Les agrégats sous forme d'oligomères seraient les plus néfastes pour la cellule neuronale, et seraient capables de se lier aux lipides membranaires des cellules, des organites et des vésicules, pour former des néo-pores membranaires, augmentant ainsi leur perméabilité, modifiant l'homéostasie cellulaire et conduisant à la mort neuronale [33,45-47].

Une récente étude a montré sur des cellules in-vitro, qu'une augmentation de la concentration d' α -synucléine intracellulaire entraîne une hausse de l'exocytose de neuromédiateur, alors

qu'une diminution de cette concentration donne l'effet inverse [48]. Or les mutations du gène de l' α -synucléine entraînent généralement sa surexpression, ce qui devrait être associé à une augmentation de l'exocytose de neurotransmetteur. Cependant, c'est l'inverse qui est observé, ce que l'on peut expliquer par le phénomène d'agrégation de ces protéines entre elles, entraînant une diminution de la concentration d' α -synucléine intracellulaire.

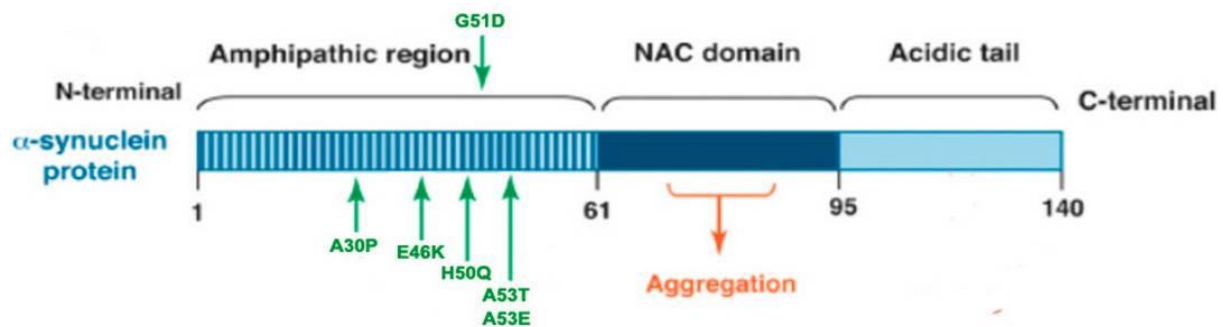


Figure 4 : Structure de la protéine α -synucléine décomposée en 3 domaines distinct.

Sur la figure 4, nous pouvons distinguer 6 mutations connues de cette protéine sur la zone amphipathique. La Composante Non-Amyloïde est la zone qui participe à l'agrégation. La queue C-terminale contient des résidus chargés négativement et prends une conformation non-repliée [48].

Exposition environnementale

Bien qu'elle ne puisse être mesurée, l'exposition à des toxines environnementales comme les insecticides et herbicides est également un facteur de risque important [49]. Il a notamment été démontré que les herbicides comme le Paraquat peuvent induire des modifications épigénétiques en favorisant l'acétylation des histones, ce qui entraîne des différences de conformation de la chromatine et de signalisation épigénétique des ARN non-codants, pouvant influencer la susceptibilité individuelle de développer la maladie de Parkinson [50]. Or le paraquat passe difficilement la barrière hémato-encéphalique [51], mais il a été montré que cette barrière serait moins efficace avec l'âge [52].

En parallèle, des chercheurs du Nebraska ont prouvé qu'être exposé à des toxines environnementales comme le paraquat induit des dysfonctions du métabolisme glucidique spécialement dans le striatum, et de plus induit des lésions oxydatives et altère les défenses antioxydantes en détournant le NADPH du cycle des pentoses phosphates (figure 5). Ils ont

également établi une synergie entre l'exposition au paraquat et des mutations du gène de l' α -synucléine. Selon eux, l'absorption cellulaire du glucose réduit la toxicité du paraquat, mais l'accumulation d' α -synucléine altère le métabolisme glucidique, potentialisant ainsi les effets délétères du paraquat [48].

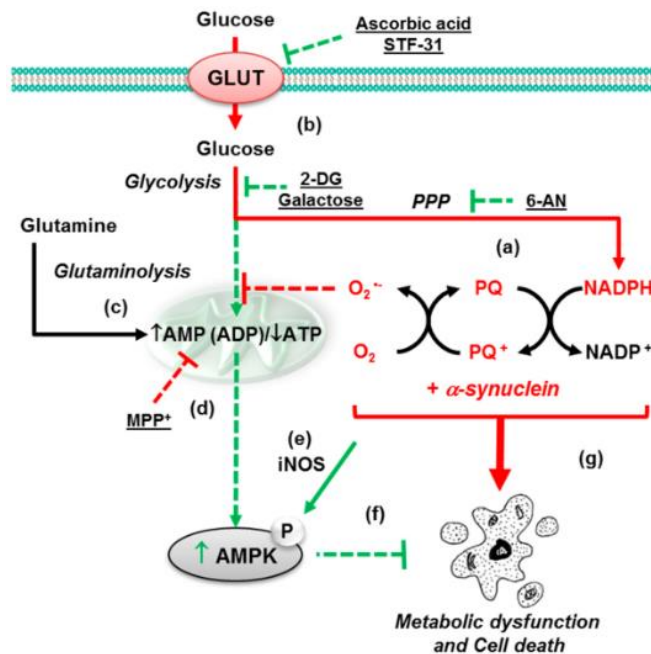


Figure 5 : Schéma simplifié du métabolisme glucidique intracellulaire et de la cascade de signalisation AMPcyclique/AMPKinase. PPP = Pentose Phosphate Pathway ; PQ = Paraquat ; AMPK = AMP Kinase ; MPP = 1-méthyl-4-phenylpyridinium (herbicide)[48]

Synergie factorielle

Il apparaît donc que divers facteurs de risques convergeant pourraient mener vers le développement de la maladie : l'âge, la génétique et l'environnement semblent en être les 3 principaux.

Lorsque ces 3 facteurs sont réunis, la probabilité d'apparition des corps de Lewy, et donc de la maladie de Parkinson, est supérieur à ce qui est habituellement constaté dans la population générale. Il est reconnu que la présence des corps de Lewy est corrélée avec la mort neuronale, ce qui les identifie comme étant directement responsable de cette mort neuronale. En revanche, il existe une hypothèse leur conférant un rôle de protecteur cellulaire : les fibrilles d' α -synucléine pourraient être cytotoxiques et l'organisme les agrégerait pour s'en protéger [48]. Cette question reste à clarifier.

3. Epidémiologie

3.1. Prévalence dans le paysage français et mondial

La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente chez l'homme. L'épidémiologie descriptive de la maladie pourrait fournir des données essentielles pour comprendre son origine étiologique. Pourtant, ce sujet a fait l'objet de peu d'études, car il est difficile de regrouper les informations permettant d'identifier tous les individus atteints par la maladie.

La plupart des pays du monde ne sont pas dotés d'un système de santé bien structuré, et ne possèdent pas de bases de données exhaustives sur la santé de ses habitants.

Il n'existe donc aucune étude comprenant tous les pays du monde. Une méta-analyse a été menée, regroupant des études réalisées à travers le monde sur des territoires de dimension variée [53]. Certains sont des états, d'autres sont des villes, et par conséquent les caractéristiques démographiques des populations sont très différentes. De plus, la méthodologie utilisée n'est pas toujours la même, certains se basant sur les données relatives à la consommation de médicaments au sein de la population, d'autres sur les enregistrements médicaux, et certaines font du porte-à-porte à l'aveugle.

Après avoir sélectionné 47 études, elles ont été triées en 4 groupes : 1-Asie, 2-Afrique, 3-Amérique du Sud, 4-Europe/Amérique du Nord/Australie.

Les résultats montrent une augmentation de la prévalence en relation avec l'âge dans les 4 groupes, bien que certaines études [54] confirment cette relation uniquement jusqu'à un certain âge, formant un pic avant de redescendre. Ceci peut être expliqué par la différence de survie des personnes âgées au sein de populations aux caractères socio-économiques variés ainsi qu'au faible nombre d'individus âgés de plus de 79 ans inclus dans les études.

Les résultats montrent également une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes, surtout pour la tranche d'âge de 50 à 59 ans. Ceci peut être attribué au fait que les femmes ont une symptomatologie moins virulente que les hommes dans les étapes prodromiques de la maladie et sont sujettes à un développement plus lent, possiblement expliqué par l'activité oestrogénique [55].

Une prévalence plus faible et statistiquement significative a été relevée pour le continent Asiatique pour la tranche d'âge de 70 à 79 ans, bien qu'elle soit plus faible pour toutes les tranches d'âge avec une différence non significative.

Seulement quelques pays ont réalisé des études d'épidémiologie descriptive au niveau national : Etats-Unis, Chine, Allemagne, Italie, Portugal, Taiwan, Corée du Sud, Estonie et France.

Selon l'étude de Santé Publique France [54], il y avait 166 712 patients traités contre la maladie de Parkinson fin 2015, soit 0.25% de la population, et 25 842 nouveaux cas durant l'année 2015, correspondant à une incidence de 0.039%.

Parmi les cas prévalents et incidents, on constate que l'on peut ségréger les résultats en fonction du facteur sexuel. En effet, les hommes sont atteints environ 1.5 fois plus que les femmes. Cette proportion est la même pour les cas prévalents et incidents, comme en témoigne la figure 6 [54].

Il est également parlant de ségréger les résultats en fonction de l'aire géographique. Cela permet de mettre en évidence une hétérogénéité spatiale de la répartition des cas en France, visible sur la figure 7, pouvant être expliqué par des facteurs environnementaux, démographiques ou d'accès aux soins.

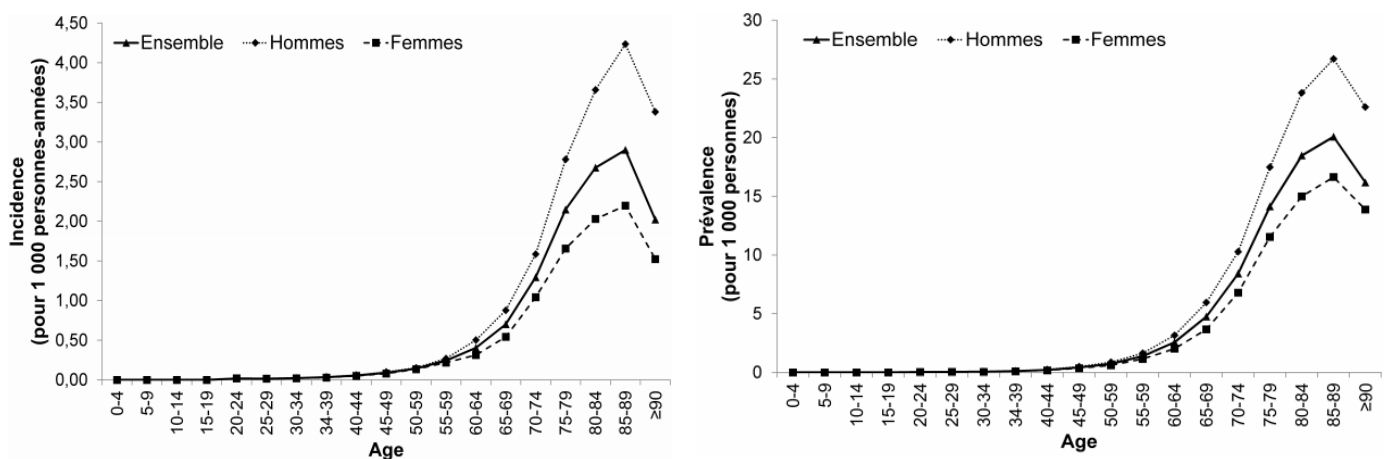


Figure 6 : Courbe de prévalence et d'incidence des cas de maladie de Parkinson en France selon l'âge des patients [54].

Bien que les facteurs environnementaux semblent être corrélés avec l'apparition de la maladie de Parkinson, les données épidémiologiques de grande échelle, comme celles présentées dans cette étude, ne permettent pas l'imputation des disparités à ce simple facteur. En effet, la maladie de Parkinson est lente d'apparition, si bien que les cas prévalents et incidents ont pu changer d'aires géographiques au cours de leur vie. Il est donc difficile d'attribuer à chaque cas une zone géographique précise qui serait représentative de l'environnement auquel a été exposé le sujet au cours de sa vie [54].

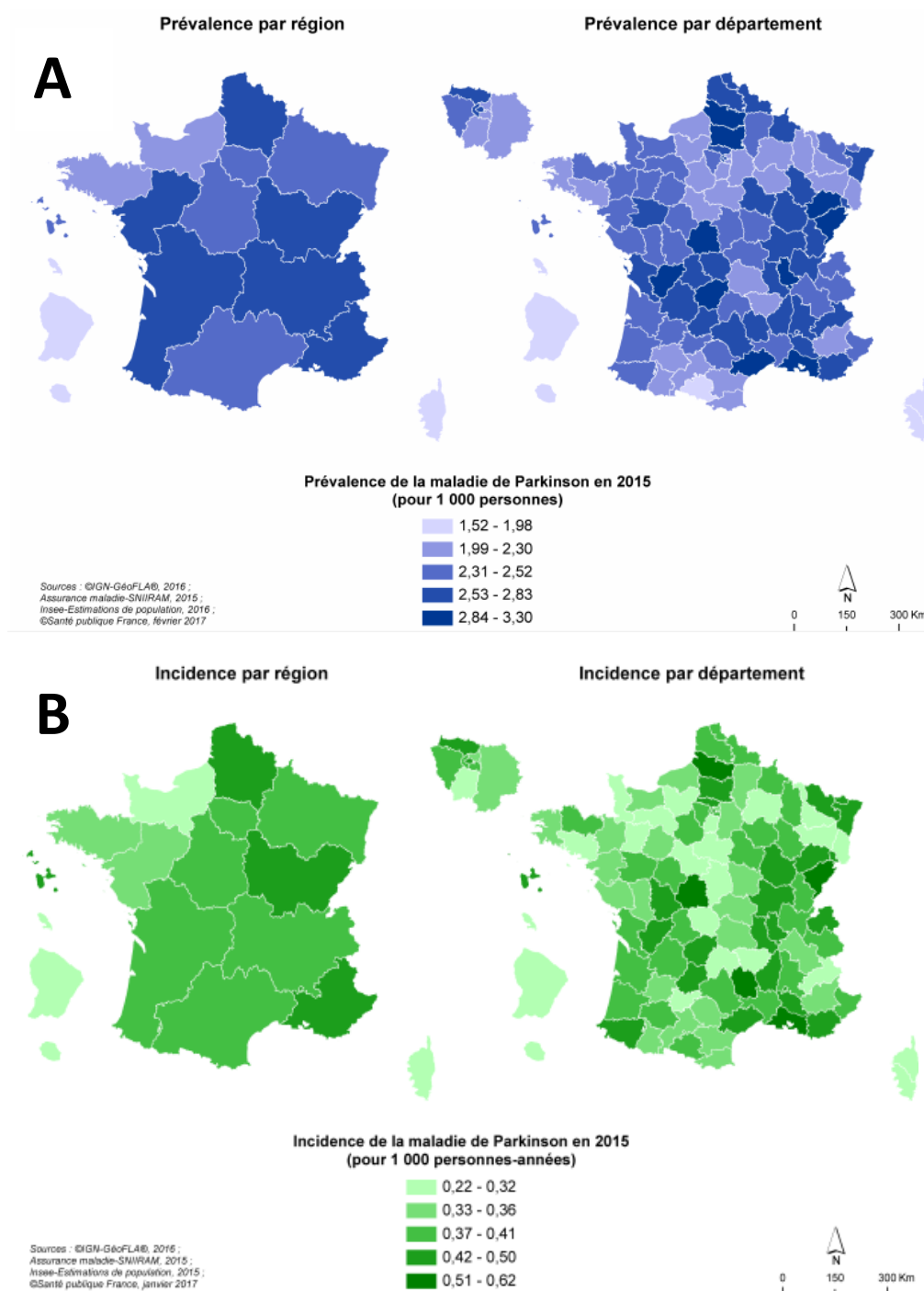


Figure 7 : (A) Carte représentant la prévalence des cas de maladie de Parkinson en France selon la région et le département de résidence des patients au moment du regroupement des données épidémiologiques. (B) Carte représentant l'incidence des cas de maladie de Parkinson en France selon la région et le département de résidence des patients au moment du regroupement des données épidémiologiques [54].

En revanche, cette étude a démontré les disparités entre les exploitants agricoles et le reste de la population en effectuant une ségrégation au niveau de l'organisme de remboursement de l'assurance maladie, l'organisme des exploitants agricole étant la MSA. Il s'avère que les professionnels de l'agriculture montrent une incidence plus élevée que la population générale [56], classant cette profession parmi les facteurs de risques de la maladie de Parkinson. Ces données ont participé à repositionner la maladie de Parkinson au sein des maladies professionnelles chez les exploitants agricoles.

De plus, il a été montré que les régions viticoles présentent une plus forte fréquence de la maladie que le reste du territoire [57]. La viticulture figure parmi les activités agricoles utilisant le plus de pesticides.

Cette étude est la première à fournir des résultats prenant en compte l'intégralité du territoire français en se basant sur des données individuelles de l'assurance maladie de 97% de la population française. Les études précédentes se sont focalisées seulement sur les données fournies par le régime générale l'assurance maladie ou l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) [58,59].

Il est important d'obtenir ce genre de données d'épidémiologie descriptive afin d'essayer de mettre en évidence les facteurs de risques inhérents à la maladie. Pour la maladie de parkinson, il est de rigueur d'évaluer l'impact de l'environnement depuis qu'un lien a été établi entre les deux. L'hypothèse de ce lien vient de l'apparition de plusieurs cas de la maladie après une injection de 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP).

Cette molécule possède une structure similaire à celle du Paraquat. Il s'agit d'un herbicide mis en vente dans les années 60. Dès lors, de nombreuses études [5,60-64] se sont penchées sur une potentielle relation entre agriculture et Parkinson, démontrant un risque significativement augmenté de développer la maladie avec une exposition aux pesticides. Cette association est plus élevée avec les herbicides, mais elle est plus faible avec les fongicides [61].

Une étude Finlandaise a démontré que les insecticides organochlorés sont aussi un facteur de risque [62].

Il y a bien des preuves que l'hérédité constitue un facteur mineur de l'apparition de la maladie, mais ce sont généralement les facteurs environnementaux qui sont considérés comme déclencheur de la pathogenèse. Selon certaines études, il y aurait un lien entre génétique et environnement, certains polymorphismes du gène de l' α -synucléine [48] ou de certaines enzymes [60,63,64] favoriseraient l'effet délétère des pesticides environnementaux.

Mais ces études devraient être répliquées sur des populations plus grandes, or nous savons à quel point la réplification des études génétiques peut être un problème, surtout depuis la publication d'une étude n'ayant pas réussi à répliquer une interaction génétique avec la consommation de café qui avait pourtant été prouvée précédemment [65,66].

3.2. Evolution de la prévalence

Bien que les règles d'utilisation des produits phyto-sanitaires aient évoluées pour aller vers une agriculture plus raisonnée, notamment par l'interdiction de certaines molécules controversées comme le Paraquat ou la Rotenone, la prévalence de la maladie de Parkinson ne cesse d'augmenter.

Plusieurs raisons expliquent ce phénomène :

La première vient du fait que l'espérance de vie de la population est en constante augmentation. La maladie de Parkinson étant une maladie du sujet âgé, elle apparaît logiquement de plus en plus souvent au sein d'une population pour laquelle l'espérance de vie est de plus en plus grande.

L'augmentation de la prévalence est également la conséquence de l'amélioration du pronostic vital des patients, grâce aux évolutions en matière de thérapeutique. Bien que ne traitant pas la cause de la maladie, les thérapies actuelles permettent de ralentir son évolution. La conséquence est une augmentation de la survie des patients qui, pour une maladie de parkinson sans atteinte des fonctions cognitives, ont une mortalité comparable à celle de la population normale.

En revanche, la maladie de Parkinson est généralement associée à une augmentation de la mortalité, due au fait que les patients exprimant une déficience cognitive légère, une hyposmie, une activité réduite des transporteurs de la dopamine dans le noyau caudé ou un taux élevé de leucocytes dans le liquide céphalorachidien, ont une survie diminuée [67].

4. Physiopathologie

Avant de rentrer dans le détail de la physiopathologie de la maladie, il est important de bien comprendre la physiologie des voies motrices cérébrales.

Tout d'abord, l'initiation du mouvement est réalisée par le lobe frontal et le lobe préfrontal. Ils intègrent des informations, notamment sensorielles et cognitives, provenant de différentes aires cérébrales. Cela permet de choisir une réponse motrice adaptée à nos envies et à la situation [68].

La planification du mouvement fait intervenir l'aire prémotrice et l'aire motrice supplémentaire. Le cerveau programme la séquence motrice nécessaire pour effectuer le mouvement le plus proche de ce que l'on veut vraiment faire [68].

Enfin, l'exécution du mouvement est réalisée par le cortex moteur primaire, via la voie pyramidale, faisant transiter l'information via la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale avant de la transmettre vers la moelle épinière et les muscles effecteurs [69].

La boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale est régulée entre autres par la voie nigro-striée, et c'est cette voie nigro-striée qui dysfonctionne dans la maladie de parkinson [70].

Afin de bien comprendre tous les symptômes de la maladie, qui sont considérés comme les conséquences de ce dysfonctionnement, nous allons exposer l'anatomophysiologie neuronale des voies motrices descendantes ainsi que leurs mécanismes de régulation.

4.1. Anatomophysiologie des voies motrices

4.1.1. Organisation générale du cerveau

Le cerveau, également connu sous le nom d'encéphale, est subdivisé en 6 parties appelées télencéphale, diencéphale, mésencéphale, pont de Varole, bulbe rachidien et cervelet (figure 8). Le mésencéphale associé au pont de Varole et au bulbe rachidien forme le tronc cérébral.

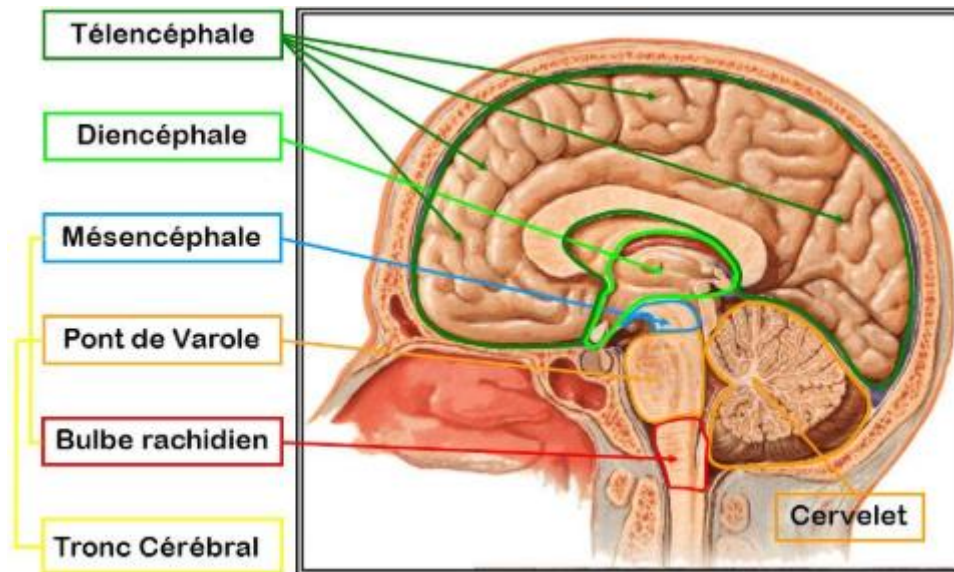


Figure 8 : Schéma représentant la cartographie des 7 aires cérébrales composant un cerveau humain, en coupe sagittale (source : google image).

Le télencéphale est lui-même subdivisé en 4 lobes, nommés lobe frontal, pariétal, occipital et temporal. Le cortex moteur primaire, aussi appelé gyrus précentral, se trouve dans le lobe frontal du télencéphale, à la frontière avec le lobe pariétal. A chacune des parties du cortex moteur primaire est associée une partie du corps dont elle gère la motricité. Les aires cérébrales ne sont pas proportionnelles à la dimension des membres qu'elles innervent. Par exemple, les aires correspondantes à la main et au visage sont démesurément grandes par rapport à celle correspondantes aux jambes. Si l'on représente un corps humain avec des membres proportionnels à la surface des aires du cortex moteur qui leurs sont associés, cela donne l'homonculus de Penfield (figure 9), du nom du neurologue canadien qui l'a créé [68].



Figure 9 : Dessin représentant l'homonculus de Penfield (source google image).

La figure 9 représente l'homonculus moteur, qui est une représentation du corps humain où les membres sont de dimension proportionnelle à l'aire cérébrale motrice coordonnant ce membre.

En position antérieur par rapport au cortex moteur primaire se trouvent le cortex pré-moteur et l'aire motrice supplémentaire, qui envoient des influx activateurs au cortex moteur primaire permettant l'anticipation des mouvements et la coordination simultanée ou successive de plusieurs groupes musculaires [68]. La somatotopie du cortex moteur primaire est représentée sur la figure 11.

Ces informations peuvent être modulées par des informations sensorielles qui sont transmises par le cortex somatosensoriel ainsi que des informations de régulations transmises par les noyaux gris centraux (aussi appelés ganglions de la base).

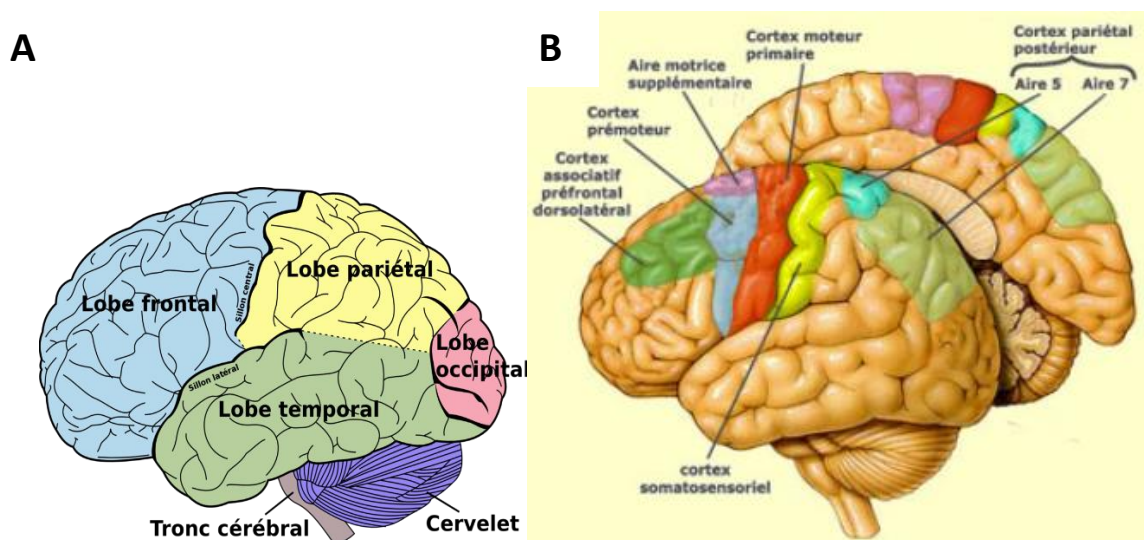


Figure 10 : (A) Schéma représentant les quatre aires corticales humaines. (B) Schéma représentant la cartographie cérébrale humaine des aires impliquées dans la motricité (source : google image).

Sur la figure 10 et 11, on voit que les aires motrices primaires sont positionnées à la surface du télencéphale. C'est le point de départ des afférences motrices. Elles vont transiter par les noyaux gris centraux qui vont effectuer un rôle de modulation, puis elles atteindront les muscles effecteurs via les nerfs moteurs. Ces nerfs moteurs sont constitués de trois types de

fibres (motrices, sensibles et végétatives) : les fibres prédominantes sont les fibres motrices [68].

Ainsi, la somatotopie est par définition la représentation des aires corticales motrices humaines selon les parties du corps dont elles dirigent la motricité.

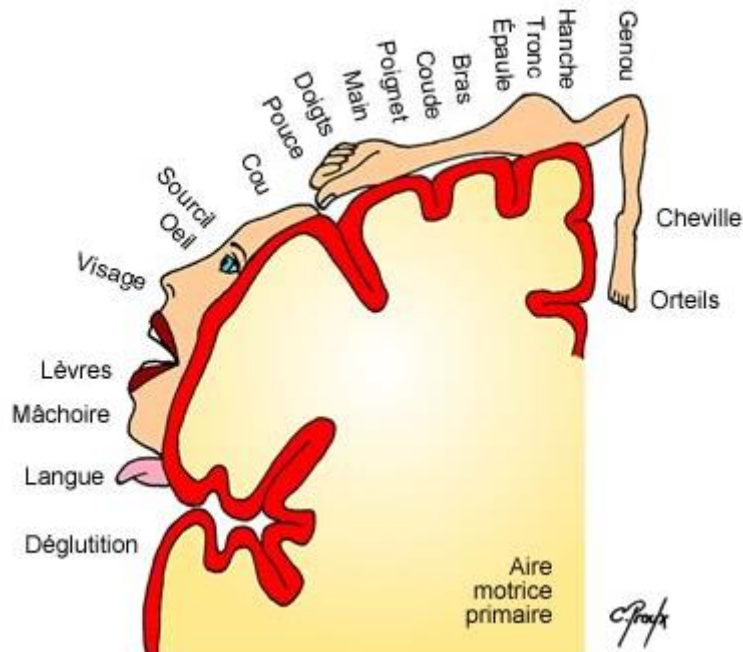


Figure 11 : Schéma représentant la somatotopie de l'aire motrice primaire (aussi appelée cortex moteur primaire).

Le système moteur possède une grande multiplicité de noyaux et de voies nerveuses, tissant un réseau complexe permettant l'innervation de chaque muscle du corps humain. Il est néanmoins possible de les classer en 2 voies principales d'efférences : la voie pyramidale et la voie extrapyramidale [68].

Il existe deux voies motrices descendantes, la voie principale est émise depuis le cortex moteur primaire, alors que la voie secondaire provient de différents locus cérébraux. La maladie de parkinson crée des dysfonctionnements au niveau de cette voie secondaire, aussi appelée voie extrapyramidale, (commandant la motricité inconsciente) [70].

4.1.2. Les voies motrices descendantes

4.1.2.1. La voie principale (voie pyramidale)

C'est la voie de la motricité consciente. Elle débute dans les cellules pyramidales du cortex moteur primaire et se divise en deux types de tractus : les voies corticonucléaires et les voies corticospinales [68].

Les tractus corticonucléaires vont jusqu'aux noyaux des nerfs crâniens et permettent donc la motricité faciale.

Les tractus corticospinaux vont effectuer une décussation à des niveaux différents du SNC avant de descendre par la moelle épinière pour faire un relais avec un neurone moteur au niveau de la corne ventrale de la moelle épinière. Ces motoneurons vont innerver et stimuler les muscles axiaux responsables de la posture ainsi que des muscles plus fins permettant des mouvements précis [68].

4.1.2.2. La voie secondaire (voie extrapyramidale)

C'est la voie de la motricité inconsciente. Elle est composée par 4 voies principales : la voie rubrospinale, reticulospinale, tectospinale et vestibulospinale [68].

La voie rubrospinale prend son origine dans le noyau rouge du mésencéphale, effectue une décussation au niveau du pont de Varole et rejoint les axones de la voie cortico-spinale dans la partie dorsolatérale de la ME. La voie rubrospinale contribue de façon importante à la régulation motrice chez de nombreux mammifères, alors que son rôle chez l'homme s'est considérablement réduit, au détriment de la voie cortico-spinale [68].

La voie tectospinale permet l'orientation de la tête et son maintien postural droit pendant que le corps se déplace. Son origine est dans le colliculus supérieur, qui reçoit des informations du cortex visuel et des informations somatosensorielles et auditives, permettant une bonne représentation de l'environnement [68].

La voie réticulospinale d'origine pontique trouve son origine dans la formation réticulée du tronc cérébral. Elle participe au réflexe anti-gravitaire [68].

La voie réticulospinale d'origine bulbaire exerce un effet inverse de la voie d'origine pontique. Elle prend son origine dans la formation réticulée du tronc cérébral. Elle libère les muscles antigravitaires des activités réflexes induites par le faisceau réticulospinal pontique. Elle ajuste et régule l'activité motrice somatique en stimulant ou inhibant l'activité des neurones moteurs semi-volontaires [68].

L'élaboration et l'exécution des mouvements volontaires mobilisent principalement 2 structures : le cortex et les noyaux gris centraux [69]. Les noyaux gris centraux vont intervenir dans la régulation des efférences motrices de la voie extra-pyramidale en modulant les influx nerveux de ces deux voies (figure 12). C'est le rôle de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale que nous développons dans la partie suivante.

Les lésions des différents tractus de la voie extra-pyramidale sont responsables d'une partie des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. L'atteinte de la voie tectospinale est liée à la tendance de la tête à se pencher vers l'avant, alors que l'atteinte des voies réticulospinales d'origine bulbaire et pontique entrainera des désordres intestinaux et augmente le risque de chute.

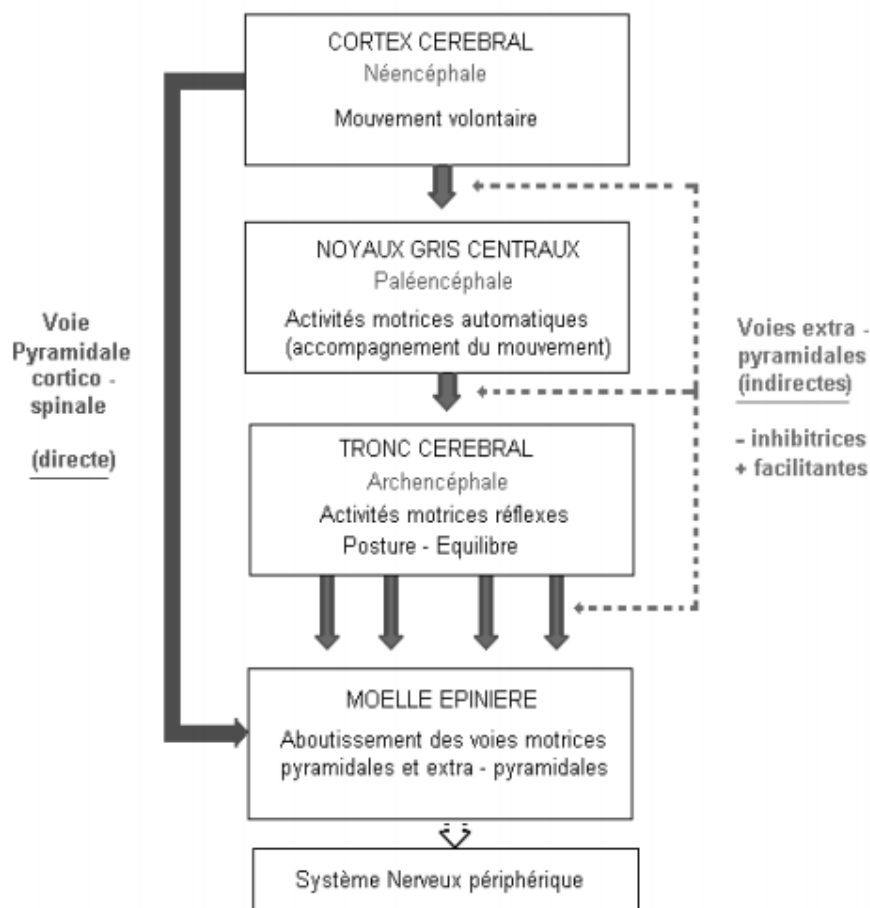


Figure 12 : Schéma simplifié des voies motrices centrales [69].

4.2. Organisation des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux sont composés par le striatum dorsal, formé par le putamen et le noyau caudé, ainsi que le striatum ventral, formé par le noyau accumbens et le Globus Pallidus interne (GPi) et le Globus Pallidus externe (GPe).

Cette composition est sujette à controverse, certains auteurs rajoutant la *substantia nigra* (SN), composée de la *pars reticulata* (SNr) et de la *pars compacta* (SNc), ainsi que le noyau sous-thalamique (NST, ou STN en anglais) à cette liste (figure 14), de par les nombreuses connexions qu'ils tissent avec les noyaux gris centraux [70].

Le striatum constitue la porte d'entrée des afférences corticales de la voie extrapyramidale. Selon le modèle classique d'organisation des noyaux gris centraux de Lewis et Barker [71], les neurones du striatum utilisent l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) comme neurotransmetteur principal et la substance P ou enképhaline comme co-transmetteurs, et sont organisés en deux voies : la voie « directe » et la voie « indirecte », qui forment un équilibre. Ces deux voies convergent vers le GPi et la SNr, qui représentent les principaux noyaux de sortie des ganglions de la base. L'équilibre dynamique de la stimulation dopaminergique exercée via ces voies concurrentes mais complémentaires, régule l'ampleur des mouvements entrepris [70].

Selon le modèle de Nambu [72], il existerait une troisième voie, la voie « hyperdirecte », qui est représentée sur la figure 13 aux côtés des voies directe et indirecte. Elle place le NST comme la structure d'entrée des noyaux gris centraux pour la voie hyperdirecte. Ces modèles tentent d'expliquer le mode de fonctionnement des noyaux gris centraux en fonction des différentes afférences existantes entre ces différentes structures (figure 13). Cela permet de comprendre l'effet que peut avoir la maladie de Parkinson sur leur fonction de régulation des voies motrices descendantes.

Dans la boucle motrice, la voie directe relie le striatum au GPi et à la SNr. Le GPi et la SNr projettent des neurones GABAergiques inhibiteurs à la fois vers le thalamus et le noyau pédonculopontin (PPN). Les neurones du Globus Pallidus inhibent constamment les neurones hypothalamiques [73]. La sortie thalamique se fait par des fibres excitatrices glutamatergiques qui se projettent vers le cortex préfrontal, le cortex pré-moteur et l'aire motrice supplémentaire. Le PPN est le principal noyau du tronc cérébral impliqué dans les processus de locomotion et constitue probablement le site principal de la région locomotrice mésencéphalique [74].

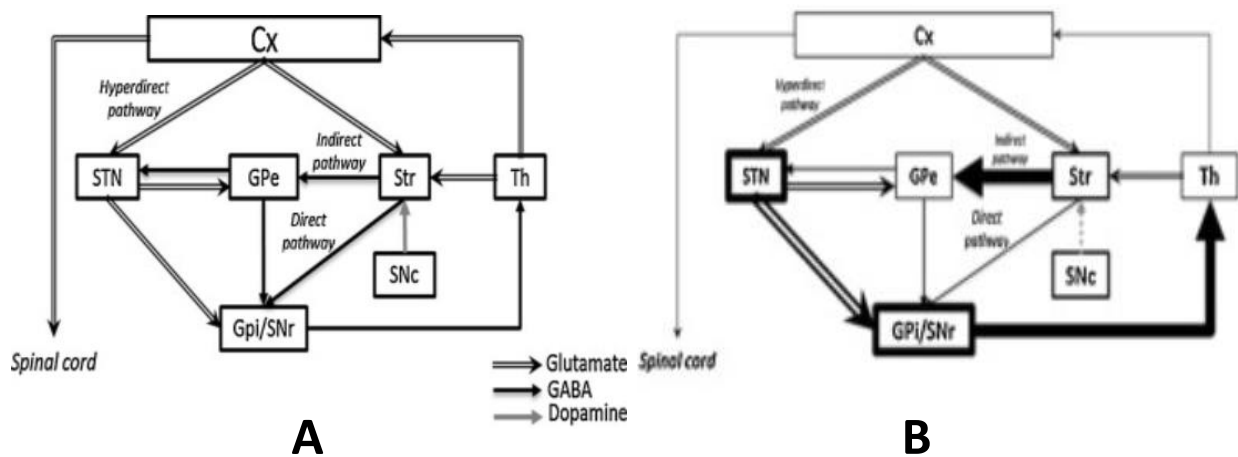


Figure 13 : Schéma du fonctionnement de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale. (A) Fonctionnement normal de la boucle. (B) Fonctionnement de la boucle dans le cas d'une maladie de Parkinson. Cx = Cortex cérébral, Str = Striatum, STN = Noyau Sous-Thalamique, GPe = Globus Pallidus externe, GPi = Globus Pallidus interne, SNr = Substance Noire réticulée, SNc = Substance Noire compacte, Th = Thalamus [75].

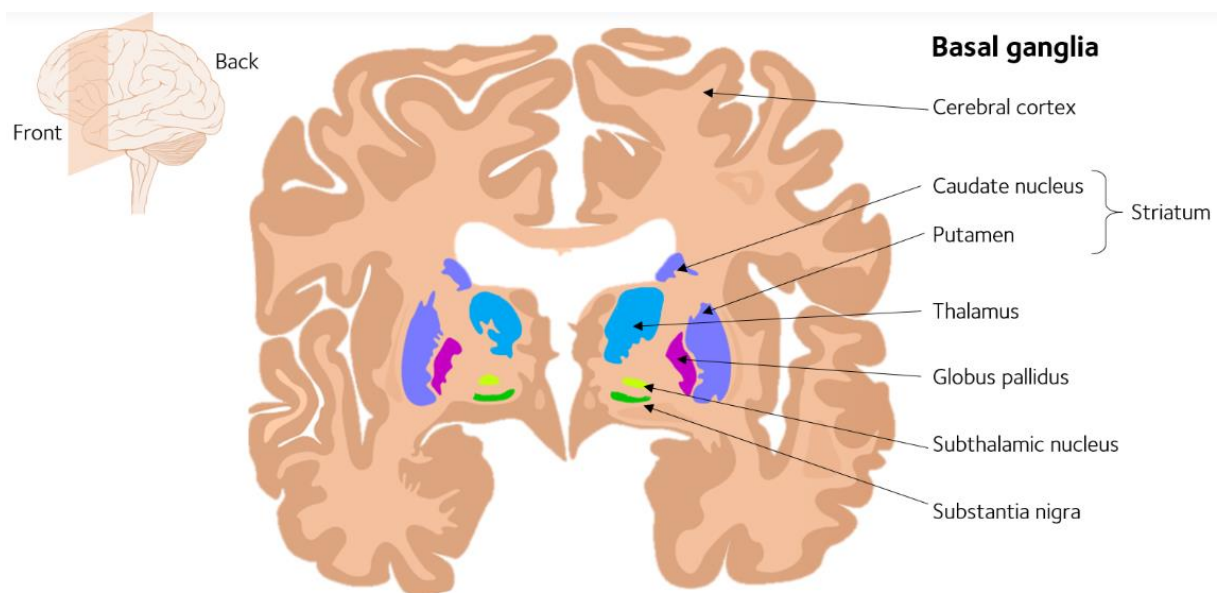
La voie indirecte relie également le striatum aux noyaux de sortie des ganglions de la base (GPi et SNr), mais dans ce circuit, les fibres inhibitrices passent d'abord par des connexions synaptiques situées dans le segment externe du GPe. Le GPe exerce une tonalité inhibitrice via des connexions GABAergiques sur le STN. La dernière étape de la voie indirecte passe par les fibres glutamatergiques excitatrices du STN jusqu'aux noyaux de sortie du GPi / SNr.

On pense généralement que ces voies complexes conservent une intégration fonctionnelle par le biais de la signalisation se produisant via les récepteurs dopaminergiques situés sur les neurones du striatum. L'activation du striatum est modulée via la projection dopaminergique de la SNc. Les neurones striataux de la voie directe portent principalement les récepteurs de la dopamine D1, tandis que la voie indirecte contient les récepteurs D2. Ainsi, de manière simpliste, la stimulation des récepteurs D1 dans les neurones striataux de la voie directe conduit à une inhibition accrue du GPi, ce qui réduit ainsi le ton inhibiteur sur le thalamus et le PPN. Cela facilite l'excitation du cortex et donc le mouvement. Alternativement, la stimulation des récepteurs D2 dans les neurones striataux de la voie indirecte conduit à une inhibition réduite du GPe. En conséquence, il y a une plus grande inhibition du noyau sous-thalamique, entraînant une moindre activation du GPi. Une activité GPi réduite permet une

plus grande activation du thalamus, ce qui facilite encore le mouvement. Ainsi, la libération de dopamine dans le striatum fonctionne par des voies à la fois directes et indirectes pour faciliter le mouvement, et on pense que la régulation de cette libération de dopamine « ajuste » l'action motrice effectuée [70].

L'activité principale du putamen est de réguler les signaux qu'émet le cortex prémoteur vers le cortex moteur, grâce à des signaux d'inhibitions transmis par l'intermédiaire d'un neuromédiateur inhibiteur, l'acide gamma-aminobutyrique, connu sous l'acronyme GABA.

La substance noire est riche en mélanine, pigment sombre qui lui a valu son nom. Ce pigment est un précurseur de la dopamine, neurotransmetteur libéré par la partie compacte de la substance noire dans les synapses qui la relie au putamen. La partie compacte de la substance noire active les neurones du putamen par libération de dopamine, ce qui stimule l'activité inhibitrice du putamen [70,72].



The structures of the basal ganglia. Adapted from work by [Jlienard](#), previously derived from work by Andrew Gillies, Mikael Häggström's and Patrick J. Lynch's, [CC BY-SA 3.0](#)

Figure 14 : Coupe coronale faisant apparaître la structuration anatomique des ganglions de la base [76]

4.2. Développement anatomique des lésions selon le modèle de Braak [77]

Le développement de la maladie de Parkinson est un processus lent qui nécessite de nombreuses années pour se propager dans le système nerveux. Cette prolifération est tout d'abord silencieuse sur le plan du retentissement clinique, mais avec le temps, la sévérité des lésions neuronales augmente, entraînant l'expression de signes cliniques permettant le diagnostic de la maladie. C'est pourquoi, il est possible de diviser son évolution en deux phases distinctes : la phase pré-symptomatique et la phase symptomatique.

Chacune de ces phases est marquée par un développement distinct d'inclusions cytoplasmiques, que nous avons déjà évoquées plus tôt, communément appelées corps de Lewy et neurites de Lewy. La présence de ces inclusions, riches en α -synucléine, est un signe inhérent à la maladie de Parkinson. Cette protéine est habituellement liée aux membranes des vésicules synaptiques, c'est pourquoi on la retrouve particulièrement au niveau des axones et des boutons pré-synaptiques. Comme nous l'avons vu, cette protéine semble être au cœur de la pathogénèse de la maladie en abandonnant sa conformation native tridimensionnelle ainsi que sa tendance à se lier aux membranes, pour adopter une structure en feuillet β et une tendance à l'agrégation avec d'autres protéines du même type. D'une manière encore inexpliquée, cette tendance à l'agrégation se répand de proche en proche aux cellules juxtaposées, ayant pour conséquence le progrès, lent mais sûr, de la dégénérescence neuronale à laquelle elle est associée.

Ce sont sur les bases de cette évolution pathogénique que Heiko BRAAK et al. ont établi un modèle de développement de la maladie en 6 étapes. Le processus pathologique commence principalement dans le noyau dorsal moteur du nerf vague, situé dans le tronc cérébral, et progresse ensuite vers le haut pour se répandre dans l'allocortex lors des étapes 1 à 3, avant de commencer à se propager dans le mesocortex et le neocortex à partir de l'étape 4.

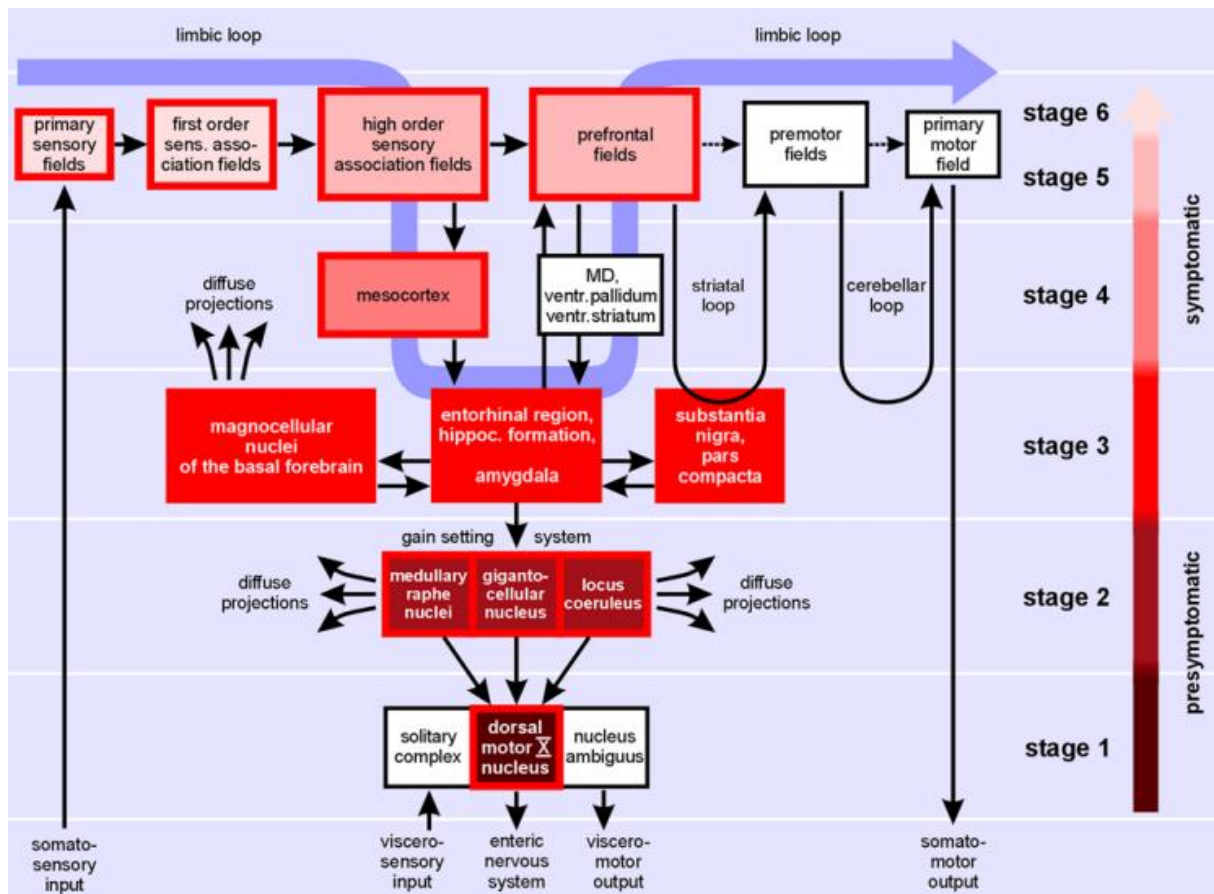


Figure 15 : Diagramme montrant les principales structures cérébrales au travers desquelles se propage la maladie de Parkinson selon les stades d'avancement décrits dans le modèle de Braak. [77]

4.2.1. Etape 1

A ce stade, il est seulement possible de discerner quelques neurites de Lewy isolés et disséminés dans le noyau dorsal moteur et dans la zone réticulaire intermédiaire qui lui est adjacente. Quelques particules d' α -synucléine ont également été mises en évidence dans cette zone, s'agrégeant pour former des corps de Lewy immatures.

Le noyau dorsal moteur est composé de neurones cholinergiques qui émettent de longues projections axonales pré-synaptiques non myélinisées, qui relient le système nerveux central au système nerveux entérique. En revanche à ce stade, les fibres visco-sensorielles myélinisées, entourant le tractus solitaire, et les projections visceromotrices provenant du noyau ambigu du nerf vague ne présentent ni corps de Lewy ni neurites de Lewy.

En effet, de manière générale, les fibres myélinisées ne sont pas impliquées dans le processus physiopathologique de la maladie, contrairement aux fibres non-myélinisées.

L'équipe de Braak désigne deux sites de prédilection dans lesquels, selon eux, ils mettent en évidence les premières lésions de la maladie qui s'y développent simultanément. Le noyau dorsal moteur du nerf vague et la zone réticulaire intermédiaire, que nous avons déjà évoqués, mais aussi le bulbe olfactif. De nombreuses études ont alors tenté de remonter plus loin afin d'étudier la possibilité d'une origine intestinale ou olfactive de la maladie. Nous en reparlerons dans la partie suivante 4.3.

4.2.2. Etape 2

Pour que la maladie atteigne cette étape, il faut qu'elle ait évolué. Il existe une évolution notable illustrant le passage à chacune des étapes. Pour le passage à l'étape 2, l'évolution majeure, ayant été décrite par l'équipe de BRAAK, se situe dans le noyau dorsal moteur du nerf vague.

Lors de l'étape 2, les lésions neuronales s'étendent jusqu'aux noyaux situés en périphérie du noyau dorsal moteur : le noyau de raphé inférieur et les portions magnocellulaires de la formation réticulée, en particulier le noyau réticulé gigantocellulaire.

Tous ces noyaux dont il est question sont étroitement impliqués dans une relation fonctionnelle. Les voies descendantes de ces noyaux sont faiblement myélinisées et comprennent un système de contrôle de la douleur qui inhibe partiellement les noyaux relais pour laisser la place aux entrées somatosensorielles et viscérosensorielles. Cela permet de réguler les niveaux de sensibilité et d'excitabilité des neurones prémoteurs et moteurs de la colonne vertébrale, leur conférant une prédisposition à l'action.

On se rend compte ici que lors des deux premières étapes, la pathologie est confinée à la médulla oblongata et à la calotte pontine (partie supérieure du pont de Varole). Ainsi, le processus qui aboutit au tableau clinique complet de la maladie de Parkinson n'a pas pour point de départ la substance noire. Il apparaît alors une possible prévention de la perte neuronale ultérieure survenant dans la *substantia nigra pars compacta* si un traitement

étiologique était instauré après un diagnostic de la maladie de Parkinson lors des étapes 1 ou 2.

Or, comme nous l'avons déjà vu plus haut, il n'existe à l'heure actuelle aucun diagnostic de certitude *in vivo*, tout comme il n'existe aucun traitement étiologique, surtout dans un contexte où l'étiologie de la maladie reste inconnue.

4.2.3. Etape 3

La sévérité des lésions dans le noyau dorsal moteur est exacerbée par rapport aux stades précédents.

En parallèle, le processus évolutif continue son chemin vers le haut, dépassant la limite supérieure de la calotte pontine pour atteindre la partie basale du prosencéphale et du mésencéphale, à l'endroit même où se trouve la *substantia nigra pars compacta*. A cette étape, on y voit les premiers neurites de Lewy solitaires prendre forme dans les neurones de projections mélanisés, suivi par l'apparition des premiers corps de Lewy. Il n'est pas étonnant de noter que les axones de ces neurones sont faiblement myélinisés.

Lors de cette étape, la *substantia nigra pars compacta* est macroscopiquement et microscopiquement intacte car la perte en mélanoneurones intervient dans les stades futurs de la maladie. Néanmoins, le développement de la pathologie a bel et bien débuté. En règle générale, dans la substance noire, la maladie se développe de prime abord dans la région postérolatérale, avant de se propager dans les régions postérosupérieure et postéromédiale. La région antérieure et la région magnocellulaire sont étrangement épargnées, la présence de lésion y étant nulle ou très faible.

En même temps, la pathologie atteint le sous-noyau central de l'amygdale, et depuis ce site, elle va s'étendre vers les noyaux basolatéraux, dont le noyau pédiculopontin, le noyau de raphé, le noyau magnocellulaire et le noyau hypothalamique tubéromamillaire, aussi appelé noyau hypothalamique latéral [77,78]. Exceptés la *substantia nigra* et le noyau pédiculopontin, les autres boucles striatales résistent à la maladie.

4.2.4. Etape 4

A ce stade, la majeure partie des neurones dopaminergiques sont affectés [76]. La progression de la maladie continue vers les zones qui sont le plus en périphérie de l'encéphale : c'est

maintenant le méso-cortex temporal, zone de transition entre l'allo-cortex et le néocortex, qui va être atteint pour la première fois dans le processus pathologique. Dans les couches profondes qui le composent, de nombreuses petites projections neuronales vont être colonisées par des corps de Lewy, puis, avec l'évolution de la maladie, entraîner la perte neuronale, visible aux stades 5 et 6 (Figure 16).

Le système limbique, qui est intégré dans l'allo cortex, communique avec le néocortex via le méso-cortex, dont les lésions causées par la maladie pourraient engendrer des désordres multiples et bruyants. En effet, le système limbique, composé par l'appareil olfactif, l'hippocampe ventral, le noyau amygdalien, la région septale et le grand lobe limbique de Broca, est une partie très primitive du cerveau, reliée à la survie de l'espèce. Ce système permet d'assurer l'accomplissements des besoins naturels, d'exprimer des émotions et d'entraîner de la motivation. C'est par le méso-cortex que le système limbique est relié à certaines zones du néocortex, en particulier les aires préfrontales qui sont impliquées dans les voies motrices. C'est comme cela que nous pouvons transformer nos besoins en mouvement et accomplir ces mouvements [77,79].

La perte neuronale causée par la maladie dans le système limbique est, à ce stade, relativement faible. Mais avec le temps, les lésions vont entraîner des symptômes comme le manque d'initiative, des états dépressifs, des troubles psychiques et une détérioration des fonctions cognitives. Cela évolue vers la perte d'autonomie progressive, ce qui est souvent le cas dans les stades plus avancés de la maladie.

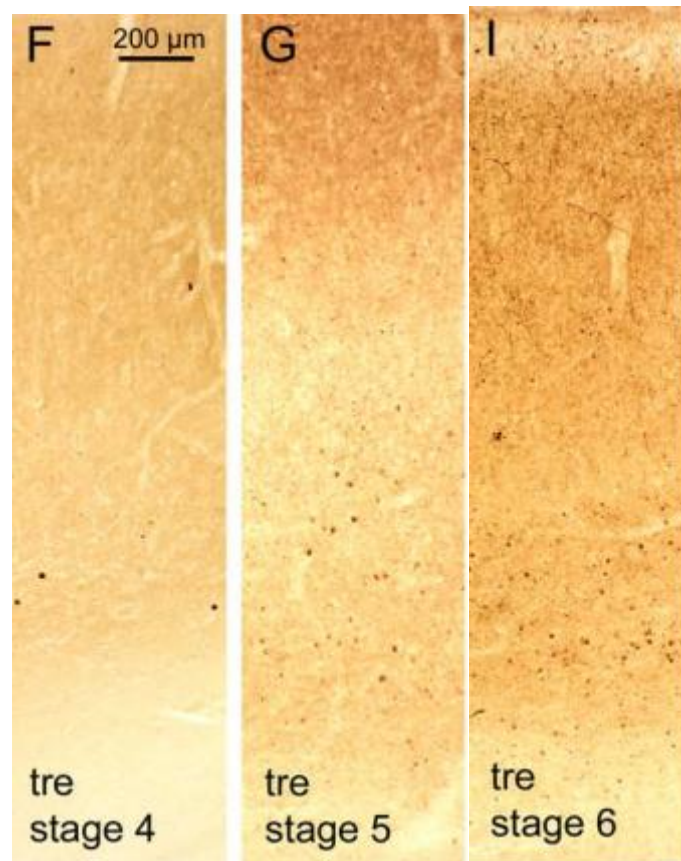


Figure 16 : Evolution de la quantité de corps de Lewy dans les couches inférieures V et VI de la région transenthorinale (=tre), qui est une voie de communication entre le néocortex et le méso-cortex. Les corps de Lewy sont représentés par les petits points sombres [77]

4.2.5. Etape 5 et 6

Lors de ces stades terminaux, la maladie va atteindre son potentiel maximal. Les lésions apparues lors des étapes précédentes vont s'amplifier, alors que de nouvelles zones vont être touchées (Figure 15). Les zones vulnérables de la substantia nigra sont presque dénuées de mélanoneurones, que ce soit d'un point de vue macroscopique ou microscopique (Figure 17).

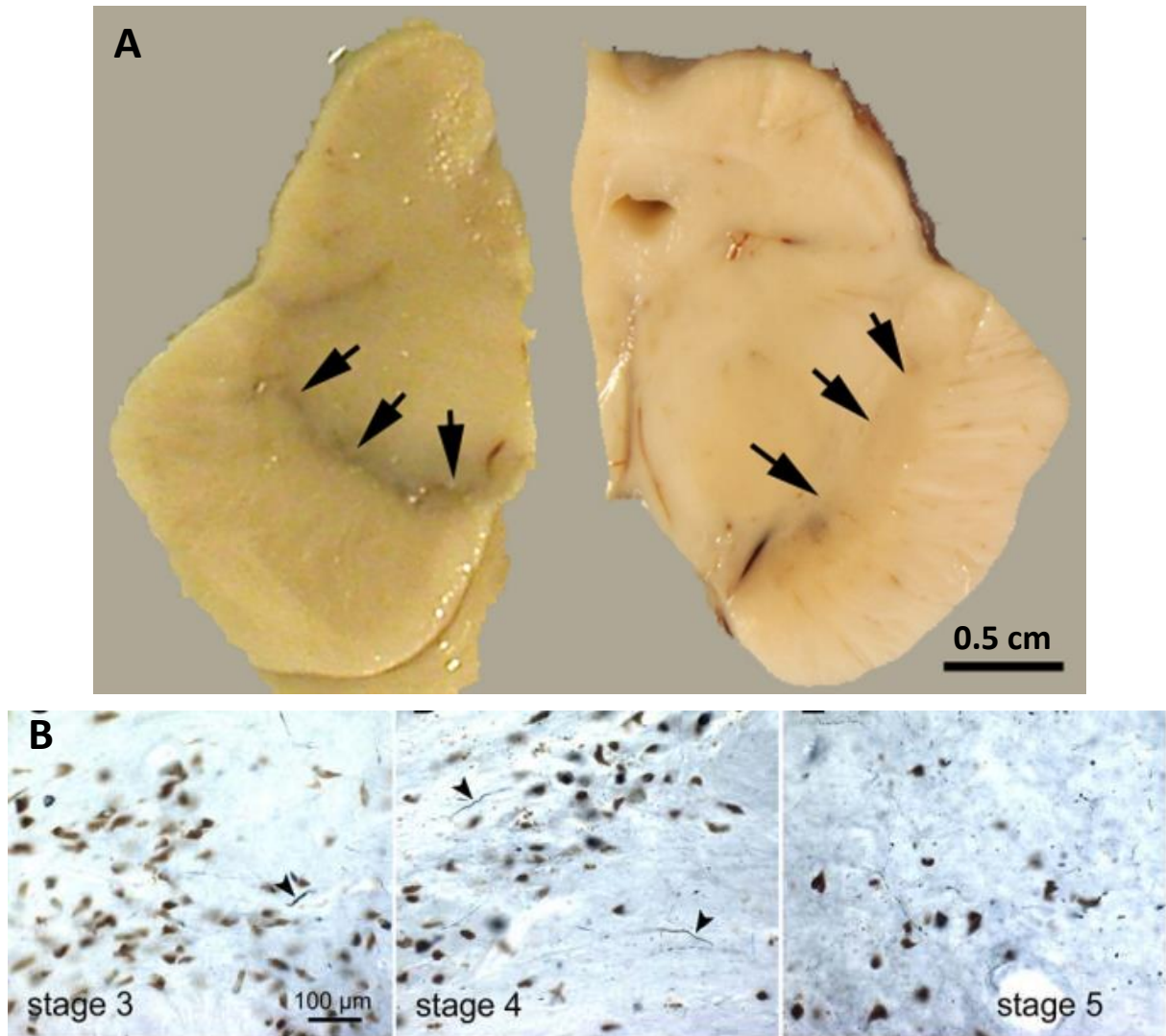


Figure 17 : (A) Pigmentation de la substantia nigra, observée de façon macroscopique sur une coupe saine à gauche, en opposition à une coupe malade dépigmentée sur la droite. La zone latérale, pointée par les flèches, a subi la plus importante dépigmentation.

(B) Diminution progressive de la population en mélanoneurone de la *substantia nigra*, selon les stades d'évolution de la classification de Braak. Les flèches noires indiquent la présence de neurites de Lewy [77,80].

4.3. Hypothèse d'une origine intestinale ou olfactive de la maladie de Parkinson

Des hypothèses au sujet d'une origine somatique de la maladie de Parkinson ont commencé à fleurir dès lors que Braak et ses collègues eurent montré que des lésions neuronales, dues à la présence de corps de Lewy intracytoplasmiques, apparaissaient dans le bulbe olfactif et le noyau dorsal moteur du nerf vague avant d'apparaître dans l'encéphale. La maladie, étant jusqu'alors considérée comme étant d'origine centrale, son origine pourrait finalement se situer en périphérie. En effet, le bulbe olfactif et le noyau dorsal moteur du nerf vague sont situés à la base de l'encéphale, proche des amygdales. De plus, le noyau dorsal du nerf vague est directement en relation avec le système entérique, et le bulbe olfactif contient des neurones dont les terminaisons nerveuses innervent le nez. On peut donc en déduire que la ma maladie pourrait provenir d'autres parties du système nerveux bien plus en aval.

Par cette déduction, certains chercheurs se sont donc penchés sur des hypothèses alternatives pour expliquer l'étiologie de la maladie de Parkinson, et de nombreuses recherches sont venues étayer ces suppositions.

Certaines études évoquent l'apparition de symptômes non-moteurs qui précèdent l'apparition des symptômes moteurs [81]. L'observation de ces symptômes pourrait alors permettre un diagnostic précoce de la maladie, que nous ne diagnostiquons aujourd'hui que lorsque le processus pathologique est très avancé.

5. Diagnostic

La maladie de Parkinson exprime une symptomatologie bruyante, typique et spécifique des dysfonctionnements neurologiques moteurs, mais ces symptômes ne sont pas uniquement spécifiques de cette maladie, ce qui retarde le diagnostic. En effet, les symptômes présentés par la maladie de Parkinson sont aussi retrouvés dans les autres α -synucléinopathies. L'étiologie de la maladie de Parkinson étant mal connue, cela complexifie la recherche pour la découverte d'éléments diagnostics, tels que des biomarqueurs. Aucun biomarqueur n'a pu démontrer une relation de causalité avec cette maladie jusqu'en 2006 [82], mais depuis, la littérature concernant ce sujet s'est enrichie. En effet, ceci est un enjeu majeur afin d'optimiser l'administration des traitements aux patients. Il existe aujourd'hui des pistes

prometteuses, bien que le seul examen de certitude soit un examen histologique qui ne peut être réalisé qu'en post-mortem [83,84].

Ces pistes pourraient donc permettre de diagnostiquer la pathologie peu après son initiation, car le diagnostic est actuellement trop tardif (Figure 18), et/ou d'effectuer un diagnostic de certitude pendant la vie du patient. Le développement de biomarqueurs permettrait un diagnostic plus précoce, dans un contexte où de plus en plus de preuves participent à prouver que le développement physiopathologique de la maladie de Parkinson débute plusieurs années avant l'expression symptomatique de la maladie et son diagnostic [84].

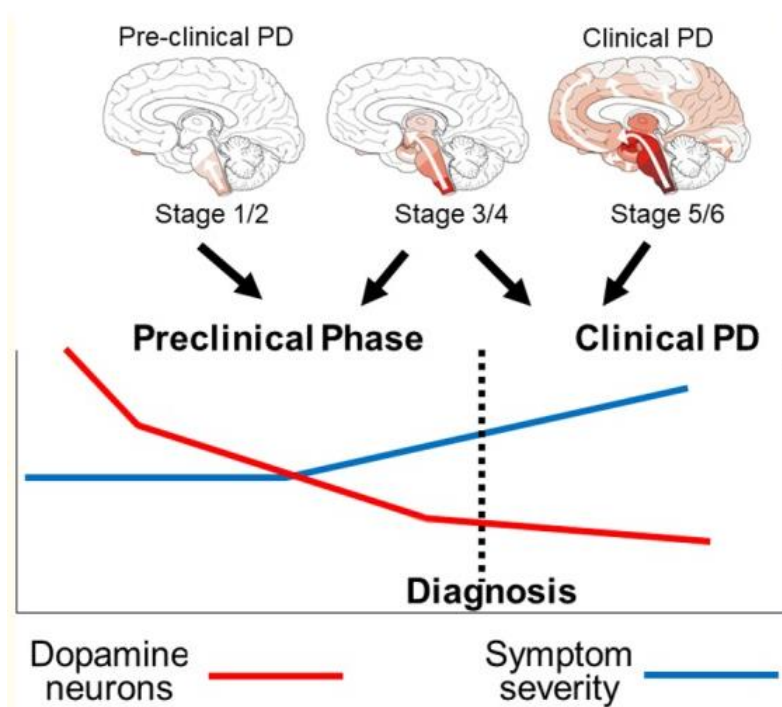


Figure 18 : Schéma de l'évolution temporelle de la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson.

Une longue période préclinique marquée par une perte de cellules neuronales (cellules dopaminergiques nigro-striales) précède l'apparition de signes cliniques. Découvrir un biomarqueur pour la maladie de Parkinson permettrait de détecter les stades précliniques de la maladie, une précision accrue du diagnostic clinique et l'évaluation de la progression de la maladie. La partie supérieure représente les stades de propagation de la pathologie selon le modèle de Braak. [85]

Un test diagnostique fiable, non-invasif et facilement applicable pour confirmer une suspicion de maladie de Parkinson durant la vie du patient n'est pas encore disponible. Il est donc encore difficile d'affirmer un diagnostic certain de la maladie, d'autant plus qu'il existe plusieurs troubles présentant des symptômes communs, compliquant le diagnostic différentiel (figure 19). Or ce diagnostic différentiel est essentiel pour assurer une prise en charge thérapeutique cohérente de la maladie, et également pour ségréger correctement les patients lors d'essais cliniques [84].

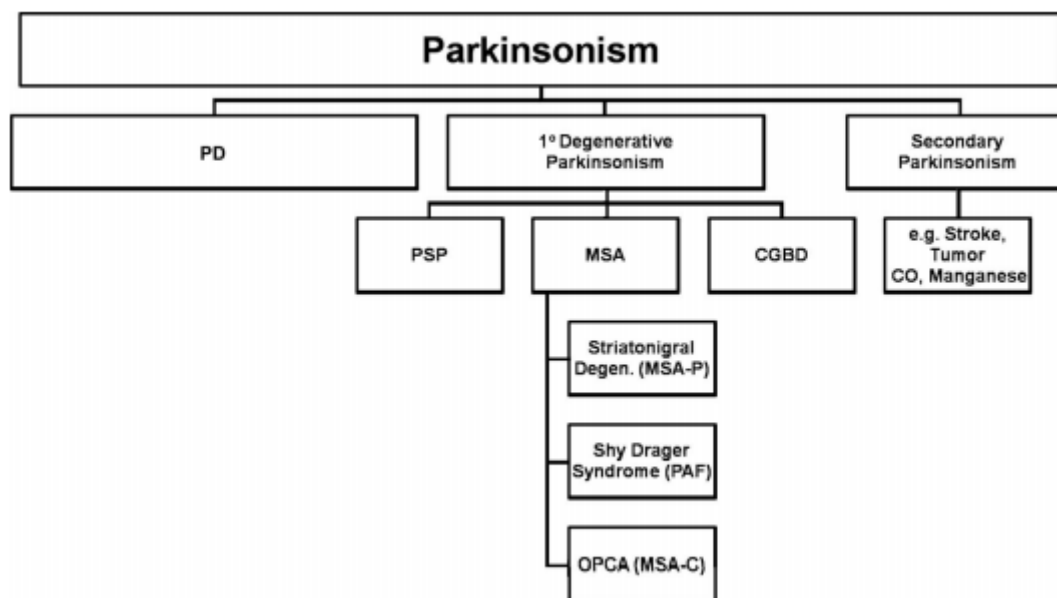


Figure 19 : Diagnostic différentiel face à un état parkinsonien. Ce schéma expose les différentes possibilités du diagnostic face à un cas de parkinsonisme. (PD = Parkinson Disease ; PSP = Progressive Supranuclear Palsy ; MSA = Multi System Atrophy ; CGBD = Cortico Basal Ganglionic Degeneration)

La maladie de parkinson n'est pas la seule cause à envisagée face à un syndrome parkinsonien. Bien qu'elle en soit la cause principale avec 75% des cas, il existe d'autres maladies comme l'AMS et la DCL, dont nous avons parlé précédemment, qui compliquent le diagnostic [6,7,84]. En effet, ce sont des maladies neurodégénératives ayant un développement physiopathologique assez similaire, notamment de par la présence de corps de Lewy, c'est pourquoi elles font toutes trois parties des α -synucléinopathies.

5.1. Historique du diagnostic de la maladie de Parkinson

Historiquement, le diagnostic était basé sur l'expression d'au moins deux des trois signes cardinaux de la maladie (tremblements, rigidité et bradykinésie : constituent ensemble la triade motrice) ainsi que sur la mise en évidence d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* accompagnée de Corps de Lewy. Or, une étude menée à Londres en 1992 conclu, après autopsie, que 24 patients n'étaient pas atteints par la maladie de Parkinson parmi 100 patients qui avaient pourtant été diagnostiqués comme tel de leur vivant [86]. Puis une étude rétrospective sur ces mêmes patients révéla que d'autres caractéristiques pouvaient permettre plus de justesse dans le diagnostic : les tremblements de repos, leur asymétrie, et une sensibilité à la L-Dopa [87]. Les mêmes résultats ont été obtenus en utilisant des analyses IRM [88]. La même étude de fiabilité du diagnostic a été reproduite sur 73 patients pour lesquels ces trois critères avaient été utilisés pour le diagnostic, et l'autopsie révéla seulement 1 seul patient qui n'était pas atteint par la maladie de Parkinson, soit 98.6% de spécificité [89]. Ces données confèrent un haut niveau de confiance pour ces trois critères de diagnostic.

5.2. Tests diagnostic actuels

Aujourd'hui, ce sont donc ces trois caractéristiques (les tremblements de repos, leur asymétrie, et une sensibilité à la L-Dopa) qui sont reconnues comme étant les plus spécifiques de la maladie et qui participent donc au diagnostic différentiel. Il existe également des critères émis par l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB), devenue la référence concernant le diagnostic. Ces critères comprennent :

- Le diagnostic du syndrome parkinsonien (tremblements de repos, hypertonie extrapyramidale, akinésie)
- L'absence de critères d'exclusion de la maladie de Parkinson
- Des critères évolutifs positifs en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson (classification de Braak)

Il existe également des échelles diagnostiques comme l'UPDRS (Unified Parkinson Disease Rate Scale), dont l'utilisation permet surtout de suivre l'évolution de la maladie et la réponse au traitement antiparkinsonien administré.

Une autre approche diagnostic consiste en la détection de prédisposition à développer la maladie de Parkinson. En 2006, une étude indique que certaines caractéristiques cliniques précoces sont corrélées avec l'apparition successive de la maladie. Selon eux, l'observation d'une constipation chronique pendant la vie du patient, de mouvements rapides oculaires lors du sommeil (REM en anglais, Rapid Eyes Movements) et d'anosmie, permettent de prédire l'installation de la maladie de Parkinson [90].

Néanmoins, il reste difficile d'affirmer un diagnostic de la maladie de Parkinson durant la vie du patient, comme le démontre une étude de 2016, mettant en évidence un taux d'erreurs de diagnostic de 20% chez les patients parkinsoniens en post-mortem [91].

Il existe pourtant une symptomatologie bruyante et variée, et bien que ces symptômes soient spécifiques des α -synucléinopathies, ils sont peu spécifiques de la maladie de Parkinson. Ils peuvent être classés en différents groupes, parmi lesquels nous trouvons des troubles moteurs, des troubles cognitifs ainsi que des troubles psychiques et comportementaux.

5.3. Signes cliniques moteurs

En clinique, la maladie de Parkinson est diagnostiquée tardivement en raison de sa lente apparition, si bien qu'il en est difficile pour le patient de se souvenir de la période précise de son émergence.

Selon James Parkinson, les premiers symptômes visibles sont généralement le tremblement d'un premier locus associé à un état de fatigue. La propension à maintenir une posture droite sera ensuite entamée, le sujet ayant tendance à se pencher en avant de façon bien visible lorsqu'il marche (Figure 20), mais également lorsqu'il est debout ou assis [1].

Ces signes constituent des formes d'expressions de la maladie faisant partie de ce que l'on appelle aujourd'hui la triade symptomatique : tremblements de repos, rigidité et bradykinésie (figure 21). Ils s'expriment chacun de manière plus ou moins exacerbée, certains peuvent être précoces et dominants, quand d'autres seront plus tardifs, et parfois même totalement absents. Ils sont la conséquence directe du déficit dopaminergique touchant la *substantia nigra pars compacta* et le striatum.

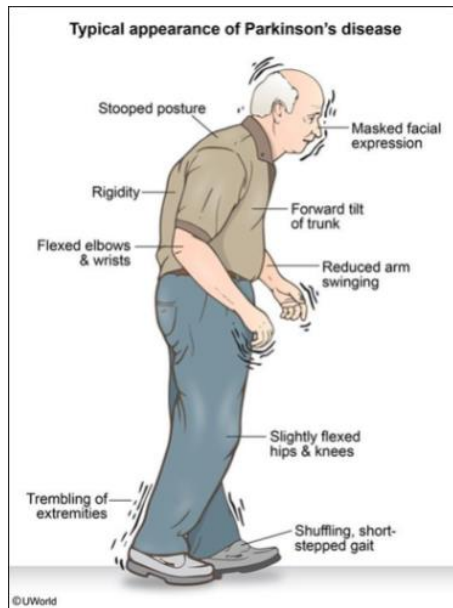


Figure 20 : Schéma représentant l'allure classique d'un individu atteint de la maladie de Parkinson (source : google image)



Figure 21 : Triade motrice [92]

5.3.1. Tremblements de repos

Les premiers signes se manifestent par une tendance au tremblement d'un premier locus dans 60 à 70% des cas, de façon asymétrique [93]. Ce tremblement va tout d'abord s'intensifier au niveau du locus initial avant de devenir bilatéral et ensuite de s'étendre à d'autres parties du corps.

Le premier locus touché est généralement un membre de la partie supérieure du corps, le plus souvent une main ou la tête. Il est rare, mais possible, de le voir s'exprimer au niveau des pieds.

Il est exacerbé lors de situation de repos, et diminue lorsque le sujet se concentre sur la partie du corps touchée ou lorsqu'il la mobilise. Ces tremblements sont également absents durant le sommeil [93].

La détection de ces tremblements peut s'effectuer à lors de l'examen clinique du patient, et un traitement par L-Dopa peut-être instaurer afin de les réduire. Grâce aux nouvelles technologies, il émerge aujourd'hui de nouvelles techniques pour les détecter et les quantifier grâce à des senseurs électroniques [94]. Leur quantification pourrait trouver une application dans l'optimisation de traitement par L-Dopa, traitement symptomatique de référence des troubles moteurs pour la maladie Parkinson, permettant au patient de retrouvé une motricité normale (état « ON »). Ce traitement peut induire des hyperkinésies lors de surdosage (état « ON » avec dyskinésie) ou laisser s'exprimer la bradykinésie/akinésie lors de sous-dosage (état « OFF »).

5.3.2. Bradykinésie ou akinésie

La bradykinésie s'exprime lors des mouvements volontaires de la vie de tous les jours, que ce soit pour les mouvements des jambes, des bras et même de la langue et des cordes vocales. Cela peut donc entraîner la chute des individus affectés, des difficultés au niveau de la pronation et une dysphonie. Les mouvements automatiques, comme le balancement des bras lors de la marches, disparaissent, alors que les mouvements volontaires sont lents et incomplètement réalisés [93].

5.3.3 Hypertonie ou rigidité

La principale conséquence de cette rigidité est de modifier à long terme l'aspect de la marche, qui est exposé sur la Figure 12. La tête est penchée en avant tout comme le thorax, les bras sont en position de mi-flexion et les pas effectués sont relativement courts et brusques.

Le premier signe de cette rigidité est généralement unilatéral, et touche souvent les bras, tout comme les tremblements de repos. Les mouvements de pronation et supination semblent plus difficile à réaliser et se font par à coup, donnant l'impression que l'articulation fonctionne grâce à une « roue dentée » [93]. C'est ce signe que la manœuvre de Froment permet de mettre évidence. Il s'agit de demander au patient de tourner un bras comme un « moulinet » pendant que le praticien examinateur exerce un mouvement de va-et-vient avec le poignet de

l'autre bras. Lors de ce mouvement de bras, l'examineur peut sentir le poignet controlatéral se rigidifier soudainement [95]. Il existe une autre version, consistant à évaluer la rigidité du poignet de la même manière que précédemment, à la différence que le patient doit se pencher en avant et se saisir d'un verre d'eau (Figure 22).

Ce test a ensuite été simplifié en faisant effectuer au patient un mouvement de « moulinet », qui est aujourd'hui connu sous le nom de « Manœuvre de Froment » dans la littérature [95].



Figure 22 : Dessin de Jules Froment schématisant le « test du poignet figé dans l'attitude et le geste dit du comptoir » [96].

5.4. Evolution des signes cliniques moteurs

Nous savons que la maladie de parkinson est d'évolution lente, mais les complications qu'elle engendre au fil du temps sont très handicapantes dans la vie quotidienne des patients.

La phase pré-symptomatique est relativement longue, puisque la maladie ne s'exprime que lorsque 50 à 70% des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra pars compacta* ont perdu leurs fonctionnalités [93,97]. L'expression des symptômes va permettre de diagnostiquer la maladie et d'instaurer un traitement qui les dissimulera pendant quelques années, accordant au patient une période où il ne sera pas gêné grâce à la prise de médicaments antiparkinsonien : c'est la phase dite de « lune de miel ».

La dégénérescence n'est pas interrompue par le traitement symptomatique et plus l'évolution de la maladie est avancée, moins ce traitement sera efficace. Apparaissent alors des fluctuations motrices et des dyskinésies engendrées par le traitement dopaminergique, pour lequel le patient développe une tolérance [93].

Il sera également possible d'observer, lors des phases tardives de la maladie, des manifestations motrices totalement invalidantes, comme le gel de la marche (appelé « freezing » en anglais) les chutes, la dysarthrie ou encore des troubles de la déglutition.

5.4.1. Fluctuations motrices

Les fluctuations motrices représentent la résurgence des symptômes initiaux de la maladie qui étaient couverts par la dopathérapie. Le traitement inhibe cependant ces signes pendant quelques années, mais ils resurgissent chez 51% des patients après 18 mois de traitement [98]. Le phénomène le plus connu parmi ces fluctuations sont les effets « ON/OFF », les effets « ON » étant caractérisés par une attitude normale du patient lors de la prise de son traitement, qui peut se transformer en effet « OFF » en quelques minutes. Ces effets « OFF » apparaissent en général avant la prise du traitement, et traduisent le déficit dopaminergique qui n'est plus couvert par la dopa-thérapie. On observe également des akinésies de fin de dose, des akinésies matinales et nocturnes, dues à une basse concentration sérique en L-Dopa (Figure 23) [99].

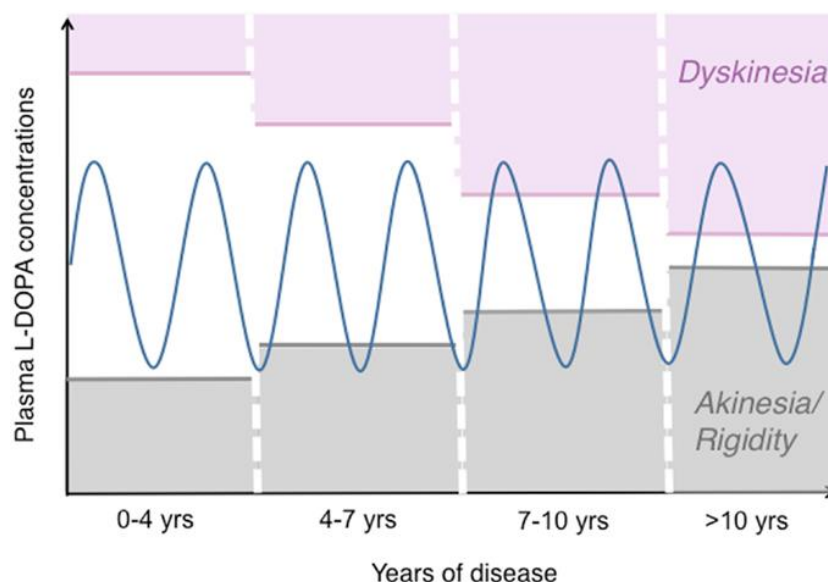


Figure 23 : Modèle de la réponse motrice à la L-Dopa en fonction de sa concentration sérique et de la progression de la maladie.

Sur la figure 23, le bas des oscillations correspond à la prise médicamenteuse de L-Dopa. Avec l'allongement de la durée de la dopa-thérapie, on observe une réduction de la fenêtre thérapeutique et l'augmentation de la fréquence d'apparition des dyskinésies ainsi que de l'akinésie de fin de dose [99].

Ces troubles proviennent de modifications neurologiques induites par le traitement dopaminergique. En début de traitement, les neurones dopaminergiques survivants de la *substantia nigra pars compacta* stimulent le striatum de manière stable. Mais avec le temps, le nombre de neurones continu de décroître, ce qui a pour conséquence un rapprochement progressif entre la concentration cérébrale et plasmatique en L-Dopa. Les transmissions neuronales sont donc fluctuantes, ce qui se reflète sur les mouvements [93].

5.4.2. Dyskinésies

Les dyskinésies correspondent à des mouvements involontaires d'une ou plusieurs parties du corps [93], et sont le résultat du traitement par L-dopa à long terme. Elles représentent son effet indésirable principal, retrouvé chez 33% des patients après un traitement de 4 à 6 ans. Son apparition est souvent liée à celle des fluctuations motrices. La dénervation dopaminergique nigro-striatale semble corrélée avec l'apparition de ces dyskinésies, qui sont plus précoces quand cette dénervation est importante [100]. Selon une récente étude, l'inhalation de xénon améliorerait ce type d'effets secondaires du au traitement par L-Dopa [101].

Son apparition initiale est souvent caractérisée par des douleurs et des crampes au niveau du pied, qui se traduisent par une hyperextension du gros orteil associée à la flexion des autres orteils [102]. Cette apparition se fait généralement lors d'une dyskinésie de milieu de dose, c'est-à-dire après la prise de L-Dopa, au moment où ses effets thérapeutiques sur les symptômes parkinsoniens sont les plus élevés. Plus tardivement, ces dyskinésies prendront la forme de mouvements choréiques des membres, ou de dystonies de la tête et du cou entraînant l'apparition de grimaces et de torticolis. Ces dystonies sont exacerbées par l'effort intellectuel ou la concentration pour effectuer des gestes fins [93,103].

5.4.3. Autres signes cliniques moteurs

Il existe d'autres signes cliniques tout aussi handicapants que ceux que nous venons d'évoquer. Les troubles de la marche et de la posture sont particulièrement dérangeant dans la vie de tous les jours. Les pas sont de plus en plus petits ce qui peut mener à des situations de « freezing » et on remarque une augmentation considérable de la durée des trajets à pied. Monter et descendre les escaliers devient de plus en plus compliqué avec le temps, et cela peut mener à des chutes. L'allure d'un malade est assez caractéristique, avec le dos vouté et la tête penchée en avant (figure 20).

Les troubles de la parole qui peuvent survenir, notamment la dysarthrie qui est une difficulté à articuler les mots, complexifie la compréhension. Une dysphonie, correspondant à une diminution de l'intensité de la voix ne facilite pas les choses [93].

Les troubles de la marche et de la parole participent à l'isolement des malades, ce qui a des répercussions sur leur moral et peut favoriser la survenue de dépressions par exemple, qui sont classés parmi les signes cliniques non-moteurs [93].

Les troubles de la déglutition favorisent également l'apparition de signes cliniques non-moteurs en augmentant la fréquence des « fausses-routes » qui peuvent parfois entraîner des pneumonies [93].

5.5. Signes cliniques non-moteurs

L'évolution des symptômes s'accompagne d'une propagation des atteintes cérébrales, qui ne se cantonne plus qu'aux neurones dopaminergiques, mais également aux systèmes cholinergiques, GABAergiques et sérotoninergiques. Cela se traduit par des symptômes non-moteurs généralement tardifs, les plus précoces et dérangeants étant les troubles du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique), accompagnés de troubles sensitifs, de troubles du sommeil et de la vigilance. Dans les stades tardifs de la maladie, des troubles cognitifs et psychiques font leur apparition [104].

5.5.1. La dysautonomie

C'est un terme qui regroupe les dysfonctions relatives au système nerveux autonome. Il est composé du système nerveux sympathique et parasympathique, tous deux exerçant des effets opposés sur les mêmes organes d'un individu, permettant de maintenir les fonctions de ces organes dans un état d'équilibre dont l'individu n'est pas conscient.

Dans la maladie de Parkinson, les troubles exprimés sont discrets lors des premières années, mais lorsqu'ils apparaissent, ils sont très variables, témoignant de l'extension des lésions sur des structures différentes. Les principales expressions se présentent sous la forme d'altération des fonctions digestives, cardiovasculaires et respiratoire [104].

Au niveau digestif, on retrouve des nausées et vomissements dues à une diminution de la motricité gastrique, occasionnant également des reflux gastro-œsophagiens provoquant des brûlures d'estomac. Il est également très fréquent d'observer une constipation et des troubles de la déglutition, entraînant des fausses-routes souvent compliquées par des épisodes de blocages des voies aériennes et de pneumopathies.

Les troubles respiratoires sont corrélés à la sévérité et à la durée du syndrome parkinsonien. Ils sont souvent observés durant les phases « off », les patients se plaignant de dyspnée. Ils sont souvent la conséquence de fausses-routes alimentaires ou salivaires nocturnes, associés aux infections qui leur sont inhérentes. La L-Dopa permet de diminuer cette sensation de dyspnée, bien qu'ayant un effet très variable selon les patients. La kinésithérapie respiratoire peut également aider [104].

Au niveau cardiovasculaire, on observe essentiellement une hypotension artérielle orthostatique, c'est-à-dire une hypotension secondaire à un mauvais réflexe de vasoconstriction lors du passage d'une station couché ou assise à une station debout. Ceci est dû à une dysfonction sympathique cardiaque et vasomotrice, et non pas au baroréflexe qui lui, reste peu altéré. Dans les stades avancés de la maladie, cette hypotension sera exacerbée par les traitements antiparkinsoniens, de par leur effet vasodilatateur et sympathicolitique. Une adaptation de dose pourra alors être envisagée [104].

5.5.2. Troubles sensitifs

Les troubles sensitifs concernent plus de 50% des patients, et sont généralement d'apparition tardive, bien qu'ils puissent être inaugural dans environ 20% des cas.

Il en existe plusieurs types différents, dont les douleurs musculo-squelettiques, les dystonies, les akathisies et les neuropathies.

Les douleurs musculaires sont directement liées au traitement dopaminergique. Elles sont très intenses et peuvent être accompagnées de dystonies, en particulier lors des périodes off. Une adaptation du traitement peut alors permettre de les contenir. Elles se traduisent la plupart du temps par une torsion des orteils ou des doigts. Les douleurs squelettiques touchent généralement les épaules, les genoux et le rachis cervical ou lombaire. Les antalgiques sont utilisés pour limiter ces douleurs.

Les neuropathies quant à elles sont difficilement maîtrisables, puisque les traitements s'avèrent avoir une efficacité aléatoire. Si les antidépresseurs tricycliques et la gabapentine ou prégabaline ne fonctionnent pas, alors il est possible de mettre en place une psychothérapie, sans certitude d'obtenir un résultat positif.

Les gênes occasionnées par ces troubles sensitifs précédemment cités peuvent conduire à une akathisie, qui n'est autre qu'une sensation posturale désagréable obligeant les patients à changer sans cesse de position, faisant penser à un syndrome des jambes sans repos. Cela occasionne en particulier des troubles du sommeil [104].

5.5.3. Troubles psychiques

Ces troubles sont fréquents et ont un impact aussi bien sur la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Parkinson que sur celle de leur proche entourage.

Selon certaines observations, il existerait une personnalité parkinsonienne, avec un profil de traits de caractère établi bien avant le développement des premiers signes de la maladie. Elle est caractérisée par un tempérament calme, introverti, rigide, prudent, sérieux, perfectionniste et souvent plus honnête que la plupart de la population. De plus, ce genre de personnalités ne se sentent pas attirées par la nouveauté, ce qui serait causé par le déficit dopaminergique et donc réversible lors de l'instauration d'un traitement par agonistes dopaminergiques [105].

5.5.4. Autres signes cliniques tardifs

Les troubles du sommeil et de la vigilance sont proportionnels au handicap moteur : plus les troubles moteurs sont intenses, moins le sommeil sera de bonne qualité.

Les insomnies sont également très fréquentes, lors desquelles peuvent apparaître des troubles extrapyramidaux, justifiant la prise nocturne de L-Dopa. Bien évidemment, des états de fatigue accompagnent ce genre de troubles.

Un déclin de la cognition cérébrale se fait également sentir dans les stades avancés de la maladie. Cela se traduit par un ralentissement cognitif, une perte de la capacité d'apprentissage, une diminution de l'attention, des difficultés visuelles et un déclin de la mémoire. Ces troubles sont très handicapants tant pour le patient que pour son entourage.

Une démence parkinsonienne peut également apparaître lors des stades finaux de la maladie, à ne pas confondre avec la démence à corps de Lewy qui apparaît moins d'un an après l'apparition du syndrome parkinsonien.

Au vu de la symptomatologie très bruyante, variée et handicapante dans la vie quotidienne, il est primordial de développer un arsenal thérapeutique pouvant cibler la quasi-totalité des manifestations cliniques engendrées par la maladie de Parkinson.

Les traitements utilisés aujourd'hui sont développés dans la partie suivante.

6. Traitements

Le but du traitement médical est de contrer le déficit dopaminergique au niveau du striatum en administrant un précurseur de dopamine, un agoniste dopaminergique ou en inhibant le catabolisme de la dopamine par la MonoAmine-Oxydase B (MAO B) ou la Cathécol-O-MéthylTransférase (COMT) (Figure 24) [106]. Il existe également des possibilités de traitement par neurochirurgie. Ce furent les premiers traitements connus de la maladie de Parkinson, ils consistaient en l'ablation de structures appartenant aux noyaux gris centraux, le Globus Pallidus étant le plus souvent visés [107]. En 1987, une technique de neurostimulation appelée Stimulation Cérébrale Profonde a été mise au point, et elle a donné des résultats prometteurs grâce à l'évolution des techniques d'explorations cérébrales [108].

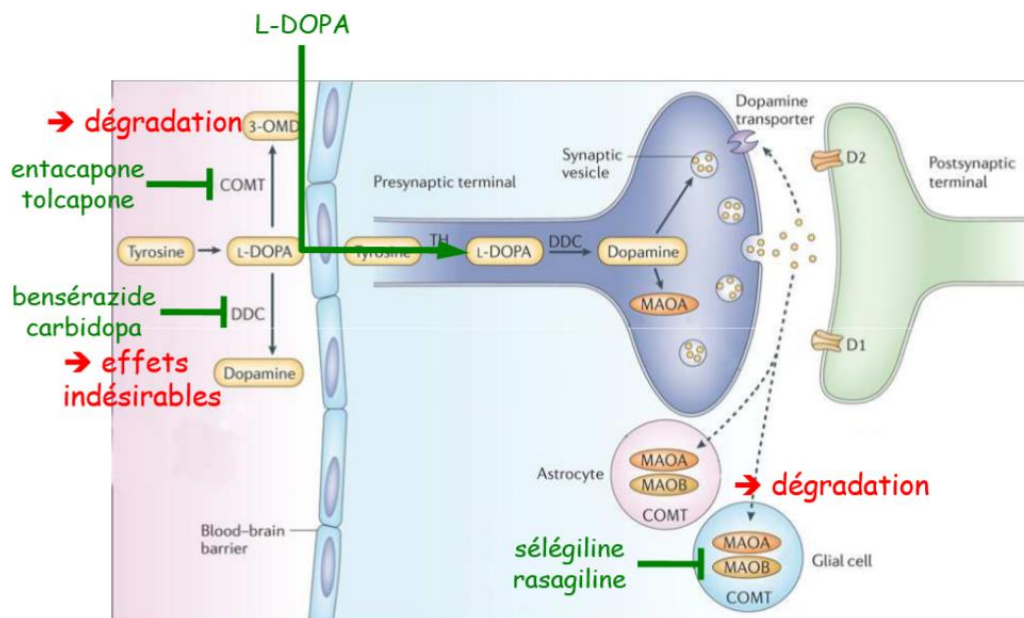


Figure 24 : Voie de métabolisation de la dopamine au niveau périphérique (à gauche de la barrière hémato-encéphalique) et central (à droite).

Sur la figure 24, les noms des médicaments princeps utilisés ainsi que leurs cibles sont indiqués en vert. En rouge sont précisés les mécanismes que ces médicaments vont inhiber pour obtenir un effet thérapeutique [106].

Mais ces diverses méthodes ont seulement pour action un traitement symptomatique de la maladie, aucune stratégie thérapeutique ne pouvant en traiter la cause puisque celle-ci demeure inconnue. On ne peut donc envisager le traitement qu'à travers l'expression plus ou moins intense de tous les symptômes exprimés, ce qui nécessite un examen clinique pour déterminer le stade évolutif de la maladie [109].

6.1. Prise en charge pharmacologique des troubles moteurs

6.1.1. Les anticholinergiques

Historiquement, ce sont les premiers à avoir été utilisés dès le milieu du XIXème siècle, sous forme d'extraits d'*Atropa Belladonna* [110].

Au niveau des noyaux gris centraux, un postulat établissait qu'une régulation y était effectuée grâce à un équilibre entre les neurotransmissions cholinergique et dopaminergiques. C'est Duvoisin qui, en 1967, démontra que les molécules cholinergiques exacerbent les symptômes parkinsoniens, quand les anticholinergiques les diminuent [111]. En revanche, le mécanisme d'action des anticholinergiques dans l'amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson n'est toujours pas connu.

Bien que cette classe de médicaments soit utilisée chez les patients jeunes présentant un fort tremblement de repos [112], la place des anticholinergiques dans la stratégie thérapeutique est minime. Ces molécules ont été abandonnées au détriment de la L-Dopa et des agonistes dopaminergiques, dont il est question dans les paragraphes suivants. La raison principale se trouve dans la survenue de nombreux effets indésirables centraux et périphériques, regroupés dans le tableau ci-dessous, très fréquents et incommodes, qui accompagnent un traitement par anticholinergiques centraux [112,113].

EI CENTRAUX	EI PERIPHERIQUES
Troubles de la mémoire	Sécheresse buccale
- A long terme	Vision floue
- A court terme	Constipation
Hallucinations	Nausées
Confusions	Rétention urinaire
Sédation	Tachycardie
	Altération de la sudation

6.1.3. Agonistes dopaminergiques

Ces molécules ont une forte affinité pour les récepteurs D2 pré et postsynaptiques. Par leur action pré-synaptique elles modulent la libération de dopamine dans la fente synaptique. En post-synaptique, elles agissent indépendamment des capacités de stimulations dopaminergiques des neurones pré-synaptiques, sans nécessiter de métabolisation [114]. Cela

permet de différer la mise sous dopa-thérapie et donc de retarder l'apparition des complications motrices qui lui sont associées [115]. C'est pour cela que ce traitement est administré en première intention pour la maladie de Parkinson chez les sujets jeunes (moins de 60 ans). Ces principes actifs sont particulièrement efficaces au niveau du striatum, qui est en déficit de stimulation dopaminergique, provenant physiologiquement de la *substantia nigra pars compacta*. Une dégénérescence des neurones du striatum au cours de l'évolution de la maladie explique en partie leur perte d'efficacité à long terme. Dès lors, un traitement par L-Dopa sera installé dans la grande majorité des cas.

Parmi les agonistes dopaminergiques, on trouve les dérivés de l'ergot de seigle *Claviceps purpurea*, qui est un champignon microscopique appartenant aux ascomycètes, parasite du seigle et d'autres poacées. Ce champignon est capable de synthétiser de nombreux alcaloïdes pouvant causer une intoxication humaine appelée ergotisme [116].

Ces molécules dérivées d'un alcaloïde de l'ergot de seigle sont des antagonistes D1 ainsi que des α -bloquants et des agonistes sérotoninergiques. Elles peuvent occasionner des vasospasmes, des œdèmes des membres inférieurs, un syndrome de Raynaud et une fibrose pulmonaire ou cardiaque. Certaines de ces molécules comme la Bromocriptine et le Lisuride sont encore utilisées aujourd'hui mais uniquement en deuxième intention, après les agonistes dopaminergiques non-dérivés de l'ergot de seigle tels que le Piribédil et le Ropinirole.

Ces derniers peuvent être utilisés en monothérapie dans une maladie de Parkinson *de novo* chez le sujet de moins de 65 ans. Ils traitent les signes moteurs en entraînant moins de dyskinésies mais leur utilisation à forte dose est limitée par leurs effets indésirables dus à leur action dopaminergique périphérique (nausées, vomissements, somnolences diurnes excessives, accès de sommeil brusques, hypotension orthostatique, confusion). C'est pourquoi ils sont toujours initialement associés à de la dompéridone à 60mg/j. Lorsqu'ils sont associés à la L-Dopa ils permettent la réduction de sa posologie de 30 % et une nette diminution des fluctuations motrices [114].

6.1.2. L-Dopa

La lévo-dopa (L-Dopa) est le précurseur de la dopamine. C'est Cotzias en 1967 qui découvre son intérêt thérapeutique, car cette molécule franchit la barrière hématoencéphalique (BHE), contrairement à la dopamine dont elle est le précurseur. Aujourd'hui, elle est considérée comme le traitement aux rapports bénéfice/risque et coût/efficacité les plus élevés concernant

la maladie de Parkinson. Elle est utilisée pour les améliorations importantes qu'elle entraîne sur les tremblements, la rigidité et l'akinésie. Elle est administrée le plus souvent en relais d'un traitement par les agonistes dopaminergiques, mais peut également être utilisée en tant que traitement inaugural lorsque la maladie est diagnostiquée chez un patient âgé (plus de 70 ans) [115]. Bien qu'elle ne soit pas très efficace sur les troubles axiaux et posturaux, elle améliore nettement la marche [114].

Cette prodrogue a la caractéristique de devoir être métabolisée en dopamine uniquement au niveau central pour éviter les effets indésirables périphériques de cette dernière, notamment nausées et vomissements par son action sur les récepteurs de l'*area postrema* au niveau bulbaire. Elle est donc toujours associée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique (IDDP) pour réduire les doses employées et améliorer la tolérance. Le Modopar® et le Sinemet® associent respectivement la L-Dopa au bensérazide et la carbidopa, deux inhibiteurs de la DDC périphérique. Il existe aussi le Stalevo®, une association levodopa + carbidopa + entacapone. L'entacapone est un inhibiteur de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT), classe thérapeutique que nous aborderons ultérieurement.

L'absorption de la L-Dopa est médiée par un transport actif, elle peut donc entrer en compétition avec certains acides aminés. La prise du médicament pendant le repas permet de diminuer le pic plasmatique de la prodrogue. Elle est rapidement absorbée par le jéjunum en 30 à 120 min, $\frac{3}{4}$ d'heure en moyenne pour une forme à libération normale.

La forme dispersible présente un délai d'action et un temps d'efficacité réduit, adapté pour le traitement de crise. A l'opposé, les formes à libération prolongée maintiennent des concentrations de dopamine plus durables et plus régulières donc plus adéquates pour le traitement de fond. L'emploi de la forme LP permet de diminuer le nombre de prise de la forme à action rapide, mais la posologie doit être augmentée du fait de leur biodisponibilité réduite. La demi-vie de la L-Dopa est de 1 à 3 heures ; elle est éliminée par voie rénale à 80 % [109].

Une alternative pour les patients atteints d'une maladie de Parkinson avancée existe, c'est la Duodopa®. Elle offre une stimulation dopaminergique continue par l'intermédiaire d'une sonde gastroduodénale mise en place par gastrostomie endoscopique percutanée. Elle est instaurée lorsque le traitement par voie orale ne donne pas de résultats suffisants, chez les

patients non éligibles pour la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), et pour lesquels l'apomorphine est contre-indiquée ou inefficace [109].

6.1.4. Inhibiteurs de la Mono-Amine-Oxydase B (IMAO B)

La Mono-Amine-Oxydase B (MAO B) est une enzyme présente au niveau des synapses, et ayant pour objectif d'inactiver les mono-amines, dont fait partie la dopamine, grâce à un mécanisme d'oxydation. Ainsi, elle entraîne une diminution de la durée d'exposition du neurone postsynaptique à la dopamine, ce qui diminue sa stimulation. A l'état physiologique, elle participe à l'équilibre des signaux dopaminergiques, faisant d'elle une voie thérapeutique ciblée par les IMAO B.

La tête de file est la rasagiline (Azilect®) qui est un inhibiteur sélectif irréversible. Son effet peut durer jusqu'à 14 jours et elle possède une affinité pour la MAO B 10 fois plus grande que la sélégiline (Deprenyl®, Sélégiline Mylan®, Otrassel®).

Elles sont utilisées en monothérapie dans les formes débutantes de maladie de Parkinson par augmentation des concentrations de dopamine endogène, ou en association avec d'autres traitements dans les formes fluctuantes, permettant de diminuer les doses de L-Dopa en évitant sa dégradation [109]. Les IMAO sont aussi inhibiteurs de dégradation des autres catécholamines (noradrénaline et sérotonine) et sont donc contre-indiqués avec d'autres substances vasoconstrictrices comme les triptans et la pseudoéphédrine. Ils sont également contre-indiqués avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et les antidépresseurs, car ces associations peuvent être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique. Dans le cas de la maladie de parkinson, on veut seulement inhiber le catabolisme de la dopamine, qui est dégradée préférentiellement par la MAO B au niveau périphérique. La rasagiline est utilisée pour son affinité préférentielle pour la MAO B, ce qui permet à la MAO d'être active afin d'assurer le métabolisme des autres mono-amines [114].

6.1.5. Inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique (IDDP)

Au niveau périphérique, la lévo-Dopa est physiologiquement transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase. Quand un patient est traité par L-Dopa, il aura donc une plus grande quantité de dopamine produite en périphérie, engendrant les effets indésirables inhérents. Un traitement par L-Dopa est donc toujours associé à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, dont les deux molécules les plus utilisées sont le benséraside et la carbidopa [114].

6.1.6. Inhibiteurs de la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (ICOMT)

Quand le métabolisme périphérique de la L-Dopa en dopamine est inhibée par un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, la Cathécol-O-Méthyl-Transférase (COMT) devient l'enzyme principale de métabolisation de la L-Dopa. Elle catalyse sa réaction de transformation en 3-o-méthyl-dopa (3-OMT) (Figure 25). Ce métabolite entraîne donc une diminution de la quantité de L-Dopa périphérique, ce qui réduit la biodisponibilité de la L-Dopa au niveau central.

L'ICOMT le plus utilisé est l'entacapone qui est un inhibiteur périphérique sélectif et réversible de la COMT. Il bloque le métabolisme de la L-Dopa, augmente de façon dose-dépendante sa biodisponibilité périphérique (car les ICOMT ne passent pas la barrière hémato-encéphalique) et son transfert au niveau cérébral. Ils permettent, en plus, d'en allonger la durée d'action. Comtan® est donc toujours utilisé en association à la L-Dopa chez les patients souffrant de fluctuations motrices de fin de dose. Stalevo® associe l'entacapone à la L-Dopa et la carbidopa, inhibiteur de la DopaDécarboxylase périphérique [109,114].

Il existe également la tolcapone (Tasmar®), inhibiteur réversible central et périphérique de la COMT qui, du fait de sa toxicité hépatique, n'est utilisé qu'en cas d'intolérance à l'entacapone. Etant des inhibiteurs réversibles, les ICOMT ont une durée d'action plus courte que les IMAO B, mais permettent une réduction de 10 à 30% de la posologie de la L-Dopa quand ils lui sont associés [114].

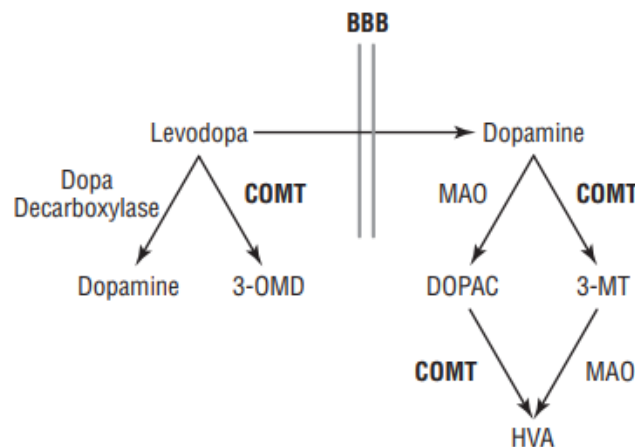


Figure 25 : Voie de métabolisation de la L-Dopa périphérique (à gauche de la Barrière Hémato-Encéphalique) et centrale (à droite de la Barrière Hémato-Encéphalique).

BBB = Blood Brain Barrier (= Barrière Hémato-Encéphalique). HVA = acide homovanillique ; 3-OMD = 3-O-méthyl-dopa ; 3-MT = 3-méthoxytyramine ; DOPAC = acide 3,4-dihydroxyphénylacétique.

6.2. Prise en charge chirurgicale des troubles moteurs

Lorsque le patient atteint un stade avancé de la maladie de Parkinson et que l'arsenal thérapeutique présenté ci-dessus ne permet pas, ou ne permet plus, d'améliorer l'état symptomatique du patient, il est possible d'envisager un traitement chirurgical appelé Stimulation Cérébrale Profonde (SCP, ou Deep Brain Stimulation en anglais, DBS).

Dans la littérature, il n'est pas clairement défini à qui revient cette découverte. Il est en revanche certain que la neurochirurgie stéréotaxique, développée par Ernst Spiegel et Henry Wycis en 1947, fait partie des fondements nécessaires à sa mise au point [117,118]. Il semblerait ensuite que de nombreux chercheurs aient participé à faire avancer la recherche, et leurs découvertes se chevauchent parfois. En 1952, José Delgado propose une technique d'implantation intracérébrale d'électrodes chez l'homme permettant une stimulation électrique chronique localisée. En parallèle, Robert Heath expérimenta l'implantation d'électrode pour une stimulation chronique chez des patients psychotiques. En 1961, Daniel Sheer édite un livre axé sur la stimulation sous-corticale, illustrant que cette technique est jusqu'alors utilisée pour les troubles psychiatriques et les troubles comportementaux. En 1963, Denise Albe-Fessard rapporta pour la première fois qu'une stimulation haute fréquence (100 à 200 Hz) du thalamus inhibe les tremblements chez les patients Parkinsonien. En 1972, Natalia Bechtereva publia des essais de stimulation haute fréquence de structures sous-corticales humaines afin de traiter des patients atteints par la maladie de Parkinson, mais sans préciser la fréquence de stimulation [118].

Pourtant, en 1987, Alim-Louis BENABID rapporta avoir fait la découverte des vertus de la stimulation haute fréquence lors de l'opération d'un patient. Ce qui est sûr, c'est que le travail de son équipe a permis d'identifier la fréquence de stimulation idéale de 130 Hz, clôturant ainsi un long débat sur la question [118].

Le premier appareil de stimulation cérébrale profonde fût implanté pour la première fois en 1993, par BENABID, POLLAK et BENAZZOUZ à l'hôpital de Grenoble [119], et a depuis prouvé son efficacité pour diminuer les trois symptômes principaux de la maladie de Parkinson, rigidité, akinésie et tremblement de repos [120]. De plus, ses caractères de réversibilité et d'adaptabilité en font un choix thérapeutique à part entière dans le traitement symptomatique de la maladie de Parkinson.

Cette technique est utilisée pour le traitement de plusieurs troubles neurologiques comprenant l'épilepsie, le syndrome de Gilles de la Tourette, les dépressions majeures, les troubles

obsessionnels compulsifs et également comme traitement symptomatique dans la maladie de Parkinson.

6.2.1. Principe

Le principe de la SCP est de modifier l'activité cérébrale anormale par instauration d'un courant continu, délivré à l'aide d'électrodes pouvant être assimilées à des petits pacemaker. Plusieurs aires cérébrales peuvent être ciblées, comme le thalamus, le noyau sous-thalamique (NST) [121], le globus pallidus [121,122] et le noyau pédonculo-pontin (NPP) [123]. Avec cette activité neuronale anormale neutralisée, les zones motrices du cerveau peuvent reprendre leur fonction et les mouvements normaux sont rétablis.

Il est possible d'adapter le positionnement des électrodes, et donc l'aire cérébrale stimulée, en fonction de la symptomatologie du patient. Le NST peut être ciblé pour traiter rigidité, akinésie et tremblement de repos [120], la stimulation du Globus Pallidus interne traitera les mêmes symptômes [124], alors que la stimulation du NPP sera d'autant plus efficace que le patient est confronté à des chutes répétées dus à un « gel de la marche » (« freezing of gait »).

Cependant, 30 ans après son instauration en pratique clinique, le mécanisme d'action de la SCP n'est pas complètement élucidé [125], bien que certaines hypothèses soient crédibles [121,126,127]. Selon BENABID, ce mécanisme d'action semble être indépendant de la structure cérébrale ciblée, car il reproduit l'effet d'une inhibition de cette structure, alors que c'est une stimulation électrique qui est appliquée [128].

Les différentes hypothèses étudiées à l'heure actuelle sont :

- l'inhibition de la production ou de la libération de certains neurotransmetteurs ou hormones [128]
- un brouillage du message neuronal transmis permettant de réduire les oscillations anormales [128]
- une inhibition de l'activation neuronale [128]
- l'éviction de données erronées des noyaux gris centraux [127]
- une réduction des effets de résonance dus à la maladie, causés par une augmentation du bruit [127]
- un renforcement de la modulation de l'activité neuronale par effet de résonance [127].

6.2.2. Bases anatomiques

Bien que le NST ne soit pas répertorié parmi les noyaux gris centraux dans l'ensemble de la littérature, il a tout de même un rôle dans la boucle cortico-strato-pallido-thalamo-corticale. Il est intégré dans la voie indirecte, dont nous avons parlé dans la partie 3.1.2.2 ci-dessus.

Son rôle est excitateur de la *substantia nigra pars reticulata* et du Globus Pallidus interne via des connexions glutamatergiques, alors que ces mêmes structures sont inhibées par la voie indirecte des noyaux gris centraux. La *substantia nigra pars reticulata* et le Globus Pallidus interne forment la structure de sortie des noyaux gris centraux, et sont donc soumis à un équilibre finement régulé. L'influx inhibiteur qu'ils vont ensuite exercer sur le Thalamus et le noyau pédonculopontin va conditionner l'amplitude du signal de retour vers le cortex [129]. Dans un état physiologique normal, ces influx sont à la base de l'inhibition des mouvements involontaires anormaux [120].

Dans le cas de la maladie de Parkinson, un déséquilibre en faveur de la voie directe entraîne une trop forte inhibition de la *substantia nigra pars reticulata* et du Globus Pallidus interne. Ils n'exercent alors plus leur action d'inhibition basale de manière suffisante sur le thalamus. Le thalamus va donc pouvoir transmettre des informations motrices alors que l'individu n'a pas initié de mouvement, d'où l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson [129].

En théorie, la SCP doit donc stimuler le NST afin de rétablir cet équilibre, et permettre de diminuer les symptômes de la maladie de Parkinson.

Or, le fonctionnement des noyaux gris centraux comme décrit ici n'est qu'un modèle hypothétique de la réalité. Les noyaux gris centraux sont des structures très complexes, dont nous ne comprenons pas encore le fonctionnement dans son intégralité. Le principe de la SCP n'est donc pas si simple et sera donc plus proche des hypothèses mentionnées dans le paragraphe précédent que de son principe théorique brut.

De plus, les structures étant pluri-connectées, stimuler le NST n'aura pas seulement un impact sur la *substantia nigra pars compacta* et le Globus Pallidus interne, mais également sur d'autres structures, qui sont souvent la cause d'effets indésirables.

6.2.3. Effets indésirables

De nombreux effets indésirables ont été mis en évidence et sont bien documentés. Certains sont directement reliés à l'acte chirurgical, comme les hémorragies, qui sont d'autant plus

graves si elles sont intracrâniennes car cela peut conduire à une altération neurologique permanente. De légers saignements peuvent également causer confusion et désordre neuropsychologique transitoire [120,128].

D'autres sont dus à la présence de l'implant, et sont assez fréquents, tels que les érosions cutanées, une rupture de sonde, consommation prématurée de la batterie ou un dysfonctionnement du générateur d'impulsions [128].

La neurostimulation, qui est le principe même de la SCP, peut aussi engendrer des effets indésirables, qui sont réversibles, et qui peuvent être atténués par l'ajustement des paramètres de cette stimulation. Dystonie et dysarthrie [130], dyspnée [131], hypophonie, dyskinésie, flash oculaire, contraction motrice, paresthésies, déviation du regard, nausées, vertiges, transpiration, bouffées de chaleur et déséquilibre en font partie. Ils sont notamment dus à la stimulation des aires cérébrales anatomiquement voisines des électrodes implantées [120]. Cette stimulation dépend principalement de l'angle et de la position précise des électrodes, aussi appelées coordonnées stéréotaxiques, ainsi que des paramètres de stimulation [132]. Il est donc possible de diminuer l'intensité de ces effets indésirables en modulant ces paramètres, comme le montre une étude de 2016, qui a réussi à optimiser l'angle d'implantation des électrodes pour atteindre ce résultat [130].

6.2.4. Effets thérapeutiques

Un des facteurs de bon pronostic de la SCP est la réponse du patient à la L-Dopa [133]. En effet, un patient pour lequel la L-Dopa n'est pas efficace ne sera pas éligible à la SCP. Il se trouve également que la SCP permet de réduire les fluctuations motrices et les dyskinésies induites par la L-Dopa [134]. La SCP permet aussi d'agir sur des symptômes réfractaires au traitement par la L-Dopa, notamment les symptômes axiaux comme l'instabilité posturale et le gel de la marche (« freezing of gait ») [135].

Il est important de comprendre que les effets sont directement en lien avec la stimulation. Les paramètres de la stimulation ont donc un effet direct sur l'efficacité de cette thérapie, de par l'emplacement stéréotaxique des électrodes, leur angle, leur cible et l'intensité du courant électrique délivré. L'optimisation de ces paramètres est donc cruciale dans l'amélioration des résultats obtenus par cette technique.

Selon une méta-analyse comprenant 921 patients [128], de nombreux symptômes ont été évalués en utilisant l'UPDRS avant et après l'opération (1 an et 5 ans après). La grande

majorité des symptômes de la maladie de Parkinson a été amélioré grâce à la SCP du NST : rigidité, tremblements de repos, akinésie, dystonie, instabilité posturale, gel de la marche et dyskinésies induites par L-Dopa sont améliorés à 1 an et à 5 ans après l'instauration de la SCP.

Parole, activités et vie quotidienne sont améliorées seulement à 1 an, et sont au même niveau juste avant la mise en place de la SCP et 5 ans après.

La dysarthrie peut, quant à elle, être dégradée par cette thérapie au long court [128].

Dans la globalité, cette technique permet une amélioration de la qualité de vie des patients, en permettant une réduction directe des symptômes de la maladie de Parkinson, et en réduisant la posologie de L-Dopa ce qui permet de diminuer la virulence des effets indésirables induits.

Il semblerait néanmoins judicieux d'étudier les effets de la SCP sur différentes structures cérébrales en fonction de l'expression symptomatique de la maladie de Parkinson. De cette manière, il serait possible d'implanter les électrodes dans différentes aires cérébrales en fonction du profil symptomatologique de chaque patient, afin de faire un traitement personnalisé selon le type d'expression de la maladie. Certains articles traitent ce sujet, mais ils sont peu nombreux ...

6.2.5. Critères de sélection des patients

En France, les recommandations officielles de la HAS définissent les critères auxquels les patients doivent répondre pour pouvoir envisager une SCP. Ces critères sont nombreux aux vues de la grande quantité de complications postérieure à cet acte. Ces critères sont exposés ci-dessous [136] :

- Persistance d'une invalidité à certains moments de la journée, marquée par un impact sur l'autonomie (Score de Schwab & England inférieur à 70% à certains moments de la journée)
- Age inférieur à 75 ans
- Maladie dopa-dépendante : réponse bonne ou excellente à la L-Dopa
- Présence de fluctuations motrices, avec des phases « off » invalidantes dont la durée est supérieure à 25 % de la journée, définie par l'UPRDS IV

OU

Présence de dyskinésies dont la durée est supérieure à 25 % de la journée, définie par l'UPRDS IV, et l'incapacité liée à ces dyskinésies est ≥ 1 , définie par l'UPRDS IV

- Malade bénéficiant de toutes les stratégies thérapeutiques disponibles adaptées à son cas (validé par un neurologue expert en maladie du mouvement)
- Bon état général
- Patient sans pathologie associée durable (diabète non équilibré, angor instable, macroangiopathie cérébrale sévère, HTA non contrôlée, cancer en évolution ou autre pathologie entraînant un risque de décès, insuffisance cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique sévère, immunosuppression, traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, présence d'un syndrome pseudo-bulbaire survenue après une chirurgie précédente pour maladie de Parkinson).
- Patient ne présentant pas de déficit d'ordre psychiatrique

6.2.6. Complications de la SCP à long terme

Malgré cette sélection drastique des patients, certains développent des symptômes axiaux réfractaires et des complications motrices consécutives à une SCP du NST initialement efficace. Parmi ces symptômes, on retrouve une détérioration du langage et de la déglutition, des dyskinésies douloureuses et un comportement psycho-social perturbé.

Une récente étude montre la réversibilité de ces effets secondaires par une SCP du Globus Pallidus interne [122]. Cela ouvre la voie à une possibilité de stimulation de différentes structures, pour obtenir des effets adaptés à la symptomatologie de chaque patient. Pour cela, il est indispensable de mieux préciser les indications thérapeutiques de la SCP des différentes cibles possibles, tout comme les critères cliniques prédictifs de bons résultats.

Il paraît également nécessaire d'évaluer le retentissement sur la vie sociale et personnelle des patients traités par SCP. Un suivi médical et psychologique au long cours semble adéquat pour déterminer l'impact réel de cette thérapie, que ce soit en termes d'amélioration ou de détérioration de certaines fonctions.

PARTIE 2 : L'apport de l'imagerie moléculaire appliquée à la thérapie de la maladie de Parkinson.

Avec les avancées technologiques apparues au cours des dernières années, de nouveaux horizons semblent se dessiner. Dans un premier temps, il faudrait être capable d'identifier le premier locus où se forme l' α -synucléine mal repliée, et éventuellement de comprendre la raison de ce mauvais repliement. Pour cela, l'idéal serait de développer des techniques d'imagerie telle que le DESI-MSI (Desorption ElectroSpray Ionisation – Mass Spectrometry Imaging). Cette méthode repose sur un principe d'ionisation par électro-pulvérisation de solvant directement sur l'échantillon, créant de fines gouttelettes d'un amalgame solvant-échantillon. Ces gouttelettes seront ensuite désorbées avant d'être analysées. L'échantillon est potentiellement encore intégré dans un organisme vivant, permettant donc l'acquisition d'images in-situ en temps réel. L'appareil est de petite taille, prenant la forme d'un « gros stylo », permettant l'acquisition du spectre de masse de la zone visée en in-situ et donc en temps réel. Mais grâce au MALDI-TOF, nous pouvons envisager l'analyse d'un organisme entier. Après l'avoir transformé en coupe transversales dans son intégralité, il serait possible de remonter jusqu'au premier locus depuis lequel la protéine s'est propagée.

Ensuite il faudrait pouvoir visualiser en temps réel la propagation de la maladie via le suivi de biomarqueurs spécifiques. L' α -synucléine est un bon candidat, sous sa forme d'agrégat de mauvaise conformation, mais cette forme est également présente dans les autres α -synucléinopathies, comme par exemple la démence à corps de Lewy. Trouver un second biomarqueur plus sélectif s'avère donc nécessaire pour ce suivi.

Enfin, pour les patients déjà atteints par la maladie, trouver un moyen d'enrayer sa propagation leur ferait gagner un nombre significatif d'année de vie de qualité. Pour cela, il faut trouver un moyen d'empêcher la dissémination des agrégats d' α -synucléine mal repliée dans les différentes structures encéphaliques.

L'application de nouvelles technologies peut également permettre d'améliorer le suivi de l'efficacité des traitements, ce qui permettrait de mieux adapter la stratégie thérapeutique en fonction de la tolérance et de l'adaptation du patient, mais également selon les effets secondaires que peuvent induire certains traitements. Cela passe inéluctablement par la découverte de nouveaux biomarqueurs.

Nous allons nous focaliser sur ce dernier point dans ce sujet de recherche, innovant de par l'application de l'imagerie moléculaire à la recherche sur la maladie. Cette imagerie moléculaire peut être effectuée par la technique du MALDI-TOF, qui permet de visualiser la composition moléculaire d'un échantillon biologique sous une forme proche de la forme *in vivo* puisqu'il est possible d'analyser des coupes tissulaires entières. L'image de cette coupe est constituée de « pixels », et à chaque « pixel » est associée sa composition qualitative et quantitative en molécules bio-constituantes.

Après avoir développé le principe de la technique MALDI-TOF, nous parlerons des différentes applications de son utilisation. Nous étudierons ensuite les récentes évolutions en matière de biomarqueurs concernant la maladie de Parkinson, avant de conclure sur la révolution que cette technique pourrait apporter dans le domaine de la recherche fondamentale.

7. MALDI-TOF

7.1. Principe (Figure 26 et 27) [137,138]

Le MALDI-TOF est une technologie de spectrométrie de masse qui a très largement été développée lors de la dernière décennie, car elle rend possible l'élaboration d'imagerie moléculaire à partir de coupes tissulaires fraîches congelées. Elle fournit un spectre précis des molécules présentes dans l'échantillon, et le temps d'analyse est relativement court comparé aux autres techniques de spectrométrie de masse.

MALDI-TOF est l'abréviation anglaise pour « Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight ». C'est donc une technique utilisant une source d'ionisation laser, qui va ioniser l'échantillon point par point par l'intermédiaire d'une matrice qui sera appliquée sur l'échantillon par une méthode de spray.

En MALDI, on parle de résolution spatiale, car nous voulons obtenir des « pixels » les plus petits possibles pour former l'image car, à l'instar d'une télévision ou d'un appareil photo, plus il y a de « pixels », meilleur est la résolution. Un faisceau laser d'une longueur d'onde comprise entre 337nm et 355 nm est donc appliqué sur un point de l'échantillon, ionisant ainsi la matrice et l'échantillon seulement sur ce point (figure 26). Puis il va traiter tous les points de l'échantillon les uns après les autres, permettant ainsi de détecter les molécules de chaque point indépendamment les uns des autres.

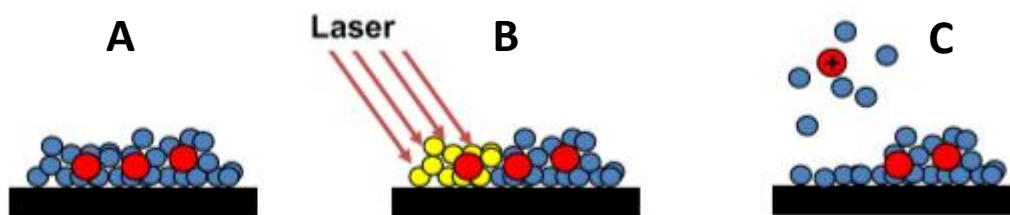


Figure 26 : (A) Matrice co-cristallisée avec l'échantillon. (B) Application du faisceau laser sur un point de l'échantillon, qui sera représenté par un « pixel » lors de la reconstitution de l'image spectrale. (C) La matrice et l'échantillon se séparent de la lame de verre qui est fixée sur la cassette MALDI, suite à la transformation de l'énergie potentielle en énergie cinétique. Ils se dirigent vers le tube de vol tout en se désorbant simultanément.

Le type d'ionisation effectué est une désorption. La désorption est aux solides ce que la désolvatation est aux liquides, c'est-à-dire que les ions contenus dans une phase solide vont se dissocier les uns des autres afin de s'individualiser.

Les ions ainsi formés se désolidarisent de la lame d'échantillon grâce au vide appliqué dans la chambre d'ionisation. Ils vont ensuite être attirés vers le tube de vol du spectromètre de masse par le vide plus fort qui règne dans ce tube. La chambre d'ionisation et le tube de vol sont séparés par une lentille dont l'objectif est de focaliser les ions à l'entrée du spectromètre de masse, permettant d'obtenir des pics plus fins.

Dans le tube du spectromètre de masse, les ions vont « voler » vers le détecteur. C'est ce temps de vol (Time Of Flight : TOF) qui va permettre de les séparer selon la valeur de leur rapport masse/charge (m/z). Les molécules de faible poids moléculaire atteindront le détecteur avant les molécules de poids moléculaire plus élevé. En effet, l'énergie potentielle transmise par le faisceau laser est transformée en énergie cinétique, et cette énergie cinétique dépend du poids moléculaire.

Le détecteur recevra l'impact de ces ions et transformera cette énergie en intensité électrique. A partir de ces données, un graphique de formule $f(\text{temps de vol}) = \text{intensité}$ est élaboré. Ce graphique montre des pics dont la surface sous la courbe est proportionnelle à l'intensité reçue, en fonction du temps (figure 27).

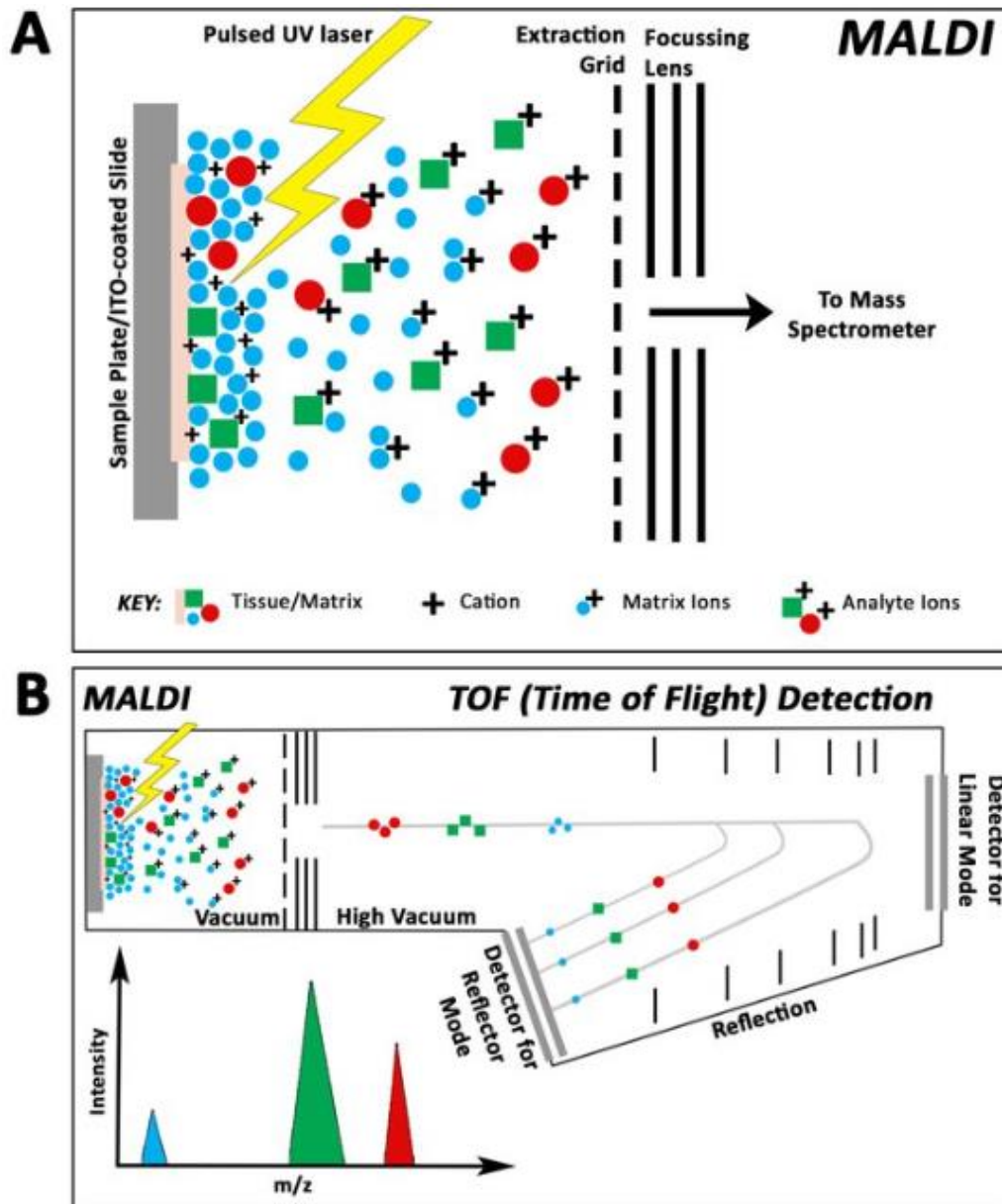


Figure 27 : (A) La matrice crée un mélange avec le tissu de l'échantillon frais congelé. Une fois placée dans la chambre d'ionisation, de brèves pulsations du laser UV vont désorber et ioniser les molécules point après point. (B) Les molécules ionisées (marquées d'un "+" sur le schéma) sont accélérées dans le tube de vol. [139]

Il existe différents modes pour ce genre d'analyse : le mode positif ou le mode négatif qui concernent les différents types d'ionisation, et le mode linéaire ou le mode réflectron qui correspondent aux différents types de détection.

Les modes positif et négatif vont déterminer quels types d'ions seront formés. Des ions positifs en mode positif, et des ions négatifs en mode négatif. Le choix du mode dépend du type de molécule que l'on veut étudier, car selon les fonctions chimiques qu'elles possèdent, elles seront ionisées en ions positifs ou négatifs. Donc certains composés sont plus facilement ionisables en mode positif, d'autres en mode négatif. Dans le cadre de la recherche fondamentale, les deux modes peuvent être utilisés successivement afin d'étudier les échantillons de la manière la plus exhaustive possible.

Le mode réflectron est utilisé pour améliorer la résolution lors d'analyse d'échantillons épais. Lors de l'analyse de coupes tissulaires fraîches, certains ions possédant le même rapport m/z sont formés près de la zone d'accélération, alors que d'autres sont formés près de la lame d'échantillon. L'énergie cinétique absorbée par ces ions est donc différente, et ils auront des temps de vol différents. Un réflectron est alors placé à l'extrémité du tube de vol. Il est constitué de lentilles électrostatiques sur lesquelles est appliqué un gradient de tension. Plus les ions sont rapides, plus ils pénétreront le réflectron en profondeur, allongeant ainsi leur temps de vol par rapport aux ions moins rapides, ce qui aura pour conséquence de réduire l'écart entre les ions de même m/z (Figure 28) [140].

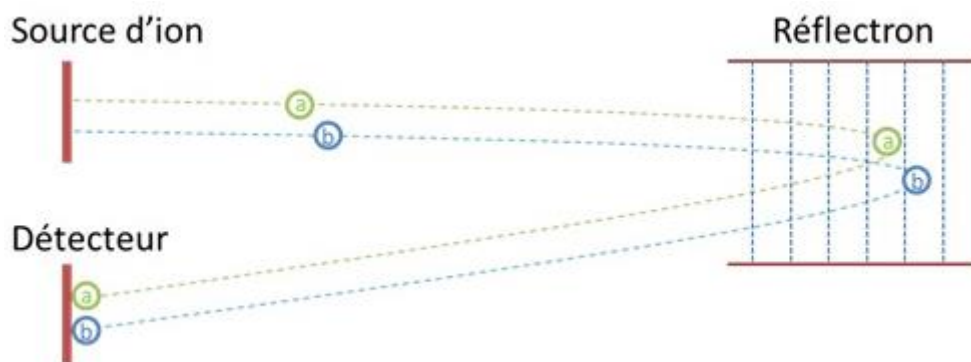


Figure 28 : Deux ions a et b possèdent un rapport m/z équivalent. L'ion b est plus rapide que l'ion a, il entre plus profondément dans le réflectron, ce qui allonge son trajet. Finalement il arrive au détecteur en même temps que l'ion a.

7.2. Exposition de résultats d'analyses préliminaires réalisées par MALDI-TOF

Avec le Dr Boutayna RHOURE-FRIH, nous avons appliqué la technologie MALDI-TOF à l'étude quantitative des phospholipides dans différentes parties de l'encéphale de souris. L'objet de l'étude était de pouvoir identifier des modifications quantitatives de phospholipides dans le cerveau de souris alimentées par un régime enrichi en acide gras versus des souris témoins. Le travail a été débuté par Gianluca SIGHINOLFI [141] dans une thèse qui posait les bases de la préparation d'échantillon et des différents paramètres de l'appareillage MALDI-TOF à utiliser pour l'analyse des lipides.

7.3. Préparation d'échantillon

7.3.1. Modèle animal

Huit groupes de six souris sont nourris avec un régime alimentaire considéré comme normal pendant une période de 10 jours. A l'issue de cette période, elles sont séparées en quatre groupes témoins et quatre groupes test. Les quatre groupes témoin restent sous le même régime alimentaire tandis que les quatre autres groupes passent à un régime enrichi en acides gras.

Trois jours après le changement de régime alimentaire, un groupe de souris test et un groupe témoin sont sacrifiés. Ce moment est considéré comme T0. Un autre sacrifice a lieu à T16, ce qui correspond à 16 semaines après T0, puis à T18 et à T22.

A T16, le régime enrichi en acide gras est stoppé pour les souris test qui retrouvent un régime alimentaire similaire aux souris témoins, et ce jusqu'à T22. La courbe de poids des souris témoins versus souris test est disponible sur la figure 29. Les poids des souris test augmentent plus rapidement que celui des souris témoins jusqu'à T16, puis diminuent à l'arrêt du régime enrichi en acide gras. Les courbes se rapprochent donc entre T16 et T22.

Après sacrifice à T0, T16, T18 et T22, les cerveaux des souris sont congelés et conservés dans un surgélateur à -80°C avant d'être analysés.

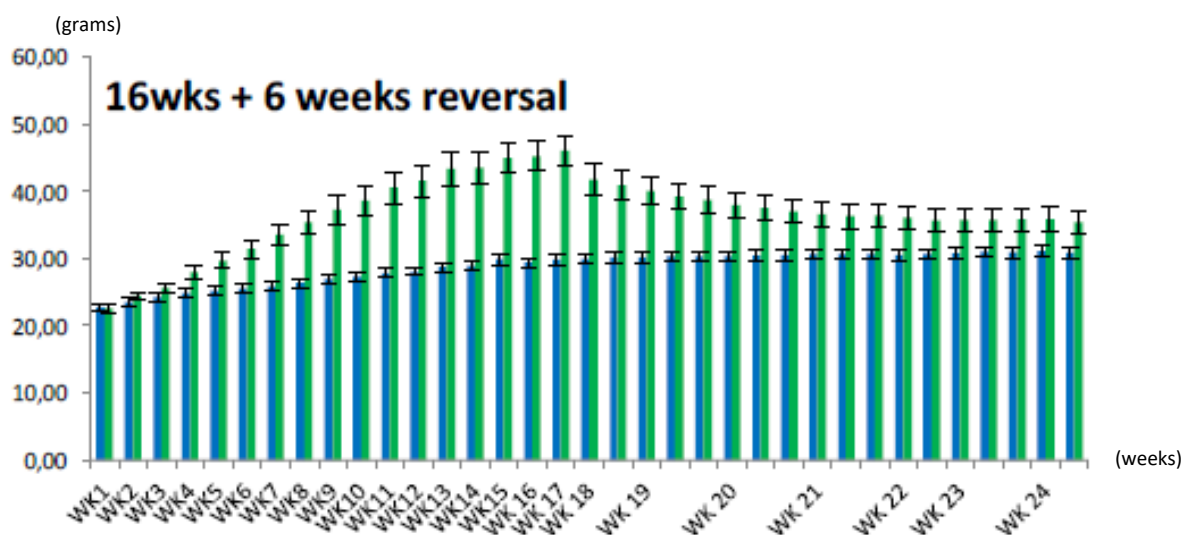


Figure 29 : Diagramme en bâton schématisant l'évolution du poids des souris témoins (bâtons bleus) et des souris alimentées avec un supplément d'acide gras (bâtons verts) en fonction du temps.

7.3.2. Réalisation de coupe de tissus frais congelés

Grâce au MALDI, il est possible de pratiquer une analyse sur une coupe de tissus provenant d'un organe vivant congelé.

Nous préparons ces coupes coronales à partir de tissus murins congelés, stockés dans un surgélateur à -80°C . Nous utilisons de la carboglace dans du polystyrène afin de transporter les organes jusqu'à l'appareil de découpe appelé cryostat.

Sous la vitre de l'appareil, la température est régulée à -20°C , et le socle pour les porte-objets à -18°C . Il est donc nécessaire de porter des gants pour se protéger contre d'éventuelles brûlures. En effet, nous essayons de travailler autant que faire se peut dans la chambre réfrigérée en passant nos mains par la trappe de la vitre coulissante. Les mains sont donc en permanence dans l'espace thermorégulé à -20°C , c'est pourquoi les gants sont indispensables.

Nous tapissons les parois métalliques de la chambre réfrigérée avec de l'aluminium pour faciliter le nettoyage une fois le travail terminé, et nous y déposons nos outils :

- Pinceaux
- Pince à épiler

Nous les laissons refroidir quelques instants pour éviter qu'ils ne décongèlent les organes lorsque nous les manipuleront.

Une fois bien refroidis, il suffit de déposer quelques gouttes d'eau distillée sur un porte-objet puis d'y placer l'organe par-dessus. Ce dernier va se fixer au porte-objet après quelques instants passés sur le socle à porte-objets à -18°C.

Nous pouvons alors fixer le porte-objet sur une plaque mobile qui sera entraînée par une manivelle actionnée par le manipulateur à l'extérieur de l'appareil.

La plaque mobile décrit des mouvements allant du haut vers le bas, et chaque tour de manivelle rapproche l'organe de 10µm de la lame, produisant des coupes de tissus de cette même épaisseur.

Cette lame est équipée d'une protection et d'une lame anti-roll pour que la coupe reste plate. Elle est récupérée à l'aide d'un pinceau très fin pour la disposer sur une lame de verre. La fixation sur la lame de verre se fait en y appuyant son doigt du côté opposé à la coupe, ce qui la décongèle. Elle sera alors jointe à la lame, que nous déposons près du socle à porte-objet pour que la coupe recongèle.

Plusieurs coupes coronales sont réalisées pour chaque cerveau de souris, et chaque coupe doit être effectuée sur le même plan, à la même « profondeur » cérébrale. C'est un point capital afin de faire des coupes comparables des aires cérébrales que nous voulons étudier. De plus, ce plan doit traverser les aires cérébrales d'intérêt afin de pouvoir visualiser ces zones sur les images spectrales qui seront obtenues en analysant ces coupes. L'atlas du cerveau ALLEN BRAIN ATLAS permet de visualiser le cerveau de souris en coupe coronale notamment.

7.3.3. Dépôt de matrice

La coupe tissulaire jointe à la lame doit être recouverte par une matrice spécifique qui sera appliquée par une méthode de spray. C'est cette matrice qui sera ionisée par le laser dans un premier temps. C'est un élément crucial, pour lequel il faut gérer trois paramètres qui vont conditionner la réussite de l'analyse et seront déterminants pour la résolution :

- L'uniformité du dépôt,
- La taille des cristaux formés,
- La quantité déposée.

La première étape de vérification de l'uniformité du dépôt de matrice peut se faire à l'œil nu. Il faut regarder qu'il n'y ait pas de zones visuellement différentes, en particulier qu'il n'y ait pas de parties de l'échantillon qui paraissent plus humides que d'autres. Ensuite, une

deuxième vérification est effectuée au microscope, où l'on peut distinguer la forme, la taille et la répartition des cristaux sur la surface des tissus.

Il est donc important de répartir cette matrice de manière homogène sur l'échantillon. La matrice va co-cristalliser avec l'échantillon sous forme de nombreux petits cristaux, et lorsque le laser sera appliqué sur la lame, il ionisera les cristaux les uns après les autres selon une résolution spatiale déterminée. Plus cette résolution est forte, plus sera petite la distance qui sépare deux pixels et nous donnera donc plus d'information sur la coupe.

Afin de mesurer la quantité de matrice déposée, il suffit de peser l'échantillon avant et après le dépôt, puis de calculer la différence.

7.4. Reconstitution de l'image spectrale

Nous allons directement analyser les coupes d'organe sur la lame de verre que nous allons préalablement intégrer à une cassette.

L'appareil étant calibré pour reconnaître une plaque d'échantillon standard avec environ 254 points. Nous allons nous servir de ces points pour transmettre à l'appareil la position exacte de chaque coupe sur la lame de verre.

Pour se faire nous procédons de la façon suivante :

- 1) Nous caractérisons chaque coupe en l'entourant de 3 croix de blanco.
- 2) Nous superposons les lames de verres intégrées dans la cassette et la plaque d'échantillon standard.
- 3) Pour chaque croix, nous lui assignons une position correspondant à un emplacement sur la plaque d'échantillon standard.
- 4) L'appareil peut alors reconnaître la position des croix.
- 5) Nous pouvons lancer l'analyse.

Le MALDI fonctionne en émettant un faisceau laser pour chaque pixel que nous définissons dans le programme d'analyse. Un pixel correspond à un carré d'échantillon ayant pour côté la distance programmée entre 2 faisceaux laser contiguës qui vont interagir avec l'échantillon.

Le résultat est une image reconstituée à partir de tous les pixels analysés. Pour chaque pixel, l'appareil va enregistrer son spectre et le restituer ensuite sur une seule et même image. Cela va avoir exactement la même forme que notre coupe d'organe sur la lame de verre puisque ils se basent sur les coordonnées en x,y des pixels avant l'acquisition des spectres pour les repositionner.

Ces résultats seuls sont peu significatifs, car personne ne sait à quoi doit ressembler l'image spectrale de la coupe d'organe affectée. Il est donc nécessaire de faire une analyse comparative des résultats, par exemple entre un tissu sain et un tissu malade. Nous pourrions alors facilement détecter des différences entre les images spectrales selon les tissus. C'est d'une grande utilité pour suivre l'évolution de lésions tissulaires dans le temps, ce qui confère un grand nombre d'applications à cette technique d'analyse.

8. Analyse quantitative comparative de phospholipides sur des coupes encéphaliques murines

8.1. Analyse de coupes cérébrales murines témoin et test

8.1.1. Analyse comparative

Plusieurs coupes cérébrales murines, collectées sur des souris ayant été sacrifiées à des âges différents, ont été analysées en MALDI-TOF et ont permis de visualiser des images spectrales. Nous avons choisi de comparer les spectres de masse de certaines aires cérébrales, selon les différences de couleurs visibles sur ces images. En effet, lorsque pour une même aire du cerveau, les couleurs de l'image spectrale sont différentes pour les souris témoins et les souris alimentées avec un supplément en acide gras, cela signifie que la composition moléculaire est différente. Il faut alors comparer le spectre de masse des « pixels » qui nous intéressent, pour les deux types de souris. Pour cela, la méthodologie suivante peut être appliquée.

- 1) La première étape est de recenser tous les rapports m/z des molécules que nous étudions.
- 2) A l'aide d'un atlas du cerveau, comme le ALLEN BRAIN ATLAS, il est possible d'obtenir une cartographie des aires cérébrales sur des coupes de profondeurs différentes. En utilisant la cartographie correspondant à la profondeur des coupes coronales effectuées lors de la préparation de l'échantillon, une segmentation des aires cérébrales est alors possible sur informatique.
- 3) Cette segmentation correspond à une modélisation informatique des images spectrales. Grâce à un logiciel spécifique nommé SCiLS, il est possible de dessiner sur l'image spectrale des zones correspondant aux aires cérébrales, en se basant sur l'ALLEN BRAIN ATLAS. Le logiciel fera une moyenne des spectres de masse détectés pour chaque « pixel » composant la zone définie.

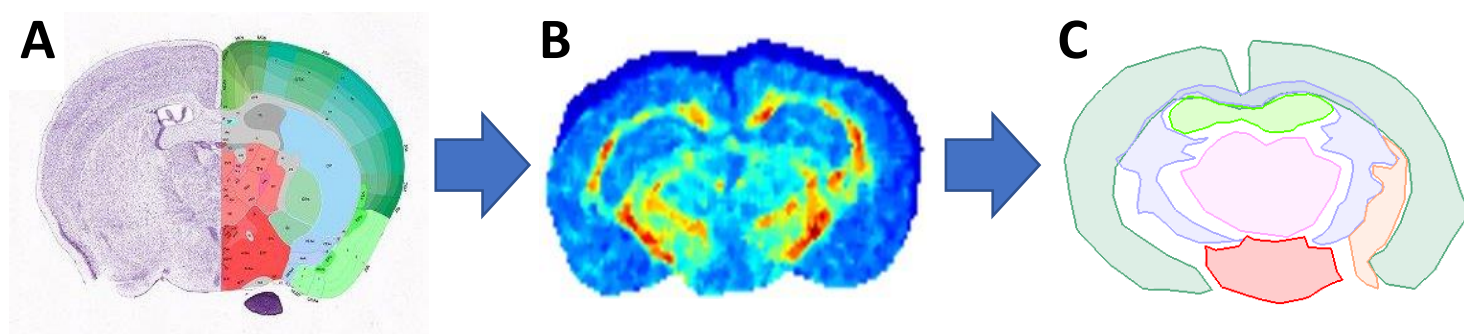


Figure 30 : (A) Coupe coronale encéphalique murine tirée du ALLEN BRAIN ATLAS et cartographie des aires cérébrales visibles. (B) Image spectrale de coupe coronale encéphalique murine. (C) Segmentation des aires cérébrales : réalisée sur l'image spectrale grâce au logiciel SCiLS, en prenant le ALLEN BRAIN ATLAS pour référence.

- 4) Sur les spectres de masse, il faut enregistrer les intensités relatives de chaque pic d'intérêt pour chaque segment cérébral, et ce pour les coupes de cerveau de souris témoins et de souris alimentées avec un supplément d'acide gras. Les intensités relatives de chaque pic représentent la quantité présente dans l'échantillon, et chaque pic correspond à une molécule.

- 5) Grâce aux valeurs d'intensité relatives, il est ensuite possible de créer un graphique de la forme : intensité relative = f(temps de vie des souris). Les résultats obtenus sur les souris tests et les souris témoins sont alors comparables. Il est possible de créer deux graphiques pour chaque molécule d'intérêt, avec un graphique pour les souris témoin et un graphique pour les souris test (Figure 31).

Sur la figure 31, une élévation des phosphatidylcholines et phosphatidylsérines est clairement identifiable entre T0 et T16 pour les souris test, et un retour au niveau des souris témoin se produit dès T18. L'élévation de ces deux lipides à T16 peut être le reflet de l'impact du régime enrichi en acides gras. Le retour au niveau des souris témoins à T18 montre la réversibilité du processus.

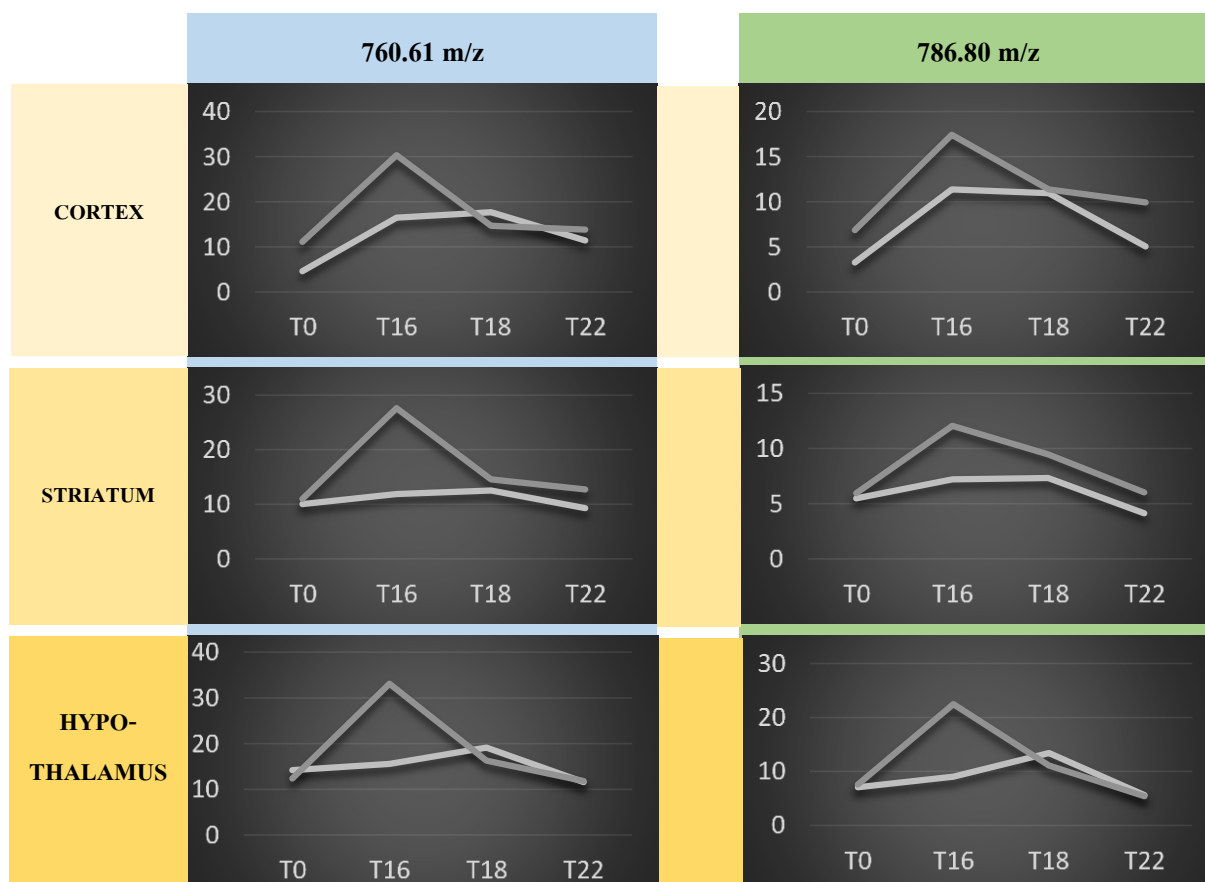


Figure 31 : Représentation graphique de l'intensité relative en fonction du temps des pics ayant un ratio m/z de 760.61 (phosphatidylcholine 34:1) et de 786.80 (phosphatidylcholine 36:2). La courbe correspondant aux souris témoins est représentée en clair et la courbe des souris alimentées avec un supplément en acides gras est foncée. L'analyse a été menée sur trois aires cérébrales : cortex, striatum et hypothalamus.

Le faible nombre de souris (quatre groupes de six souris témoins et quatre groupes de six souris test) ne permet pas de valider ces résultats. L'étude devrait être menée sur un nombre plus conséquent de rongeurs.

Néanmoins, l'hypothèse n'est pas invalidée et si les résultats sont exacts, la méthode développée permettrait de visualiser les modifications intracérébrales qui peuvent survenir au cours du temps.

9. Application de l'imagerie moléculaire à la maladie de Parkinson

Comme nous l'avons déjà évoqué plus tôt dans ce document, l'imagerie moléculaire par MALDI-TOF permet l'acquisition d'images spectrales. Lorsque cette acquisition est effectuée à différents stades évolutifs de la maladie, cela permet de réaliser une analyse comparative de chaque zone étudiée, ce qui renseigne sur les modifications moléculaires qui se sont produites. Cette méthode a été appliquée dans l'étude du Dr Boutayna RHOURRI-FRIH et Gianluca SIGHINOLFI [141], en se focalisant sur l'étude qualitative et quantitative des phospholipides chez des souris nourries par un régime enrichi en acides gras. Or, certaines données prouvent l'existence d'une interaction entre les phospholipides membranaires avec l' α -synucléine lors de l'exocytose des vésicules de dopamine [20,23,24]. Il existe également des données *in-vitro* démontrant que l'agrégation de l' α -synucléine pourrait être influencée par la composition de son environnement en lipides et protéines [142].

En utilisant la technologie de l'imagerie moléculaire par MALDI-TOF, une analyse comparative de la quantité et de la nature des phospholipides présents aux différents stades de la maladie de Parkinson pourrait être envisagée. Cela pourrait ainsi permettre de mieux comprendre leur lien avec l' α -synucléine.

Il est donc possible d'appliquer cette technique à la recherche concernant la maladie de Parkinson, en se portant sur plusieurs enjeux importants : l'identification de nouveaux biomarqueurs pour améliorer le diagnostic (1), optimiser les traitements afin de faire gagner aux malades des années de vie de bonne qualité (2) et dans l'idéal découvrir son origine étiologique (3).

- 1) Le caractère évolutif de la maladie de Parkinson entraîne des modifications moléculaires en fonction du temps. Or les images spectrales obtenues par l'analyse en MALDI-TOF permettent de visualiser la répartition moléculaire au sein des organes étudiés. L'examen comparatif d'images spectrales d'un organe, réalisées à des temporalités différentes, peut donc mettre en évidence, sur le plan qualitatif et quantitatif, ces modifications moléculaires qui s'effectuent dans le temps. Cela mettrait en avant des molécules potentiellement candidates en tant que biomarqueurs de la maladie.

- 2) L'application du suivi temporel des modifications moléculaires peut aussi être appliqué aux thérapies de la maladie de Parkinson déjà existantes. Par exemple, la Stimulation Cérébrale Profonde est une technique apportant un bénéfice thérapeutique majeur mais également des effets secondaires parfois très handicapant. Les analyses par MALDI-TOF pourraient faire en sorte d'optimiser cette technique afin de réduire l'intensité de ces effets indésirables.
- 3) Le fait de comprendre la raison pour laquelle l' α -synucléine adopte une conformation tridimensionnelle favorisant son agrégation pourrait donner des indices sur l'étiologie de la maladie et permettre d'élucider ce mystère vieux de plus de 200 ans.

9.1. MALDI-TOF et biomarqueurs de la maladie de Parkinson

9.1.1. Etat actuel des biomarqueurs existants pour la maladie de Parkinson

9.1.1.1. Définitions des biomarqueurs

L'OMS définit les biomarqueurs comme étant :

« Toute mesure reflétant une interaction entre un système biologique et un danger potentiel, qui peut être chimique, physique ou biologique. La réponse mesurée peut être fonctionnelle et physiologique, biochimique au niveau cellulaire ou une interaction moléculaire »

Le Programme International sur la Sécurité Chimique propose une définition similaire :

« Toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps ou dans ses produits et pouvant influencer ou prédire l'incidence des conséquences ou de la maladie » [143].

Bien que ces deux définitions divergent, on retrouve la notion de mesure. Ces biomarqueurs doivent donc pouvoir être quantifiés. Cette mesure doit s'effectuer au regard d'une analyse biologique. Mais bien que ce ne soit mentionné dans aucune de ces deux définitions, il est évident que la méthode permettant cette mesure ne doit pas porter atteinte à l'organisme biologique étudié. La cible de cette analyse doit également être spécifique de la maladie, pour permettre de déboucher sur un diagnostic unique.

De plus, les biomarqueurs sont d'autant plus intéressants lorsqu'ils permettent de détecter une maladie le plus tôt possible, c'est-à-dire peu de temps après son apparition, ou mieux encore, avant même qu'elle ne s'exprime.

Un biomarqueur est donc un indicateur objectif reflétant un changement biologique spécifique à une maladie, et évoluant de manière proportionnelle avec l'avancement de cette maladie.

Concernant la maladie de Parkinson, de nombreux biomarqueurs ont été étudiés et ont montrés une bonne spécificité, mais aucun ne rassemble tous les critères que nous venons d'énumérer.

Certaines études se sont donc penchées sur la recherche de biomarqueurs, avec l'idée de trouver un biomarqueur optimal pour la maladie de Parkinson. Cela signifie qu'il concorderait avec les mécanismes sous-jacents de la maladie de Parkinson, serait détectable aux stades précoces de la maladie et permettrait d'effectuer un diagnostic différentiel avec les troubles similaires. Le test de mesure de ce biomarqueur devrait également être peu coûteux, non-invasif et reproductible [84].

9.1.1.2. Vers un biomarqueur idéal ?

Il a récemment été mis en évidence une méthode des moins invasive, puisqu'il s'agit d'étudier les composants volatils issus du sébum des patients, en capturant les odeurs, séparant les composés par chromatographie gazeuse et en les analysant par spectrométrie de masse. Deux études ont démontré l'intérêt de cette approche, bien qu'elle possède une sensibilité et une spécificité limitée [85,144].

9.1.1.3. L' α -synucléine

De façon plus pragmatique, l' α -synucléine semble être un candidat inévitable du fait de son implication génétique et physiopathologique dans la maladie [39,84]. De plus, il a été montré qu'une augmentation de l'expression de cette protéine peut induire son agrégation [33,84]. Or elle est également sécrétée dans le milieu extracellulaire sous forme monomérique, mais aucune différence significative des taux sériques n'a été mise en évidence entre les patients témoins et les malades. En revanche, plusieurs études ont montré une élévation significative

du taux d'oligomères dans le liquide cébrospinal, faisant de ce composé la forme la plus prédictive de la maladie de Parkinson au sein des différents isoformes d' α -synucléine, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 89.3% et 90.3% [84]. La détection de cet oligomère dans la salive semble également être un biomarqueur potentiel, bien qu'une méta-analyse des études à ce sujet le décrive comme incertain. En effet, ce biomarqueur est significativement augmenté dans 50% des études, mais ne l'est pas dans les 50% restantes [145].

9.1.1.4. L' α -synucléine phosphorylée

Une autre forme d' α -synucléine semble également pouvoir servir de biomarqueur : sa forme phosphorylée. Cette forme se dépose dans les cellules de Schwann et sur les axones, permettant de la mettre en évidence par immunochimie après avoir effectué une biopsie du nerf sural. L'inconvénient principal de cette méthode est son caractère invasif [146].

9.1.1.5. Apport du MALDI-TOF à la recherche de nouveaux biomarqueurs

L'apport du MALDI-TOF pourrait s'avérer prometteuse. La singularité de cette méthode réside dans le fait de pouvoir réaliser des analyses sur des coupes de tissus frais congelés, ce qui constitue un modèle très proche de l'état *in-vivo*. L'étude de ces coupes implique, de par leur nature, de les prélever sur des individus décédés. Mais ceci n'est pas totalement vrai. En effet, il est possible d'analyser en MALDI-TOF des échantillons recueillis par biopsie. Des analyses sur des biopsies tissulaires cérébrales ont déjà été documentées dans plusieurs articles [147,148]. Bien que ce genre de prélèvements soient dangereux de par leur caractère invasif, le bénéfice que leurs examens pourraient apporter à la recherche en termes de suivi de l'évolution de la maladie devrait être mis en perspective par rapport aux risques encourus.

L'analyse en MALDI-TOF de biopsies cérébrales de patients atteints par la maladie de Parkinson nous donnerait des images spectrales, nous renseignant sur le profil moléculaire de chaque biopsie prélevée à un instant T0. Cette même méthode appliquée sur des biopsies prélevées à un instant T1 permettrait d'effectuer des analyses comparatives afin d'examiner les modifications qui se sont produites entre T0 et T1.

Ces modifications, mises en évidence par analyses comparatives, peuvent démontrer des anomalies de quantité ou de localisation de certaines molécules. Une étude a déjà mis en évidence ce genre de modification en appliquant la spectrométrie de masse par MALDI-TOF à la recherche sur le cancer afin d'identifier des biomarqueurs. Ils ont pu découvrir plusieurs

peptides qui ne sont pas retrouvés dans le profil moléculaire des échantillons témoins, alors qu'ils sont présents en grande quantités dans le profil moléculaire des échantillons de tumeur. Ces peptides permettent de distinguer des cancers de la prostate, de la vessie, du sein et de la thyroïde, et peuvent ainsi être considérés comme biomarqueurs spécifiques [149].

Déterminer les profils moléculaires des aires cérébrales touchées par la maladie de Parkinson, afin de les comparer avec les profils moléculaires de ces mêmes aires cérébrales chez un patient sain témoin, pourrait soulever la présence de molécules comme des peptides, des lipides, ou même encore des molécules physiologiquement présentes ayant subies des altérations de types oxydations ou phosphorylation.

9.2. L'imagerie moléculaire appliqué à la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)

9.2.1. Les limites de la SCP

Plusieurs structures cérébrales peuvent être visées lors d'un traitement par SCP, notamment le thalamus, le noyau sous-thalamique (NST), le globus pallidus interne (GPi) et le noyau pédonculopontin (NPP), visibles sur la figure 32. Le choix de la structure ciblée se fait selon l'expression symptomatique individuelle de chaque patient [120-126].

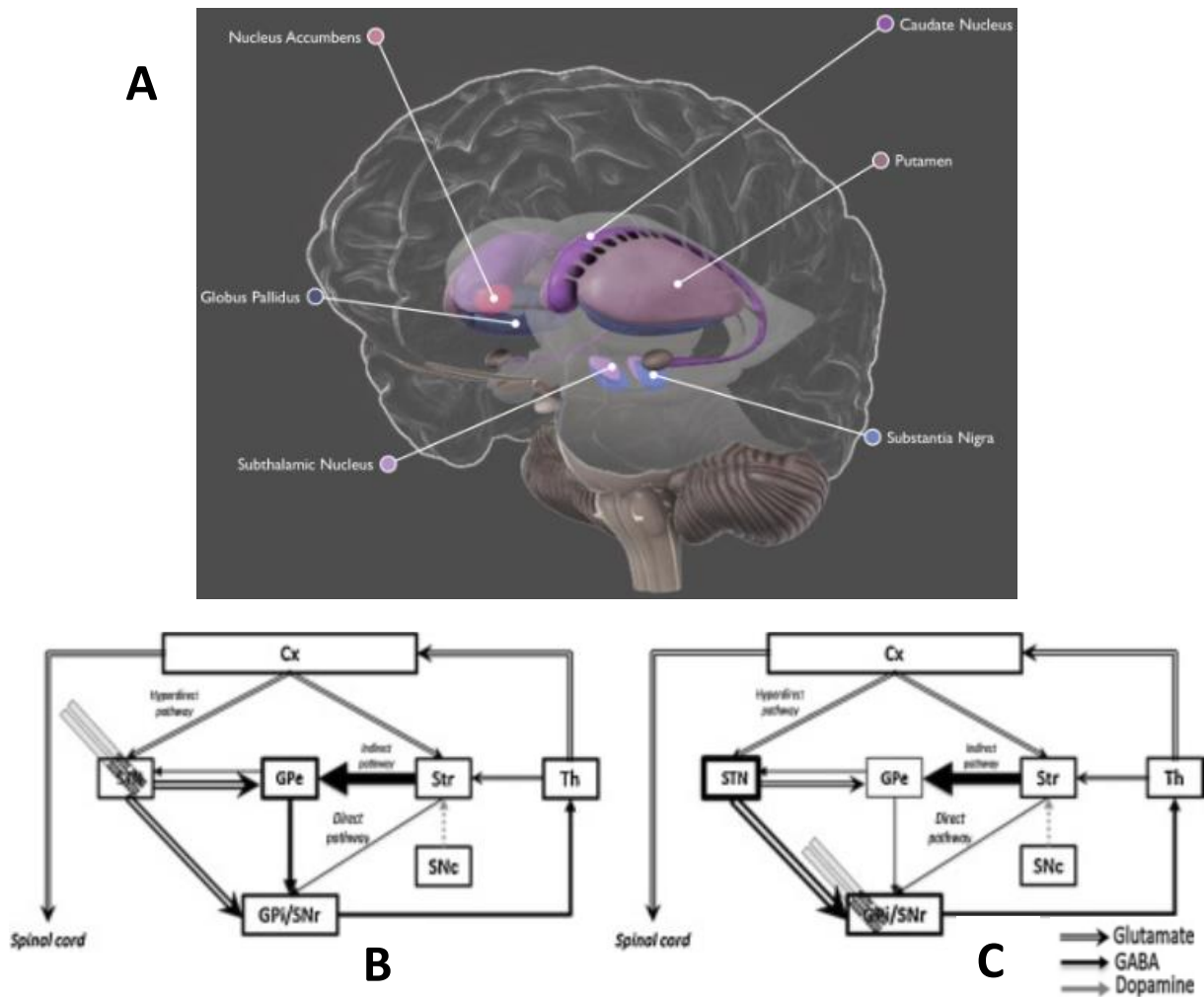


Figure 32 : (A) Représentation tridimensionnelle des noyaux gris centraux.

(B) Fonctionnement de la boucle cortico-striato-pallido-thalamo-corticale lors de l'application de la SCP sur le NST et (C) sur le GPi [75].

Bien que largement utilisée depuis son instauration en pratique clinique, le mécanisme d'action de la SCP n'a pas été élucidé [125]. En revanche, le bénéfice thérapeutique apporté par cette stratégie a été prouvé et des facteurs de pronostic évaluant son efficacité à priori ont été identifiés. Elle permet de diminuer les symptômes de la maladie et de réduire les doses de L-Dopa administrées, reportant ainsi l'effet de tolérance induite par ce traitement [128].

Le taux de satisfaction des patients traités par SCP est élevé : 95% la recommande et 75% ont ressenti que les symptômes de la maladie étaient contrôlés [150]. Pourtant, plusieurs effets indésirables sont souvent rapportés, notamment des effets induits par la neurostimulation [85,86]. Ils se traduisent par des effets diminuant la qualité de vie du patient pour ses dernières années de vie, tels qu'une détérioration du langage et de la déglutition, des dyskinésies douloureuses et un comportement psycho-social perturbé [122].

Bien que cette neurostimulation vise des aires cérébrales précises, les connexions qu'elles établissent avec d'autres aires cérébrales permettent la diffusion de l'influx électrique à des zones adjacentes de celles ciblées [120].

L'opération de mise en place du traitement par SCP se déroule en deux grandes étapes : d'abord l'implantation des électrodes de stimulation, puis la pose des boîtiers de stimulation. C'est la première étape qui va conditionner la réussite de l'instauration de ce traitement.

Le positionnement stéréotaxique des électrodes est pourtant bien étudié. Il est déterminé informatiquement par un programme qui prend en compte les variabilités inter-individuelles de chaque patient. L'emplacement et l'angle stéréotaxique sont déterminés selon l'IRM cérébrale réalisé le jour même de la pose des électrodes, et selon les points d'entrée qui seront empruntés lors cette opération.

Pendant l'opération, lors de laquelle le patient est éveillé et placé en position assise, la réponse clinique sera testée par stimulation haute fréquence à 130 Hertz. Ensuite, l'intensité des impulsions est augmentée de 0 à 5 milliampères afin de mesurer l'efficacité attendue par la neurostimulation ainsi que les effets indésirables qui seront engendrés. Les effets thérapeutiques et indésirables sont instantanément visibles, de par l'état éveillé du patient. En principe, les paramètres sont adaptés selon les réponses observées à cet instant, et les électrodes sont implantés à une profondeur et sur une trajectoire permettant de maximiser les effets thérapeutiques tout en minimisant les effets indésirables. [151].

La réaction du patient à ce nouvel influx électrique parcourant son cerveau est donc identifiable seulement durant la période opératoire. Une fois l'opération terminée, le cerveau déploiera inévitablement des réactions adaptatives sur le long terme à cette stimulation d'origine exogène. Des effets indésirables peuvent alors apparaître à court, moyen ou long terme. Certains peuvent être handicapants dans la vie de tous les jours, tels que des difficultés à s'habiller ou à préparer des repas [108].

Pourtant, durant la période peropératoire, une vérification du positionnement des électrodes est réalisée. Les méthodes les plus fréquemment utilisées sont la fluoroscopie 2D et l'IRM. Mais il est parfois difficile d'identifier une trajectoire aberrante sur les images obtenues (figure 33) [151].

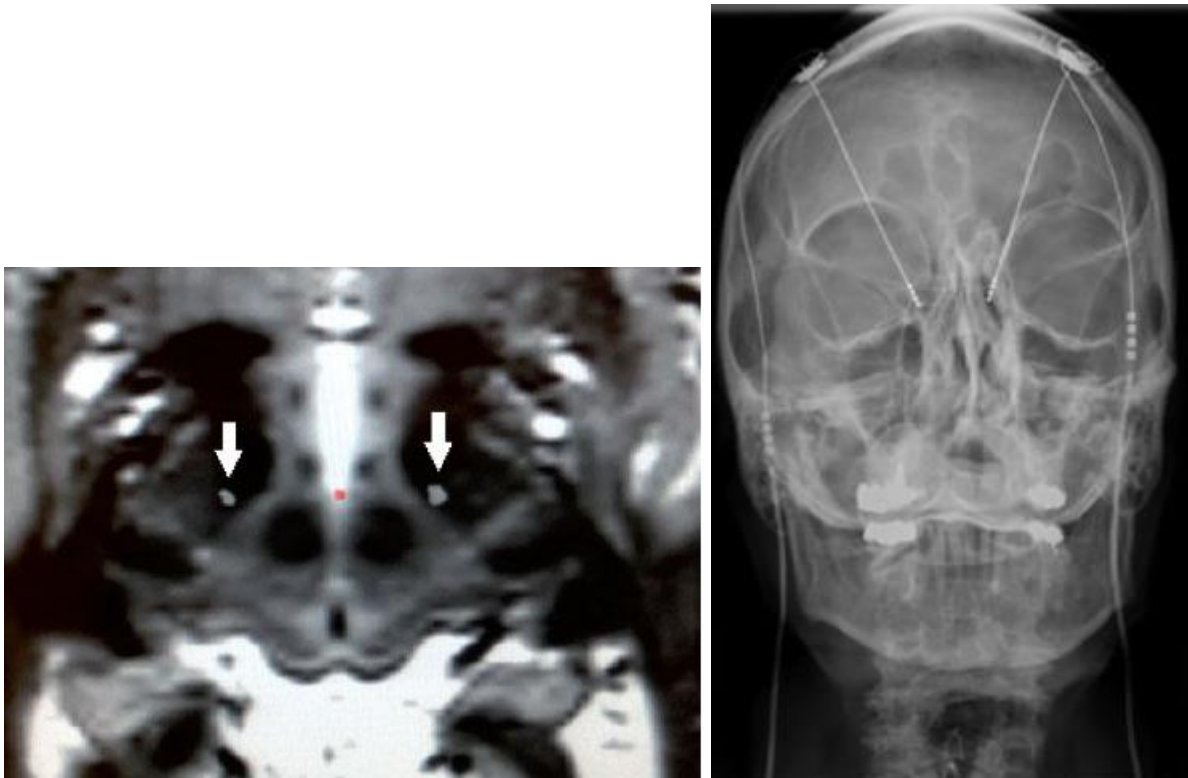


Figure 33 : (A) Fusion des images acquises durant l'opération et des images montrant les trajectoires préopératoires afin de vérifier le bon emplacement stéréotaxique des électrodes. (B) Radiographie du système complet de Stimulation Cérébrale Profonde après implantation des boîtiers de stimulations [151].

9.2.2. Apport de l'imagerie moléculaire pour l'optimisation de la SCP

Les analyses réalisées par MALDI-TOF permettent de réaliser des études comparatives qui pourraient être appliquées au suivi post-opératoire des patients chez lesquels une SCP est instaurée. Une étude comparative par imagerie moléculaire permettrait de visualiser les modifications apportées par la mise en place de ce traitement.

Pour réaliser cette étude comparative, il faut établir dans un premier temps le profil moléculaire des aires cérébrales visées par une SCP chez un patient atteint de la maladie de Parkinson avant et après la mise en place de la SCP. Les aires généralement ciblées sont le NST, le GP et le NPP. Il serait alors possible d'identifier des changements sur les profils enregistrés avant et après neurostimulation, ce qui renseignerait sur son impact au niveau moléculaire.

Dans un second temps, il faut appliquer la même méthode pour les aires cérébrales adjacentes au NST, GP et NPP. Comparer le profil moléculaire de ces trois noyaux à ceux de leurs aires adjacentes permettrait de connaître l'étendu du volume cérébral impacté par la SCP.

Une comparaison avec le profil moléculaire d'un patient sain donnerait des informations quant à la nature de ces modifications, et permettrait de savoir si la SCP entraîne un rapprochement par rapport au profil d'un patient sain.

CONCLUSION

Depuis sa description en 1817 par James Parkinson, la maladie qui porte aujourd'hui son nom a été largement étudiée, si bien qu'à ce jour, plus de 60 000 articles scientifiques ont été rédigés sur le sujet. Pourtant, l'origine étiologique de cette affection n'a toujours pas été identifiée.

Nous savons que c'est une pathologie neurodégénérative caractérisée par la surexpression d'une protéine appelée α -synucléine, adoptant une mauvaise conformation tridimensionnelle. Cela entraîne son agrégation sous la forme de corps de Lewy, dont la présence est associée à la mort des neurones dopaminergiques. Ces neurones sont en grande partie retrouvés dans les noyaux gris centraux, localisés dans le télencéphale, le diencephale et le mésencéphale, et participent à la régulation des mouvements volontaires élaborés par le cortex moteur. La mort de ces neurones perturbe les fonctions physiologiques des noyaux gris centraux, ce qui est responsable de la symptomatologie particulièrement handicapante de la maladie. Les symptômes cardinaux de la maladie sont au nombre de trois, ce qui leur a valu le nom de « triade symptomatique ». De nombreux autres signes viennent s'ajouter à cette triade, diminuant de plus en plus l'autonomie des patients parallèlement à l'évolution de la pathologie.

L'incidence et la prévalence sont en constante augmentation, ce qui explique que la maladie de Parkinson soit devenue un enjeu important en matière de santé publique. L'âge, la génétique et l'exposition environnementale sont des facteurs de risque avérés, bien que sa forme idiopathique soit la plus représentée dans la population actuelle.

Le diagnostic de la maladie est effectué selon l'observation des symptômes caractéristiques, bien qu'ils soient partagés avec d'autres affections comportant des troubles de la motricité dans le tableau clinique. La présence des agrégats d' α -synucléine renseigne sur l'appartenance de la pathologie aux α -synucléinopathies, mais ce n'est pas spécifique de la maladie de Parkinson. Le seul diagnostic de certitude ne peut être effectué qu'après le décès du patient. Afin de pouvoir administrer le traitement adéquat aux patients présentant des troubles moteurs, l'identification de biomarqueurs permettant le diagnostic différentiel a un intérêt crucial.

Les traitements existants sont uniquement centrés sur la réduction des symptômes moteurs et non-moteurs. Ils permettent d'améliorer la qualité de vie des patients de manière très efficace

lors des premières années qui suivent leur instauration. Mais des effets de tolérance à long terme entraînent des effets indésirables qui réduisent le bénéfice thérapeutique apporté.

L'évolution technologique des appareils utilisés par la recherche permettent le développement de méthodes d'analyses innovantes, ouvrant la voie à de multiples applications qui, dans le contexte que nous venons d'évoquer à propos de la maladie de Parkinson, méritent d'être explorées.

Dans ce document, nous avons abordé les apports potentiels de l'imagerie moléculaire, technique d'imagerie basée sur la spectrométrie de masse avec une source d'ionisation au laser assistée par matrice, à l'optimisation thérapeutique de la maladie de Parkinson. Le MALDI est une technique d'ionisation nécessitant la présence d'une matrice, que l'on va faire cristalliser en présence d'un échantillon. Les échantillons analysés peuvent être issus de différents prélèvements, ce qui rend cette technique très adaptable, avantage supplémentaire au fait que les analyses réalisées soient précises et rapides. Un rayon laser est appliqué successivement sur tous les points de l'échantillon, et un spectre de masse est enregistré pour chaque point jusqu'à ce que le laser ait été appliqué sur toute la surface de l'échantillon. Les points seront ensuite représentés sur une image, et une couleur sera attribuée à chaque point en fonction du spectre de masse qui lui est associé. Cela constitue ce que l'on appelle une image spectrale.

Nous avons envisagé deux contributions essentielles de l'application de l'imagerie moléculaire à la maladie de Parkinson : l'identification de biomarqueurs pouvant améliorer la certitude de son diagnostic, ainsi que l'optimisation d'un traitement en particulier : La Stimulation Cérébrale Profonde.

Bien que nous ne connaissions pas encore tous les mécanismes sous-jacents liés au fonctionnement de la SCP, elle représente le traitement chirurgical de référence pour les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Elle consiste en l'implantation d'électrodes directement dans le cerveau des patients, qui sont reliées à un stimulateur délivrant des impulsions à haute fréquence de l'ordre de 130 Hertz. Les aires cérébrales ciblées appartiennent aux noyaux gris centraux, et sont généralement le Noyau Sous-Thalamique, le Globus Pallidus interne ou le Noyau Pédonculo-Pontin. Les paramètres d'emplacement

stéréotaxiques des électrodes ainsi que l'intensité de la stimulation sont finement adaptés en fonction de la réponse de chaque patient au traitement. Pourtant, les aires cérébrales adjacentes aux zones ciblées sont également touchées par l'électrostimulation. Ceci est dû à la diffusion du signal électrique via les connexions axonales parcourant l'encéphale. La technique d'imagerie moléculaire pourrait être appliquée au suivi post-opératoire des patients chez lesquels une SCP est instaurée. Le principe serait d'enregistrer les images spectrales des zones visées par la SCP ainsi que de leurs zones adjacentes, chez des patients parkinsoniens non-traités par SCP et chez des patients parkinsoniens traités par SCP. Une étude comparative des images spectrales collectées pourrait être effectuée afin de visualiser les modifications apportées par la mise en place de ce traitement.

En ce qui concerne la mise en évidence de biomarqueurs, la méthode à appliquer consiste à déterminer le profil moléculaire des aires cérébrales touchées par la pathologie sur des individus affectés et des individus sains, afin de pouvoir effectuer une analyse comparative de ces profils. Si des modifications moléculaires sont mises en évidence, sur le plan qualitatif et/ou quantitatif, les analyses par imagerie moléculaire permettront de déterminer la nature exacte de ces modifications, grâce à la sensibilité de la spectrométrie de masse et sa haute résolution.

Dans l'idéal, cela pourrait également révéler la présence de biomarqueurs qui seraient impliqués dans l'adoption de cette mauvaise conformation tridimensionnelle de l' α -synucléine. Le mystère des mécanismes concourant à cette conformation pathologique, comparable à celle des prions, pourraient enfin être percé, ce qui aurait un retentissement de grande ampleur sur le monde médical. Mais pour y parvenir, le travail de recherche à réaliser est très certainement encore immense.

REFERENCES

- [1] James Parkinson, Member of the Royal College of Surgeons. An Essay on the Shaking Palsy
- [2] I. Benatru, C. Fayard. Place de la L-dopa dans la maladie de Parkinson en 2011. *La Lettre du Neurologue*, Vol. 15 n°2, février 2011.
- [3] Hornykiewicz O, Hitzenberger G, Zellner H. Experimental-pharmacological and clinical studies on a new spasmolytic "Spadon". *Wien Klin Wochenschr* 1963; 75: 189–92
- [4] Cotzias GC, Pappavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism-chronic treatment with L-DOPA. *The New England Journal of Medicine*; 1969; 280: 337–45.
- [5] Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, Trojanowski JQ, Jakes R, et al. (1997). α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388: 839–840 10.1038/42166
- [6] Ulusoy A., and Di Monte D. A. (2013) α -synuclein elevation in human neurodegenerative diseases: Experimental, pathogenetic, and therapeutic implications. *Mol. Neurobiol.* 47, 484–494
- [7] Spillantini M. G., and Goedert M. (2000) The α -Synucleinopathies: Parkinson's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Multiple System Atrophy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 920, 16–27
- [8] Pariary, R., Bhattacharyya, D., Bhunia, A. Mitochondrial-membrane association of α -synuclein: Pros and cons in consequence of Parkinson's disease pathophysiology. *Gene Reports*, Volume 16, September 2019, Article number 100423
- [9] MG Spillantini, ML Schmidt, VM Lee, JQ Trojanowski, R Jakes, M Goedert. α -synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 388 (1997), pp. 839–840
- [10] Ranit Pariary, Dipita Bhattacharyya, Anirban Bhunia. Mitochondrial-membrane association of α -synuclein: Pros and cons in consequence of Parkinson's disease pathophysiology. *Gene Reports*, Volume 16, September 2019, 100423
- [11] Francois-Xavier Theillet, Andres Binolfi, Beata Bekei, Andrea Martorana, Honor May Rose, Marchel Stuiver, Silvia Verzini, Dorothea Lorenz, Marleen van Rossum, Daniella Goldfarb & Philipp Selenko. Structural disorder of monomeric α -synuclein persists in mammalian cells. *Nature* volume 530, pages 45–50 (04 February 2016)
- [12] Moosa, M.M., Ferreon, J.C., Ferreon, A.C.M. Single-molecule FRET detection of early-stage conformations in α -synuclein aggregation. *Methods in Molecular Biology* 1948, pp. 221–233. 2019
- [13] D. Bhattacharyya, R. Kumar, S. Mehra, A. Ghosh, S.K. Maji, A. Bhunia. Multitude NMR studies of α -synuclein familial mutants: probing their differential aggregation propensities. *Chem Commun (Camb)*, 54 (29) (2018), pp. 3605–3608
- [14] Eichmann C, Campioni S ; Preparation and Characterization of Stable α -Synuclein Lipoprotein Particles ; *J Biol Chem.* 2016 Apr 15; 291(16):8516–27
- [15] Abeliovich A, Schmitz Y, Fariñas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, Shinsky N, Verdugo JM, Armanini M, Ryan A, Hynes M, Phillips H, Sulzer D, Rosenthal A. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron*. 2000 Jan; 25(1):239–52

- [16] Nemani VM, Lu W, Berge V, Nakamura K, Onoa B, Lee MK, Chaudhry FA, Nicoll RA, Edwards RH. Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle recluster after endocytosis. *Neuron*. 2010 Jan 14; 65(1):66-79
- [17] Burre, J.; Sharma, M.; Tsetsenis, T.; Buchman, V.; Etherton, M.R.; Suedhof, T.C. A-synuclein promotes snare-complex assembly in vivo and in vitro. *Science* 2010, 329, 1663-1667.
- [18] Lee, H.J.; Kang, S.J.; Lee, K.; Im, H. Human α -synuclein modulates vesicle trafficking through its interaction with prenylated rab acceptor protein 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011, 412, 526-531.
- [19] Nemani, V.M.; Lu, W.; Berge, V.; Nakamura, K.; Onoa, B.; Lee, M.K.; Chaudhry, F.A.; Nicoll, R.A.; Edwards, R.H. Increased expression of α -synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle recluster after endocytosis. *Neuron* 2010, 65, 66-79.
- [20] Meraj Ramezani, Marcus M. Wilkes, Tapojyoti Das, David Holowka, David Eliezer & Barbara Baird. Regulation of exocytosis and mitochondrial relocalization by Alpha-synuclein in a mammalian cell model. *Npj Parkinson's Disease*, volume 5, Article number: 12 (2019)
- [21] Soper JH, Roy S, Stieber A, Lee E, Wilson RB, Trojanowski JQ, Burd CG, Lee VM. Alpha-synuclein-induced aggregation of cytoplasmic vesicles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell*. 2008 Mar; 19(3):1093-103.
- [22] Diao J, Burré J, Vivona S, Cipriano DJ, Sharma M, Kyoung M, Südhof TC, Brunger AT. Native α -synuclein induces clustering of synaptic-vesicle mimics via binding to phospholipids and synaptobrevin-2/VAMP2. *Elife*. 2013 Apr 30; 2: e00592.
- [23] Davidson WS, Jonas A, Clayton DF, George JM. Stabilization of alpha-synuclein secondary structure upon binding to synthetic membranes. *J Biol Chem*. 1998 Apr 17; 273(16):9443-9.
- [24] Jo E, McLaurin J, Yip CM, St George-Hyslop P, Fraser PE. Alpha-Synuclein membrane interactions and lipid specificity. *J Biol Chem*. 2000 Nov 3; 275(44):34328-34.
- [25] A.W. Schmid, B. Fauvet, M. Moniatte, H.A. Lashuel. A-Synuclein post-translational modifications as potential biomarkers for Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mol. Cell. Proteomics.*, 12 (2013), pp. 3543-3558.
- [26] Ni, X., McGlinchey, R.P., Jiang, J., Lee, J.C. Structural Insights into α -Synuclein Fibril Polymorphism: Effects of Parkinson's Disease-Related C-Terminal Truncations. *Journal of Molecular Biology*, 431(19), pp. 3913-3919, 2019.
- [27] El-Agnaf OM, Salem SA, Paleologou KE, Cooper LJ, Fullwood NJ, Gibson MJ, et al. Alpha-synuclein implicated in Parkinson's disease is present in extracellular biological fluids, including human plasma. *Faseb J* 2003; 17: 1945-7
- [28] Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurology* 2010; 9: 1128-38
- [29] Angot E, Brundin P. Dissecting the potential molecular mechanisms underlying α -synuclein cell-to-cell transfer in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 (suppl 3) (2009), pp. S143-S147
- [30] B Frost, MI Diamond. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*, 11 (2010), pp. 155-159

- [31] CW Olanow, SB Prusiner. Is Parkinson's disease a prion disorder? *Proc Natl Acad Sci USA*, 106 (2009), pp. 12571-12572
- [32] M.-L. Arotçarena, B. Dehay. Les synucléinopathies sont-elles des maladies à prions? *Pratique neurologique – FMC*, (avril 2018), Volume 9, n° 2 pages 145-151.
- [33] Surabhi Mehra, Shruti Sahay, Samir K.Maji. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis. *Proteins and Proteomics*, Volume 1867, Issue 10, October 2019, Pages 890-908.
- [34] Bousset L, Pieri L, Ruiz-Arlandis G, Gath J, Jensen PH, et al. (2013). Structural and functional characterization of two alpha-synuclein strains. *Nature Communications* 4: 2575 10.1038/ncomms3575
- [35] Gath J., Bousset L., Habenstein B., Melki R., Böckmann A., and Meier B. H. (2014) Unlike Twins: An NMR Comparison of Two α -synuclein Polymorphs Featuring Different Toxicity. *PloS One* 9, e90659.
- [36] Ferchichi S, Giraud M, Smaghe A. La démence à corps de Lewy. *La Revue de Gériatrie*. 2000; 25: 493-498
- [37] Sako, W, Murakami, N, Izumi, Y, & Kaji, R. The difference in putamen volume between MSA and PD: Evidence from a meta-analysis. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2014, 20(8), 873-877.
- [38] Conway, K.A.; Harper, J.D.; Lansbury, P.T. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant α -synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nat. Med.* 1998, 4, 1318-1320.
- [39] Simon-Sanchez J., Schulte C., Bras J. M., et al. (2009) Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat. Genet.* 41, 1308-1312.
- [40] E.K. Tan, V.R. Chandran, S. Fook-Chong, H. Shen, K. Yew, M.L. Teoh, Y. Yuen, Y. Zhao. Alpha-synuclein mRNA expression in sporadic Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 20 (5) (2005), pp. 620-623
- [41] Hashimoto, M.; Hsu, L.J.; Xia, Y.; Takeda, A.; Sisk, A.; Sundsmo, M.; Masliah, E. Oxidative stress induces amyloid-like aggregate formation of nACP/ α -synuclein in vitro. *Neuroreport* 1999, 10, 717-721.
- [42] Perrin, R.J.; Woods, W.S.; Clayton, D.F.; George, J.M. Exposure to long chain polyunsaturated fatty acids triggers rapid multimerization of synucleins. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 41958-41962.
- [43] Sharon, R.; Bar-Joseph, I.; Frosch, M.P.; Walsh, D.M.; Hamilton, J.A.; Selkoe, D.J. The formation of highly soluble oligomers of α -synuclein is regulated by fatty acids and enhanced in Parkinson's disease. *Neuron* 2003, 37, 583-595.
- [44] Jo, E.; McLaurin, J.; Yip, C.M.; St. George-Hyslop, P.; Fraser, P.E. α -Synuclein membrane interactions and lipid specificity. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 34328-34334
- [45] Lashuel, H.A.; Hartley, D.; Petre, B.M.; Walz, T.; Lansbury, P.T. Neurodegenerative disease: Amyloid pores from pathogenic mutations. *Nature* 2002, 418, 291.
- [46] Fink, A.L. The aggregation and fibrillation of α -synuclein. *Acc. Chem. Res.* 2006, 39, 628-634.

- [47] Volles, M.J.; Lansbury, P.T., Jr. Vesicle permeabilization by protofibrillar α -synuclein is sensitive to Parkinson's disease-linked mutations and occurs by a pore-like mechanism. *Biochemistry*. 2002, 41, 4595–4602.
- [48] Robert Powers, Shulei Lei, Annadurai Anandhan, Darrell D. Marshall, Bradley Worley, Ronald L. Cerny, Eric D. Dodds, Yuting Huang, Mihalis I. Panayiotidis, Aglaia Pappa and Rodrigo Franco. Metabolic Investigations of the Molecular Mechanisms Associated with Parkinson's Disease. *Metabolites* 2017, 7(2), 22
- [49] Tanner, C.M. The role of environmental toxins in the etiology of Parkinson's disease. *Trends NeuroSci*. 1989, 12, 49–54.
- [50] Song, C.; Kanthasamy, A.; Jin, H.; Anantharam, V.; Kanthasamy, A.G. Paraquat induces epigenetic changes by promoting histone acetylation in cell culture models of dopaminergic degeneration. *Neurotoxicology* 2011, 32, 586–595.
- [51] Bartlett, R.M.; Holden, J.E.; Nickles, R.J.; Murali, D.; Barbee, D.L.; Barnhart, T.E.; Christian, B.T.; DeJesus, O.T. Paraquat is excluded by the blood brain barrier in rhesus macaque: An in vivo pet study. *Brain Res*. 2009, 1259, 74–79.
- [52] Montagne, A.; Barnes, S.R.; Sweeney, M.D.; Halliday, M.R.; Sagare, A.P.; Zhao, Z.; Toga, A.W.; Jacobs, R.E.; Liu, C.Y.; Amezcua, L.; et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 2015, 85, 296–302.
- [53] The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T.D.L. *Movement Disorders* 29(13), pp. 1583-1590.
- [54] Moisan F, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zerebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice: Santé publique France, 2018. 69 p. Disponible à partir de l'URL: www.santepubliquefrance.fr.
- [55] Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ;78 :819-824.
- [56] Kab S, Spinosi J, Chaperon L, Dugravot A, Singh-Manoux A, Moisan F, Elbaz A. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population. *Eur J Epidemiol*. 2017 Mar ;32(3) :203-216.
- [57] Kab S, Moisan F, Elbaz A. Farming and incidence of motor neuron disease: French nationwide study. *Eur J Neurol*. 2017 ; 24(9) : 1191-5.
- [58] Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML, Vallier N, Weill A, Fender P, et al. Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*. 2005 ;36(2) :113-22.
- [59] Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jove J, et al. Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database. *Eur J Neurol*. 2015 ;22(3) :464-71.
- [60] Fitzmaurice AG, Rhodes SL, Cockburn M, et al. Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology* 2014; 82:419–26.
- [61] Elbaz A, Moisan F. The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Apr;70(4):319-21.

- [62] Weisskopf MG, Knekt P, O'Reilly EJ, et al. Persistent organochlorine pesticides in serum and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010 ;74 :1055–61.
- [63] Elbaz A, Levecque C, Clavel J, et al. CYP2D6 polymorphism, pesticides exposure, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004 ;55 :430–4.
- [64] Dutheil F, Beaune P, Tzourio C, et al. Interaction between ABCB1 and professional exposure to organochlorine insecticides in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2010; 67:739–
- [65] Ahmed I, Lee PC, Lill CM, et al. Lack of replication of the GRIN2A-by-Coffee interaction in Parkinson disease. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004788.
- [66] Hamza TH, Chen H, Hill-Burns EM, et al. Genome-wide gene-environment study identifies glutamate receptor gene GRIN2A as a Parkinson's disease modifier gene via interaction with coffee. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002237.
- [67] David Bäckström, Gabriel Granåsen, Magdalena Eriksson Domellöf, Jan Linder, Susanna Jakobson Mo, Katrine Riklund, Henrik Zetterberg, Kaj Blennow, Lars Forsgren. Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology*. 2018 Nov 27 ;91(22) : e2045-e2056
- [68] Elaine N. Marieb, Katja Hoehn. Anatomie et physiologie humaine. 9eme Edition ; Montreuil : Pearson France, 2018.
- [69] Pr Jean-Philippe Azulay. (01/02/2020). Troubles moteurs centraux (syndrome extra-pyramidal, syndrome pyramidal), [en ligne]. <http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/SNP-9-10h-du-22-d%C3%A9cembre.pdf>
- [70] Viallet, F. Chapitre 6 : Physiopathologie : organisation des ganglions de la base. In : Defebvre L, Verin M. La maladie de Parkinson. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson SAS; 2015. P45-54.
- [71] Lewis SJ, Barker RA. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: Insights into disease heterogeneity. *J Clin Neurosci*. 2009 May;16(5):620-5.
- [72] Atsushi Nambu. Somatotopic organization of the primate basal ganglia. *Front. Neuroanat*. Volume 5, 20 April 2011, page 26.
- [73] Parkinson et Huntington, Comparaison de deux pathologies. (06/02/2020). Les maladies de Parkinson et de Huntington sont toutes deux liées à des lésions des ganglions de la base. Mais quelles sont ces structures et à quoi servent-elles ? [en ligne]. <http://uf-mi.u-bordeaux.fr/ter-2016/pastureau-labarchede/ganglions-intro.php>
- [74] M.S. Lee, J.O. Rinne, C.D. Marsden, et al. The pedunculopontine nucleus: its role in the genesis of movement disorders. *Yonsei Med J*, 41 (2000), pp. 167-184.
- [75] Claudio Da Cunha, Suelen L. Boschen, Alexander Gómez, Erika K. Ross, William S.J. Gibson, Hoon-Ki Min, Kendall H. Lee, Charles D. Blaha. Toward sophisticated basal ganglia neuromodulation: Review on basal ganglia deep brain stimulation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. Volume 58, November 2015, Pages 186-210.
- [76] MEDIUM. (27/10/2019). What brain areas are affected by Parkinson's?, [en ligne]. <https://medium.com/parkinsons-uk/what-brain-areas-are-affected-by-parkinsons-8c14dbf30954>

- [77] Heiko Braak, Estifanos Ghebremedhin, Udo Rüb, Hansjürgen Bratzke, Kelly Del Tredici. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, October 2004, Volume 318, Issue 1, pp 121–134. <https://doi-org.docelec.u-bordeaux.fr/10.1007/s00441-004-0956-9>
- [78] CHU de Rouen. (10/11/2019). Noyau tubero-mammillaire, [en ligne]. http://www.chu-rouen.fr/page/detail/fr/FMA_CO_62335
- [79] Pr Gérard Outrequin, Dr Bertrand Boutillier. (15/11/2019). Le Cerveau (3) [en ligne]. <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Cerveau-3.html>
- [80] Natacha Joyon, Charles duyckaerts. Chapitre 5 : Neuropathologie. In : Defebvre L, Verin M. La maladie de Parkinson. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS, 2015. P55-68.
- [81] Choi, J. G., Huh, E., Ju, I. G., Kim, N., Yun, J., & Oh, M. S. (2018). 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine/probenecid impairs intestinal motility and olfaction in the early stages of parkinson's disease in mice. *Journal of the Neurological Sciences*, 392, 77-82. doi: 10.1016/j.jns.2018.07.011
- [82] Lonneke ML, de LauMD, Prof Monique MB Breteler. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. Volume 5, Issue 6, June 2006, Pages 525-535.
- [83] HAS – Service évaluation de la pertinence des soins et amélioration des pratiques et des parcours. Guide du parcours de soins – Maladie de Parkinson – Septembre 2016 (consultée le 05/06/2019). https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf. n° ISBN: 978-2-11-151436-2
- [84] Muneera Fayyad, Safa Salim, Nour Majbour, Daniel Erskine, Erik Stoops, Brit Mollenhauer, Omar M. A. El-Agnaf. Parkinson's disease biomarkers based on α -synuclein. *JNC*, Volume150, Issue5, Special Issue: Synuclein Meeting 2019, September 2019, Pages 626-636.
- [85] Poewe W. Smelling Parkinson's Disease: New Metabolomic Biomarker for PD. *ACS Cent Sci*. 2019;5(4):575–576. Doi:10.1021/acscentsci.9b00319
- [86] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181–184.
- [87] Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42:1142–1146
- [88] Olanow CW. Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Clin* 1992; 10:405–420
- [89] Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125:861– 870
- [90] Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006 ;59 :591–596.
- [91] Rizzo G., Copetti M., Arcuti S., Martino D., Fontana A. and Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 86, 2016, 566–576.

- [92] Inserm, Jean-Christophe Corvol. (Consulté le 03/05/2019). Maladie de Parkinson (en ligne). <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>
- [93] Moreau C, Defebvre L. Chapitre 7 : Signes moteurs. In : Defebvre L, Verin M. La maladie de Parkinson. 3^{ème} édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS; 2015. P55-68.
- [94] Bai Q, Shen T, Xu B, Yu Q, Zhang H, Mao C, Liu C, Wang S. Quantification of the motor symptoms of Parkinson's disease. International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering, NER10 August 2017, Article number 8008297, Pages 82-85
- [95] Emmanuel Broussolle, Paul Krack, Stéphane Thobois, Jing Xie-Brustolin, Pierre Pollak, Christopher G Goetz. Contribution of Jules Froment to the study of Parkinsonian rigidity. Volume22, Issue7, 15 May 2007, Pages 909-914.
- [96] Froment J, Gardère H. Parkinsonisme frustré et perte des mouvements automatiques associés, sans rigidité apparente. De la rigidité latente et des moyens de la rendre évidente. Rev Neurol (Paris) 1926 ; 1 : 658-666.
- [97] Inserm. (consultée le 04/07/2019). Parkinson (maladie de), [en ligne]. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/parkinson-maladie>
- [98] Parkinson Study Group. DATATOP: a multicenter clinical trial in early Parkinson's disease. Arch Neurol, 1989, 46:1052-60.
- [99] M. Angela Cenci. Presynaptic mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia: the findings, the debate, and the therapeutic implications. Front. Neurol., 15 December 2014.
- [100] Derkinderen P, Vidailhet M. Dyskinesia caused by L-DOPA. Rev Neurol (Paris). 2002 Dec;158 Spec no 1: S92-101.
- [101] Jérôme Baufreton, Tomislav Milekovic, Qin Li, Steve McGuire, Eduardo Martin Moraud, Grégory Porras, Shiqi Sun, Wai Kin D. Ko, Marine Chazalon, Stéphanie Morin, Elisabeth Normand, Géraldine Farjot, Aude Milet, Jan Pype, Elsa Pioli, Gregoire Courtine, Baptiste Bessière, Erwan Bezard. Inhaling xenon ameliorates l-dopa-induced dyskinesia in experimental parkinsonism. Movements Disorders, Volume33, Issue10, October 2018, Pages 1632-1642.
- [102] Vidailhet M, Bonnet A-M, Marconi R, et al. Do parkinsonian symptoms and Levodopa-induced dyskinesias start in the foot? Neurology 1994; 44: 1613-6.
- [103] Poewe WH. Clinical aspects of motor fluctuations in Parkinson's disease. Neurology 1994; 44(Suppl. 6) : S6-9.
- [104] Jean-Philippe Azulay, Tatiana Witjas, Luc Defebvre. Chapitre 8 : Signes non moteurs. IN. Luc Defebvre, Marc Vérin. La maladie de Parkinson. 3^{ème} Edition, Issy-les-Moulineaux, Elsevier Masson SAS, 2015, p. 69-81.
- [105] Bódi N, Kéri S, Nagy H, Moustafa A, Myers CE, Daw N, et al. Reward-learning and the novelty-seeking personality: A between- and within-subjects study of the effects of dopamine agonists on young Parkinson's patients. BRAIN 2009 ; 132 : 2385-95
- [106] Mathilde Dubois. Pharmacologie des médicaments Antiparkinsoniens et des médicaments de la Maladie d'Alzheimer. Cours de 4^{ème} année de Pharmacie, matière Système Nerveux Central.

- [107] Douglas J Lanska. Chapter 33 The history of movement disorders. Handbook of Clinical Neurology, Volume 95, 2009, Pages 501-546.
- [108] Inserm, Histoire de l'Inserm. (21/01/2020). Les grandes avancées - La stimulation cérébrale profonde : une petite révolution. [en ligne]. <https://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/la-stimulation-cerebrale-profonde-une-petite-revolution>
- [109] Zagnoli F, Rouhart F. Maladie de Parkinson. 2^{ème} édition, collection Conduites, Doin, 2006.
- [110] Charcot J-M. Leçons Sur Les Maladies Du Système Nerveux. Paris: Delahaye; 1872-1873.
- [111] Duvoisin RC. Cholinergic-anticholinergic antagonism in parkinsonism. Arch Neurol 1967, Volume 17, pages 124-136.
- [112] C. Warren Olanow, MD, FRCPC Matthew B. Stern, MD Kapil Sethi, MD. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. NEUROLOGY 2009;72 (Suppl 4): S1-S136
- [113] Lang AE. Treatment of Parkinson's disease with agents other than levodopa and dopamine agonists: controversies and new approaches. Can J Neurol Sci 1984 ; 11(suppl):210-220
- [114] Vanderheyden JE, Bouilliez DJ. Traiter le Parkinson : Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien. De Boek, 2004.
- [115] Stéphane Thobois, Emmanuel Broussolle. Traitement initial de la maladie de Parkinson. La Presse Médicale. Vol 36, N° 1-C2, Janvier 2007, pages 86-91.
- [116] John I. Pitt, J. David Miller. A Concise History of Mycotoxin Research. J. Agric. Food Chem. 2017, 65, 33, 7021-7033
- [117] Hariz GM, Rehncrona S, Blomstedt P, Limousin P, Hamberg K, Hariz M. Women pioneers in basal ganglia surgery. Parkinsonism Relat Disord, Volume 20, Issue 2, February 2014, Pages 137-141.
- [118] Hariz M I, Blomstedt P, & Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. Neurosurgical Focus FOC, 2010, Volume 29, Issue 2, E1.
- [119] A. Benazzouz. Twenty-four years of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. Revue Neurologique, Volume 173, Issue 3, March 2017, Pages 103-105.
- [120] P. Limousin, P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J-F. Le Bas, J.E. Perret, A-L. Benabid et El Broussolle. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. The Lancet, Volume 345, Issue 8942, 14 January 1995, Pages 91-95.
- [121] Lozano A M, Dostrovsky J, Chen R and Ashby P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: disrupting the disruption. Lancet. Neurol. 2002 Aug;1(4):225-31.
- [122] Zhang, C., Pan, Y., Wang, L., Wang, T., Zhang, J., Zhou, H., Hu, W., Sun, B., Ramirez-Zamora, A., Li, D. Globus pallidus internus deep brain stimulation improves axial symptoms of Parkinson patients after long-term subthalamic nucleus stimulation: A case series study. Interdisciplinary Neurosurgery. Advanced Techniques and Case Management, Volume 18, December 2019, Article number 100516.
- [123] Goetz, L., Bhattacharjee, M., Ferraye, M.U., Fraix, V., Maineri, C., Nosko, D., Fenoy, A.J., (...), Chabardès, S. Deep Brain Stimulation of the Pedunculopontine Nucleus Area in Parkinson Disease: MRI-Based Anatomoclinical Correlations and Optimal Target. Clinical Neurosurgery, Volume 84, Issue 2, 1 February 2019, Pages 506-518.

- [124] Ramirez-Zamora A, & Ostrem J L. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for parkinson disease a review. *JAMA Neurology*, 2018, 75(3), 367-372.
- [125] L Rossi, G Foffani, S Marceglia, F Bracchi, S Barbieri and A Priori. An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation. *Journal of Neural Engineering*, Volume 4, Number 2, 13 March 2007.
- [126] Vitek J L. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov. Disord.* 2002;17 Suppl 3: S69-72.
- [127] Montgomery Jr., E.B., Gale, J.T. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Volume 32, Issue 3, 2008, Pages 388-407.
- [128] Benabid, A.L., Chabardes, S., Mitrofanis, J., Pollak, P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, Volume 8, Issue 1, January 2009, Pages 67-81.
- [129] Kaviraja Udupa, Robert Chen. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. *Progress in Neurobiology*, Volume 133, October 2015, Pages 27-49.
- [130] Michael H. Pourfar, Alon Y. Mogilner. Lead Angle Matters: Side Effects of Deep Brain Stimulation Improved with Adjustment of Lead Angle. *Neuromodulation*, Volume 19, Issue 8, December 2016, Pages 877-881.
- [131] Chalif, J.I., Sitsapesan, H.A., Pattinson, K.T.S., Herigstad, M., Aziz, T.Z., Green, A.L. Dyspnea as a side effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, Volume 192, Issue 1, 1 February 2014, Pages 128-133.
- [132] Matias, C.M., Mehanna, R., Cooper, S.E., Amit, A., Lempka, S.F., Silva, D., Carlotti, C.G., Jr., Butler, R.S., MacHado, A.G. Correlation among anatomic landmarks, location of subthalamic deep brain stimulation electrodes, stimulation parameters, and side effects during programming monopolar review. *Operative Neurosurgery*, Volume 11, Issue 1, 1 March 2015, Pages 99-108.
- [133] M. L. Welter, J. L. Houeto, S. Tezenas du Montcel, V. Mesnage, A. M. Bonnet, B. Pillon, I. Arnulf, B. Pidoux, D. Dormont, P. Cornu, Y. Agid. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, Volume 125, Issue 3, March 2002, Pages 575-583
- [134] Nutt, J. G., Rufener, S. L., Carter, J. H., Anderson, V. C., Pahwa, R., Hammerstad, J. P., & Burchiel, K. J. (2001). Interactions between deep brain stimulation and levodopa in parkinson's disease. *Neurology*, 57(10), 1835-1842.
- [135] Burn DJ the effects of deep brain stimulation and levodopa on postural sway in subjects with Parkinson's disease *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2002;73:240.
- [136] Haute Autorité de Santé. (Page consultée le 27/08/2019). COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE [pdf]. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CEPP-5364_VERCISE%20GEVIA%205364_occultations.pdf
- [137] M. Baba, S. Nakajo, P.H. Tu, T. Tomita, K. Nakaya, V.M. Lee, J.Q. Trojanowski, T. Iwatsubo. Aggregation of α -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol*, 152 (1998), pp. 879-884.

- [138] Académie de Montpellier. Ressources pédagogiques Biotechnologies ST2S. (25/11/2019). Identification de micro-organismes par spectrométrie de masse MALDI-TOF MS. [en ligne]. <http://disciplines.ac-montpellier.fr/biotechnologies/ressources/microbiologie/identification-de-micro-organismes-par-spectrometrie-de-masse-maldi-tof-ms>
- [139] Lakshini H. S. Mendis. Distribution of Lipids in the Human Brain and their Differential Expression in Alzheimer's Disease: A Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Imaging Mass Spectrometry (MALDI-IMS) Study. Doctor of Philosophy in Anatomy. The University of Auckland. 2016.
- [140] CFSM. (25/11/2019). Analyseur à temps de vol. [en ligne]. <https://masse-spec.fr/analyseur-temps-de-vol>
- [141] Gianluca Sighinolfi. MASS SPECTROMETRY TECHNICS APPLIED TO PHOSPHOLIPIDS DETECTION AND QUANTIFICATION IN OBESE MICE TISSUE. CORSO DI LAUREA IN CHIMICA E TECNOLOGIA FARMACEUTICHE. UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FERRARA. 2016/2017.
- [142] Céline Galvagnion, Alexander K. Buell. Mécanismes fondamentaux de formation de fibres amyloïdes par la protéine α -synucléine dans la maladie de Parkinson: Modélisation quantitative. *Med Sci (Paris)*. 2015 June; 31(6-7): 597-600.
- [143] Luke Mugge, Brianna Krafcik, Gregory Pontasch, Ahmed Alnemari, Joseph Neimat, Daniel Gaudin. A Review of Biomarkers Use in Parkinson with Deep Brain Stimulation: A Successful Past Promising a Bright Future. *World Neurosurgery*. Volume 123, March 2019, Pages 197-207.
- [144] Trivedi, D. K., Sinclair, E., Xu, Y., Sarkar, D., Walton-Doyle, C., Liscio, C., . . . Barran, P. (2019). Discovery of volatile biomarkers of parkinson's disease from sebum. *ACS Central Science*, 5(4), 599-606. Doi:10.1021/acscentsci.8b00879
- [145] Bougea, A., Koros, C., & Stefanis, L. (2019). Salivary alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Neural Transmission*, 2019.
- [146] Zhang, H., Zhu, L., Sun, L., Zhi, Y., Ding, J., Yuan, Y., ..., Zhang, K. (2019). Phosphorylated α -synuclein deposits in sural nerve deriving from schwann cells: A biomarker for parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 60, 57-63.
- [147] Martiny, D., Dauby, N., Konopnicki, D., Kampouridis, S., Jissendi Tchofo, P., Horoi, M., ..., Vandenberg, O. (2017). MALDI-TOF MS contribution to the diagnosis of campylobacter rectus multiple skull base and brain abscesses. *New Microbes and New Infections*, 19, 83-86.
- [148] Wang, G., zhang, Z., Yang, M., Xu, B., gao, Q., & Yang, X. (2016). Comparative proteomics analysis of human osteosarcoma by 2D DIGE with MALDI-TOF/TOF MS. *Journal of Bone Oncology*, 5(4), 147-152.
- [149] Haddock C. L., Holtz B., Senzer N., & Nemunaitis J. (2011). Applications of HPLC-MALDI-TOF MS/MS phosphoproteomic analysis in oncological clinical diagnostics. *Current. Proteomics*, 8(2), 153-167.
- [150] Hitti, F. L., Ramayya, A. G., McShane, B. J., Yang, A. I., Vaughan, K. A., & Baltuch, G. H. (2020). Long-term outcomes following deep brain stimulation for parkinson's disease. *Journal of Neurosurgery*, 132(1), 205-210.
- [151] Shahan Momjian, Colette Boëx, Etienne Pralong, Maria Isabel Vargas, Bogdan Draganski, Judit Horvath, Jocelyne Bloch. Aspects opératoires et péri-opératoires de la stimulation cérébrale profonde. *Rev Med Suisse* 2015 ; volume 11. 972-976.

RESUME EN FRANÇAIS :

La maladie de Parkinson est une affection décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson. Plus de 200 ans de recherche ont permis de démontrer que c'est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par la mort des neurones dopaminergiques à laquelle est associée la présence d'agrégats d'une protéine, appelée α -synucléine, sous la forme de corps de Lewy. Une zone du cerveau particulièrement touchée, nommée *substantia nigra pars compacta*, est responsable d'une triade symptomatique particulièrement handicapante regroupant akinésie, rigidité et tremblements. L'âge, les mutations du gène de l' α -synucléine et l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les pesticides sont des facteurs de risques avérés. L'application du MALDI-TOF à la recherche sur cette affection ouvre des perspectives pour la recherche de biomarqueurs spécifiques, ce qui est un enjeu déterminant puisqu'il n'existe pas de diagnostic de certitude. Nous abordons également les perspectives d'amélioration des traitements qui sont uniquement d'ordre symptomatique, puisque l'étiologie de cette pathologie n'est toujours pas élucidée. L'application du MALDI-TOF à la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP) est discutée au travers de l'amélioration de ses paramètres pour optimiser cette technique afin de diminuer les effets secondaires qu'elle occasionne. Les possibilités de recherche de biomarqueurs par MALDI-TOF sont également abordées grâce à l'élaboration d'image spectrale et de leur analyse comparative.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :

Parkinson disease: State of knowledge and perspectives. Added value of molecular image applied to the therapeutic. Parkinson disease was first described in 1817 by James Parkinson. More than 200 years of research demonstrates that it is a neurodegenerative pathology, characterized by dopaminergic cells death associated with protein α -synuclein aggregates under Lewy's bodies form. One of the most affected brain areas, called *substantia nigra pars compacta*, is also responsible of "symptomatic triad" which is particularly handicapping gathering akinesia, rigidity and shaking. Age, α -synuclein gene mutation and environmental exposition such as pesticides are known to be risk factors. MALDI-TOF applied to research on Parkinson's disease draw perspectives for specifics biomarkers research which is an important key in a context where there is no diagnosis of certainty. We also discuss the perspectives about improving treatments which are only symptomatic, since the etiology of this pathology have not been underlined. The discussion of MALDI-TOF applied to Deep Brain Stimulation (DBS) is aborded through parameters improvements to optimize this technic in order to lessened induced side effects. Biomarkers research possibilities are also discussed through spectral image acquisition by MALDI-TOF and their comparative analysis.

DISCIPLINE:

PHARMACIE

MOTS-CLEFS :

PARKINSON; NEURODEGENERATIVE DISEASE; ALPHA-SYNUCLEINE; SUBSTANCIA NIGRA PARS COMPACTA; SPECTRAL IMAGE; MALDI-TOF; MASS SPECTROMETRY; DEEP BRAIN STIMULATION.

INTITULE ET ADRESSE DU LABORATOIRE :

CBMN - Chimie et Biologie des Membranes et Nano-objets, Université de BORDEAUX,
1 Allée Geoffroy Saint-Hilaire, 33600 PESSAC.