

COMMUNICATION

Futures pistes thérapeutiques médicamenteuses pour la maladie de Parkinson

MOTS-CLÉS : MALADIE DE PARKINSON. DOPAMINE. INFLAMMATION. CHUTES ACCIDENTELLES

Future drug targets for Parkinson's disease

KEY-WORDS (Index medicus): PARKINSON DISEASE. DOPAMINE. INFLAMMATION. ACCIDENTAL FALLS

Monsieur Étienne HIRSCH déclare que les recherches présentées ont été financées par le CNRS, l'INSERM, l'UPMC, l'ICM. Le travail a aussi bénéficié du soutien de la MJ Fox Foundation for Parkinson's disease à New York, de l'Association France Parkinson, de la fédération pour la recherche sur le cerveau, de l'ANR, d'IRIS, laboratoires Pierre Fabre, Laboratoires Fournier-Solvay.

Étienne C. HIRSCH *

RÉSUMÉ

La maladie de Parkinson est caractérisée par la triade motrice classique (akinésie, rigidité et tremblements) secondaire à la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. Elle s'intègre aujourd'hui, au sein des synucléinopathies, parmi le groupe plus vaste des maladies à corps de Lewy. Ces symptômes moteurs sont bien corrigés par une restauration de la neurotransmission dopaminergique, associée ou non à la stimulation cérébrale profonde. Les difficultés majeures actuelles de prise en charge des malades parkinsoniens concernent principalement l'évolution temporo-spatiale des lésions. Dans cet article de revue, nous analyserons successivement les mécanismes à l'origine de la progression de la pathologie afin d'identifier des cibles thérapeutiques de neuroprotection et les mécanismes d'atteinte des systèmes non-dopaminergiques à l'origine des symptômes qui résistent aux traitements symptomatiques actuels.

SUMMARY

Parkinson's disease is characterized by a triad of cardinal motor symptoms (bradykinesia, rigidity and tremor) resulting from the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra.

* INSERM UMR 975 — CNRS UMR 7225 — Université Pierre et Marie Curie Paris 06 — Institut du cerveau et de la moelle épinière — Hôpital de la Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital — 75651 Paris cedex 13. E-mail : etienne.hirsch@upmc.fr

Tirés-à-part : Docteur Étienne C. HIRSCH, même adresse
Article reçu le 15 mai 2012 et accepté le 21 mai 2012

This synucleinopathy is classified in the larger group of Lewy body disorders. Currently, these symptoms are relatively well alleviated by drugs that restore dopaminergic neurotransmission, and/or by deep brain stimulation. It is not yet possible to halt the underlying degeneration, or to treat symptoms due to non-dopaminergic neuron damage. This review examines the mechanisms of neuronal degeneration in Parkinson's disease, new targets for neuroprotection, and the mechanisms causing symptoms resistant to current treatments.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée, notamment, par une mort lente et progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire et la présence d'inclusions neuronales connues sous le nom de corps de Lewy et dont le constituant majeur est l' α -synucléine. De fait, la maladie de Parkinson est désormais classifiée comme une synucléinopathie. Selon Braak et collaborateurs ces dépôts α -synucléine envahissent progressivement le cerveau en suivant un patron d'évolution topographique ascendant débutant dans les parties basses du tronc cérébral ou envahir à un stade avancé de la maladie le cortex cérébral [1]. Ainsi, l'utilisation de l'immunohistochimie de l' α -synucléine permet d'identifier des lésions invisibles avec les techniques antérieures (bien que les corps de Lewy du noyau dorsal du X, du locus coeruleus et même de la région sous-thalamique aient été identifiés en même temps que ceux de la substantia nigra). Ces nouvelles techniques ont conduit à identifier différentes formes de maladies à corps de Lewy, ou, plus encore, des maladies à lésions de type Lewy (corps de Lewy, fibres de types Lewy et synapses marquées par les anticorps anti α -synucléine). Dans cet article de revue nous nous concentrerons sur la maladie de Parkinson caractérisée au plan clinique par des symptômes moteurs sous-tendus par les lésions de la voie nigrostriée puis nous élargirons notre champ de réflexion aux autres conséquences de la synucléinopathie, en excluant de prime abord les autres maladies à corps de Lewy (démence à corps de Lewy...) [2].

Au plan clinique, la diminution des concentrations cérébrales de dopamine est à l'origine de la triade classique des symptômes de la maladie (bradykinésie, rigidité et tremblements). Toutefois, tous les patients atteints de maladie de Parkinson ne présentent pas de tremblements de repos. Cette différence phénotypique pourrait résulter d'une perte de neurones dopaminergique plus sévère dans l'aire catécholaminergique A8 chez les trembleurs [3]. En début de maladie, ces symptômes sont relativement bien corrigés par les agonistes dopaminergiques ou la levodopa qui restaurent la neurotransmission dopaminergique. Toutefois, lorsque la maladie évolue, des effets secondaires apparaissent sous la forme de mouvements anormaux involontaires (dyskinésies). Lorsque les lésions sont d'origine purement dopaminergique, que le patient est jeune et qu'il ne souffre pas de troubles du comportement, les dyskinésies sont relativement bien corrigées par la stimulation cérébrale profonde du globus pallidus interne ou du noyau subthalamique. La prise en charge thérapeutique des malades parkinsoniens est donc relativement efficace chez les patients jeunes et en début de maladie. Actuellement, les problèmes de prise en charge des malades parkinsoniens sont donc principalement dus à l'évolutivité des

lésions dans le temps et dans l'espace. En effet, si les traitements symptomatiques sont efficaces en début de maladie il n'existe pas de traitement capable de stopper voire même de ralentir l'évolution de la maladie. De plus, avec l'évolution de la maladie des neurones non-dopaminergiques dégénèrent conduisant à des symptômes qui ne répondent pas aux traitements dopaminergiques. L'apparition de dépôts d' α -synucléine dans diverses régions du système nerveux central et même périphérique est probablement aussi à l'origine de ces symptômes qui ne répondent pas aux traitements symptomatiques classique de la maladie. Dans cet article de revue nous analyserons successivement les mécanismes à l'origine de la progression de la pathologie afin d'identifier des cibles pour la neuroprotection et les mécanismes à l'origine des symptômes qui résistent aux traitements symptomatiques actuels.

Mécanisme de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est caractérisée par une disparition des neurones dopaminergiques centraux, qui est variable dans l'espace, certains groupes de cellules nerveuses étant plus touchés que d'autres, et aussi dans le temps, la mort cellulaire étant néanmoins continue au cours de la maladie [4]. Cette dégénérescence fait intervenir des phénomènes intrinsèques aux neurones et des interactions avec d'autres cellules que l'on appelle respectivement des mécanismes autonomes et des mécanismes non autonomes.

Mécanismes autonomes de la mort neuronale

Les mécanismes à l'origine de la mort des neurones dopaminergiques dans la maladie de Parkinson ne sont pas connus mais font intervenir des mécanismes intracellulaires complémentaires et non exclusifs les uns des autres (pour revue voir [5]). En particulier, la mort neuronale est associée à un stress oxydant particulièrement important comme en témoigne la peroxydation lipidique, la carbonylation des protéines et l'hydroxylation des acides nucléiques mises en évidence dans la substance noire des malades post-mortem. À cet égard, il faut noter que les neurones dopaminergiques contenant de la neuromélanine dont la synthèse est associée à la production de radicaux libres sont particulièrement sensibles à la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson [4]. L'origine de ce stress oxydant n'est pas entièrement élucidée mais implique très probablement une diminution de l'activité du complexe 1 dans la mitochondrie, et une augmentation des taux de fer cytoplasmique, les deux mécanismes étant probablement liés. De fait, nous avons récemment mis en évidence une altération des mécanismes de pénétration du fer impliquant le transporteur de métaux divalents (DMT1) dans un modèle animal de la maladie provoqué par l'injection d'inhibiteurs du complexe 1 et chez les malades parkinsoniens *post mortem* [6]. L'invalidation de DMT1 a protégé les neurones dopaminergiques dans ces modèles animaux suggérant que le fer et le stress oxydant sont bien impliqués dans la cascade des événements conduisant à la mort neuronale. Une des conséquences du stress oxydant est l'accumulation de protéines dans le cytoplasme

des neurones en voie de dégénérescence et en particulier dans la maladie de Parkinson d' α -synucléine qui est la protéine majoritaire des corps de Lewy. L'identification de corps de Lewy contenant de l' α -synucléine dans des neurones dopaminergiques embryonnaires greffés dans le striatum de malades parkinsoniens a même conduit à proposer un mécanisme de transfert de la protéine de cellule à cellule de type prion (pour revue voir [7]). Enfin, une diminution de l'activité du protéasome qui est chargé du catabolisme des protéines dans la cellule, en particulier de l'élimination des protéines altérées, a été mise en évidence dans la maladie de Parkinson. Cependant, ces altérations du fonctionnement neuronal sont complémentaires car une inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale augmente la mort neuronale provoquée par une inhibition de l'activité du protéasome et vice versa [8]. Enfin, les neurones dopaminergiques meurent par apoptose dans la maladie de Parkinson [9]. Cette hypothèse est renforcée par le fait que les neurones qui dégèrent dans la maladie de Parkinson expriment préférentiellement la caspase-3 et la caspase 8 qui d'ailleurs sont activées dans certains neurones en voie de dégénérescence [10]. Toutefois, l'inhibition des caspases ne constituait pas une hypothèse thérapeutique viable car après blocage des caspases les neurones mouraient par nécrose au lieu de mourir par apoptose [11].

Mécanismes non-autonomes de la mort neuronale

Des interactions entre les neurones et des cellules non neuronales participent aussi à la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson. À l'appui de cette hypothèse, une réaction astrocytaire, une activation microgliale et une infiltration lymphocytaire ont été mises en évidence dans la substance noire des malades parkinsoniens (pour revue voir [12]). De plus, une augmentation de cytokines pro-inflammatoire a aussi été trouvée dans la substance noire, le striatum et même le liquide céphalorachidien des malades [13]. Ces données indiquent que l'immunité innée et l'immunité adaptatives sont aussi impliquées dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Toutefois, l'analyse du cerveau humain ne permet pas de déterminer si ces phénomènes sont une cause ou une conséquence de la mort neuronale. Cette question a été abordée grâce à l'utilisation de modèles expérimentaux de la maladie. Une activation microgliale a été observée chez des souris et des singes rendus parkinsoniens par injection de 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), inhibiteur du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale. De plus, l'inhibition de l'activation microgliale par des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II ou des agonistes du récepteur PPARA-gamma protège les neurones dopaminergiques, ce qui suggère que l'immunité adaptative contribue réellement à la mort neuronale [14, 15]. Des données expérimentales dans ce modèle murin de maladie de Parkinson montrent aussi une infiltration lymphocytaire, ce qui laisse supposer que l'immunité adaptative joue un rôle dans la mort neuronale [16]. Comme chez le malade parkinsonien, cette infiltration était spécifique des lymphocytes T (CD4 et CD8) puisqu'aucun lymphocyte B n'a été trouvé dans le parenchyme cérébral des animaux. L'ablation des lymphocytes CD4+ mais non des

lymphocytes CD8+ a protégé les neurones dopaminergiques de l'intoxication par le MPTP faisant évoquer un rôle actif des lymphocytes CD4+ dans la mort neuronale. Les mécanismes à l'origine de l'effet délétère des lymphocytes T CD4+ ont été identifiés et font intervenir le système Fas/Fas ligand. L'origine de l'infiltration lymphocytaire dans la maladie de Parkinson n'est pas encore entièrement élucidée mais pourrait faire intervenir l' α -synucléine modifiée par nitrosylation [17].

Quelles cibles thérapeutiques pour ralentir la neurodégénérescence dans la maladie de Parkinson ? Quels moyens pour améliorer la neuroprotection ?

Les mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson font intervenir des mécanismes complexes, tant en termes de voies intra cellulaires, qu'en termes d'interactions cellulaires. Les pistes thérapeutiques sont donc multiples. Elles doivent inclure les anti-oxydants, les chélateurs du fer, les stimulants de l'activité mitochondriale... Toutefois, cette approche n'a pas encore été concrétisée par des résultats positifs lors d'essais cliniques dans la maladie de Parkinson [18]. Les raisons de cet échec sont probablement multiples. 1) Les études cliniques ont été réalisées sur des cohortes de patients dont les caractéristiques génétiques, épigénétiques et les facteurs environnementaux étaient inconnues et donc très probablement hétérogènes, ce qui implique peut-être des mécanismes de mort neuronale différents. Pourrait-on tester un nouvel hypoglycémiant sur des cohortes de patients comportant à la fois des diabétiques de types 1 et 2 ? Dans l'avenir, il pourrait s'avérer utile de réaliser les études de neuroprotection sur des groupes de patients homogènes porteurs de mutations identifiées (comme celles des gènes de la *parkine* ou *LRRK2*). 2) Comme cela a été déjà discuté, les mécanismes de la mort neuronale, multiples, font intervenir des phénomènes simultanés. Il conviendrait donc probablement d'agir conjointement sur ces voies et pour cela utiliser des cocktails d'agents neuroprotecteurs. 3) La mort neuronale est lente et progressive dans la maladie de Parkinson et les signes cliniques n'apparaissent que lorsque 40 à 60 % des neurones dopaminergiques ont disparu. Il conviendrait donc de débiter les essais de neuroprotection plus précocement sur des cohortes de sujets à risque et d'augmenter la durée des études ce qui aurait pour conséquence une augmentation de leur coût pour l'industrie pharmaceutique. 4) Beaucoup d'agents pharmacologiques testés passent mal la barrière hémato encéphalique, ce qui conduit à l'augmentation des doses, l'apparition d'effets secondaires et donc l'arrêt des études. L'identification préalable des molécules candidates au meilleur ratio cerveau/sang (ou de certains patients susceptibles de mieux métaboliser certains médicaments) pourrait permettre d'obtenir un effet thérapeutique plus puissant et moins d'effets secondaires. 5) Enfin, l'analyse des mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson montre que certaines voies sont modulées de façon différentes dans des populations cellulaires différentes. C'est le cas par exemple du récepteur aux glucocorticoïdes, dont la stimulation a un effet anti-inflammatoire et neuroprotecteur dans les cellules microgliales mais non dans les neurones dopaminergiques dans les modèles expérimentaux de la maladie [19]. Un ciblage des médicaments vers un type particulier de

cellule cérébrale pourrait aussi permettre d'affiner la spécificité et de réduire les effets secondaires. En conclusions, des progrès considérables dans l'identification de cibles thérapeutiques potentielles pour ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson ont été réalisés au cours des dernières années. Des essais cliniques sont désormais conçus pour tester les effets de composés potentiellement neuroprotecteurs dans cette maladie [20]. Si des moyens financiers suffisants étaient disponibles, les conditions sont aujourd'hui réunies pour prévoir l'identification de composés modulant l'évolution de la maladie de Parkinson.

Quelles pistes pour la correction des symptômes qui résistent aux traitements symptomatiques actuels avec une référence particulière pour les troubles de la marche ?

En attente des traitements ralentissant l'évolution de la maladie, qui n'est aujourd'hui reconnue que lorsqu'un nombre important de neurones ont déjà dégénéré, le problème majeur qui se pose dans la prise en charge des malades concerne les symptômes qui ne répondent pas aux traitements symptomatiques dopaminergiques utilisés en routine. La liste non-exhaustive de ces symptômes comprend : les troubles de l'humeur, de la cognition, de la parole (dysarthrie), du sommeil, les psychoses, les douleurs, l'anosmie, les troubles de l'équilibre et les chutes. Variables d'un patient à un autre, ils apparaissent souvent à des stades différents d'évolution de la maladie. Les troubles du sommeil, l'anosmie, les troubles de l'humeur sont souvent d'apparition très précoce contrairement aux chutes, aux troubles de l'équilibre et à la détérioration intellectuelle. Ces derniers sont extrêmement préoccupants : quel que soit l'âge de début de la maladie ou sa durée d'évolution, ils annoncent le décès du patient dans les années qui suivent [21]. Leur coût en termes d'économie de santé est aussi inquiétant car un malade en début de maladie (stade I et II de Hoehn et Yahr) représente environ 5 000 € annuels de frais médicaux alors que ce chiffre est triplé à un stade évolué de la maladie chez les patient qui chutent (stade IV de Hoehn et Yahr) [22, 23]. L'identification des dysfonctionnements neuronaux à l'origine de ces symptômes constitue donc une priorité pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. Comme ces symptômes ne répondent pas aux traitements dopaminergiques, ils ont probablement pour origine des lésions de neurones non-dopaminergiques. En raison de l'importance humaine et économique que constituent les chutes dans la maladie de Parkinson nous nous sommes récemment concentrés sur cette thématique [24]. Dans un premier temps, nous avons montré en IRM fonctionnelle que la région du tronc cérébral contenant le noyau tegmento-pedunculo-pontin est activée lorsque l'on compare une tâche de marche imaginaire à vitesse normale et à vitesse rapide chez les sujets normaux. Ceci suggère que cette structure est impliquée dans la marche et l'équilibre pendant la marche. Ces données nous ont invités à analyser les neurones de cette structure chez les malades parkinsoniens. Confirmant des résultats antérieurs [25], nous avons montré que les neurones cholinergiques de cette structure sont lésés chez certains malades mais pas tous. Les corrélations anatomo-cliniques nous ont permis de montrer que la perte neuronale est significativement plus importante chez les patients présentant

des troubles de l'équilibre et des chutes que chez ceux qui n'en ont pas. Enfin, pour prouver l'implication directe de cette structure dans la symptomatologie nous avons réalisé une lésion préférentielle des neurones cholinergiques du noyau tegmento-pedunculo-pontin chez le singe et mis en évidence des troubles de la marche et des signes axiaux. Ces données suggèrent qu'une manipulation pharmacologique ou chirurgicale de cette structure pourrait être efficace pour corriger les troubles de la marche et de l'équilibre dans la maladie de Parkinson. De fait, des études préliminaires réalisées par Mazzone et collaborateurs avaient conclu à un effet positif de la stimulation à basse fréquence du noyau tegmento-pedunculo-pontin sur les troubles de la marche et de l'équilibre [26], mais des études récentes montrent que des études plus fines sont encore nécessaires [27].

CONCLUSION

Les données issues de notre travail montrent que la maladie de Parkinson est une pathologie beaucoup plus complexe qu'il ne l'était généralement admis il y a quelque dizaines d'années et que l'on ne peut plus considérer que la maladie de Parkinson est la simple résultante d'une destruction sélective de la voie dopaminergique nigrostriatale. D'autres systèmes de neurones sont aussi atteints, des cellules non neuronales sont aussi impliquées dans le processus neurodégénératif. Cette nouvelle conception de la maladie, qui prend en compte les interactions complexes entre les diverses variétés de cellules cérébrales, ouvre la voie vers l'identification de cibles thérapeutiques plus spécifiques et peut-être plus efficaces. De nombreuses avancées laissent espérer que les progrès réalisés dans la compréhension de la maladie se traduiront par des avancées thérapeutiques pour les malades.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BRAAK H., BOHL J.R., MÜLLER C.M., RÜB U., DE VOS R.A.I., DEL TREDICI K. — Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov. Disord.*, 2006, 21(12), 2042-51.
- [2] McKeith I., Dickson D., Lowe J., Emre M., O'Brien J., Feldman H. et al. — Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management: Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005, 65, 1863-72.
- [3] HIRSCH E.C., MOUATT A., FAUCHEUX B., BONNET A.M., JAVOY AGID F., GRAYBIEL A.M., AGID Y. — Dopamine, tremor and Parkinson's disease. *Lancet*, 1992, 340, 125-126.
- [4] HIRSCH E.C., GRAYBIEL A.M., AGID Y. — Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*, 1988, 334, 345-348.
- [5] OBESO J.A., RODRIGUEZ-OROZ M.C., GOETZ C.G. et al. — Missing pieces in the Parkinson's disease puzzle. *Nat. Med.*, 2010, 16, 653-61.
- [6] SALAZAR J., MENA N., HUNOT S. et al. — Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) contributes to neurodegeneration in parkinsonian syndromes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, 105, 18578-18583.

- [7] STEINER J.A., ANGOT E., BRUNDIN P. — A deadly spread: cellular mechanisms of α -synuclein transfer. *Cell Death Differ.* 2011, 18, 1425-1433.
- [8] HÖGLINGER G.U., CARRARD G., MICHEL P.P. *et al.* — Dysfunction of mitochondrial complex I and the proteasome: interactions between two biochemical deficits in a cellular model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2003, 86, 1297-1307.
- [9] ANGLADE P., VYAS S., JAVOY AGID F. *et al.* — Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol. and Histopathol.*, 1997, 12, 25 31.
- [10] HARTMANN A., HUNOT S., MICHEL P.P. *et al.* — Caspase-3: a vulnerability factor and final effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.*, 2000, 97, 2875-2880.
- [11] HARTMANN A., TROADEC J.-D., HUNOT S. *et al.* — Caspase-8 is an effector in apoptotic death of dopaminergic neurons in Parkinson's disease, but pathway inhibition results in neuronal necrosis. *J. Neurosci.*, 2001, 21, 2247-2255.
- [12] HIRSCH E.C., HUNOT S. — Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *Lancet Neurol.* 2009, 8, 382-397.
- [13] NAGATSU T., MOGI M., ICHINOSE H., TOGARI A. — Changes in cytokines and neurotrophins in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 2000, 60, 277-290.
- [14] TEISMANN P., TIEU K., CHOI D.K. *et al.* — Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003, 100, 5473-5478.
- [15] BREIDERT T., CALLEBERT J., HENKA M.T., LANDRETH G., LAUNAY J.M., HIRSCH E.C. — Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, 2002, 82, 615-624.
- [16] BROCHARD V., COMBADIERE B., PRIGENT A. *et al.* — Infiltration of CD4+ lymphocytes into the brain contributes to neurodegeneration in a mouse model of Parkinson disease. *J. Clin. Invest.* 2009, 119, 182-192.
- [17] REYNOLDS A.D., STONE D.K., MOSLEY R.L., GENDELMAN H.E. — Nitrated {alpha}-synuclein-induced alterations in microglial immunity are regulated by CD4+ T cell subsets. *J. Immunol.*, 2009, 182, 4137-4149.
- [18] SCHAPIRA A.H. — Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008, 15 Suppl. 1, 5-13.
- [19] ROS-BERNAL F., HUNOT S., HERRERO M.T. *et al.* — Microglial glucocorticoid receptors play a pivotal role in regulating dopaminergic neurodegeneration in parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2011, 108, 6632-6637.
- [20] RASCOL O., FITZER-ATTAS C.J., HAUSER R. *et al.* — A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.*, 2011, 10, 415-423.
- [21] KEMPSTER P.A., O'SULLIVAN S.S., HOLTON J.L., REVESZ T., LEES A.J. — Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain*, 2010, 133, 1755-1762.
- [22] HOEHN M., YAHR M. — Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967, 17, 427-442.
- [23] LOPEZ I.C., RUIZ P.J., DEL POZO S.V., BERNARDOS V.S. — Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study. *Mov. Disord.*, 2010, 25, 2735-2739.
- [24] KARACHI C., GRABLI D., BERNARD FA. *et al.* — Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in parkinsonian patients and monkeys. *J. Clin. Invest.*, 120, 2745-54, 2010.

- [25] HIRSCH E., GRAYBIEL A.M., DUYNCKAERTS C., JAVOY AGID F. — Neuronal loss in the pedunculo-pontine tegmental nucleus in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1987, 84, 5976-5980.
- [26] MAZZONE P., LOZANO A., STANZIONE P. *et al.* — Implantation of human pedunculo-pontine nucleus: a safe and clinically relevant target in Parkinson's disease. *Neuroreport.*, 2005, 16, 1877-1881.
- [27] FERRAYE M.U., DEBÛ B., FRAIX V. *et al.* — Subthalamic nucleus versus pedunculo-pontine nucleus stimulation in Parkinson disease: synergy or antagonism? *J. Neural. Transm.*, 2011, 118, 1469-1475.

DISCUSSION

M. Pierre RONDOT

Je regrette de ne pas avoir entendu dans votre exposé la mention de cas de dystonies sensibles publiés avant Segawa, avant Castaigne et Aicardi. Ce sont de vrais exemples de déprivation en dopamine.

Ces dystonies sont très intéressantes pour comprendre les symptômes qui dépendent purement des lésions dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Nous disposons désormais avec les traitements médicamenteux (dopa, agonistes dopaminergiques, etc.) et la stimulation cérébrale profonde de bons traitements pour corriger les symptômes dopaminergiques de la maladie de Parkinson. Les vrais enjeux sont désormais de ralentir l'évolution des lésions et de corriger les symptômes qui ont pour origine les lésions non-dopaminergiques.

M. Jean COSTENTIN

Les phénomènes inflammatoires et immuns qui suivent l'agression des neurones dopaminergiques sont-ils communs à toutes les neurotoxines MPP+, roténone, 6-hydroxydopamine ? Les récepteurs de la ryanodine restent-ils une cible thérapeutique potentielle ? Les inhibiteurs de la cholinestérase, utilisés dans la maladie d'Alzheimer, ont-ils une efficacité dans les troubles de l'équilibre du parkinsonien ?

Toutes les toxines qui provoquent la mort des neurones dopaminergiques chez l'animal et même les mutations à l'origine de formes héréditaires provoquent des phénomènes neuro-inflammatoires. Il s'agit donc d'une conséquence d'une souffrance des neurones dopaminergiques quelle que soit l'origine de cette souffrance. Toutefois, cette conséquence est très importante car elle participe à la progression des lésions et à la mise en place d'un cercle vicieux. Votre question est très importante car elle montre que bien que la réaction inflammatoire soit une conséquence de la mort neuronale elle pourrait constituer une cible thérapeutique permettant de ralentir l'évolution de la maladie.

Les récepteurs à la Ryanodine constituent toujours une piste potentielle pour ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson en régulant les concentrations intra cellulaires de calcium. En effet, il est communément admis qu'un excès de calcium intracellulaire peut provoquer la mort des cellules. Ce qui est moins connu est que trop peu de calcium peut aussi être délétère. Les récepteurs à la Ryanodine régulent les échanges de calcium entre

le cytoplasme et le réticulum endoplasmique et donc constituent une cible intéressante. À titre d'exemple nous avons montré il y a quelques années que les effets neuroprotecteurs de la paraxanthine, qui est un métabolite de la caféine, sont médiés par les récepteurs à la ryanodine.

Hélas, les inhibiteurs de la cholinestérase, utilisés dans la maladie d'Alzheimer, n'ont pas d'effet sur les troubles de l'équilibre du parkinsonien. Ceci était prévisible car c'est comme si on traitait un patient parkinsoniens avec un IMAOB ou un inhibiteur de la COMT sans dopa. En effet, agir sur la survie de l'acétylcholine alors que les neurones qui la produisent sont déjà morts est peu efficace.

M. Emmanuel Alain CABANIS

Le noyau pédonculopontin se modifie-t-il morphologiquement ou biométriquement dans la maladie de Parkinson ? L'IRM fonctionnelle s'accompagne-t-elle de neurotractographie à destination nucléaire et/ou corticale ?

Le noyau pédonculopontin est trop petit pour pouvoir être visualisé sur une IRM morphologique. De plus, ce noyau n'a pas de frontière bien définie. Il s'agit de ce que l'on appelle un « noyau ouvert ». La façon de la visualiser chez l'homme est d'utiliser l'IRM fonctionnelle. Il n'est donc aussi pas possible d'en analyser les connexions par tractographie.

M. Pierre GODEAU

Vous avez insisté sur l'intérêt d'un traitement précoce, ce qui correspond à l'attitude classique. Toutefois dans un deuxième temps, certains auteurs conseillent de ne pas prendre de décision prématurée, ce qui a perturbé certains patients craignant une aggravation secondaire de leur état après « la lune de miel initiale ». La controverse est-elle définitivement close ?

Il s'agit d'un débat classique des séances de controverses dans les congrès sur les mouvements anormaux. Ce qui est clair maintenant est que la dopa n'est pas toxique et qu'elle n'aggrave pas la mort neuronale. Le risque est de provoquer des dyskinésies plus précocement. Cependant, la prise en charge précoce va avoir un effet sur la qualité de vie du patient et même améliorer le fonctionnement des effecteurs périphériques, les muscles par exemple, et éviter des conséquences de contractions ou douleurs qui sont secondaires aux lésions dopaminergiques.

M. Jean-Louis DUFIER

Vous avez présenté une image de pulvérisation d'un champ manifestement par du round up. Confirmez-vous la plus grande incidence des maladies de Parkinson dans le monde agricole et estimez-vous que le round up soit une molécule favorisant cette pathologie ?

Plusieurs études épidémiologiques montrent que l'utilisation de pesticides augmente le risque de développer une maladie de Parkinson. C'est en particulier le cas, d'une étude financée par la MSA et réalisée par le Dr Alexis Elbaz de la Salpêtrière. En ce qui concerne spécifiquement le round up les études n'ont pas discriminé suffisamment les pesticides pour répondre à votre question.

M. Claude-Henri CHOUARD

Les nouvelles connaissances apportées par l'IRM fonctionnelle permettent-elles de préciser la physiologie de l'appareil vestibulaire qui est un des éléments de la fonction de l'équilibre ?

Les nouveaux développements de l'imagerie ont permis de faire des progrès considérables sur le fonctionnement du cerveau. Toutefois, l'appareil vestibulaire n'a pas été mis en cause dans les troubles de l'équilibre dans la maladie de Parkinson. Ceux-ci sont provoqués par des changements d'activité dans les ganglions de la base et le cervelet.

M. Jean-Daniel SRAER

Des expériences « in vitro » ont-elles été faites : influence des substances « toxiques » sur des cellules nerveuses en culture ?

Oui de nombreux travaux ont permis de tester diverses substances *in vitro*. C'est en particulier le cas de l'annonacine qui est retrouvée dans les extraits de feuilles et de racines de corossol qui sont utilisés en médecine traditionnelle dans les caraïbes et pourraient être à l'origine de syndromes parkinsoniens atypiques qui ressemblent à la paralysie supranucléaire progressive.

M Jean-Jacques HAUW

Que pensez-vous de l'hypothèse selon laquelle l' α -synucléine pathologique s'agrège en feuilletés β -plissés qui peuvent, par exocytose, selon un mécanisme voisin de celui connu dans les maladies à prions, se transmettre d'un neurone à l'autre ? Cela expliquerait la progression, selon des voies neuro-anatomiques, du processus pathologique.

Il s'agit d'une hypothèse extrêmement intéressante. En effet, l'analyse du cerveau de patients parkinsoniens ayant été traités par greffe de cellules fœtales mesencéphaliques a montré la présence d'inclusion d' α -synucléine dans les cellules greffées. Ces données suggèrent que cette protéine pourrait passer des cellules de l'hôte à celles du greffon par un mécanisme de type prion. Ces données sont à rapprocher des travaux du Dr Braak, un neuropathologiste allemand qui a montré que les dépôts d' α -synucléine suivent une onde ascendante des parties hautes de la moelle épinière vers le cortex cérébral au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Ainsi, comme vous le suggérer très justement, ce mécanisme pourrait contribuer à la progressivité des lésions dans la maladie de Parkinson.