

Les théories d'initiation de la maladie de Parkinson

Plusieurs scientifiques ont montré leurs positions claires sur leurs interprétations de l'évolution des inclusions de Lewy vues dans les synucléinopathies. Ce chapitre propose ici la description de deux théories d'initiation de la MP : tout d'abord la classification de Braak décrivant six stades de l'extension intracérébrale de la MP, menant à la **théorie de Braak** et la **théorie du seuil**, dernière théorie en date sur la pathogenèse de la MP, soulignant la progression simultanée de la pathologie dans les différents systèmes nerveux en fonction de la susceptibilité des neurones.

La théorie de Braak

Heiko Braak est un anatomopathologiste allemand né en 1937 et spécialisé dans la morphologie du système nerveux central. Toujours en activité et coauteur de plusieurs publications au cours de l'année 2017, ses recherches lui ont valu l'attribution d'une théorie éponyme.

La classification de Braak (Braak *et al.*, 2003)

Par l'étude de la distribution des corps de Lewy dans le cerveau de patients atteints ou non de la MP, Braak propose une classification des stades de la MP en fonction des zones cérébrales présentant ces corps de Lewy. Faisant le rappel du constat que la présence de dommages et d'altérations dans la SN est le marqueur majeur de la MP, mais que d'autres zones extra-nigrales du cerveau sont elles aussi atteintes, Braak s'interroge alors sur les voies d'initiation et d'évolution des pathologies parkinsoniennes. La question qu'il se pose alors est : « la pathologie évolue-t-elle de façon simultanée dans toutes les zones nigrales et extra-nigrales ou alors ces sites atteints ont-t-ils des susceptibilités différentes permettant l'apparition des corps de Lewy de façon séquentielle ? ».

Suite à l'analyse *post mortem* de cerveaux provenant de 41 patients diagnostiqués avec la MP, Heiko Braak propose alors une classification en différents stades, en fonction de l'avancement de la distribution des corps de Lewy et des neurites de Lewy dans le cerveau de ces patients. Braak remarque alors que les cas les plus faiblement affectés ont une distribution de corps de Lewy restants confinées dans le noyau dorsal IX/X ou dans la formation réticulée. De plus, il décrit qu'il n'est pas possible d'avoir des lésions corticales sans présence de corps de Lewy dans le tronc cérébral, ce qui suggère une possible progression ascendante des corps de Lewy vers les autres structures cérébrales. Braak et son équipe définissent alors 6 stades d'évolution de la MP, visible dans la figure 23.

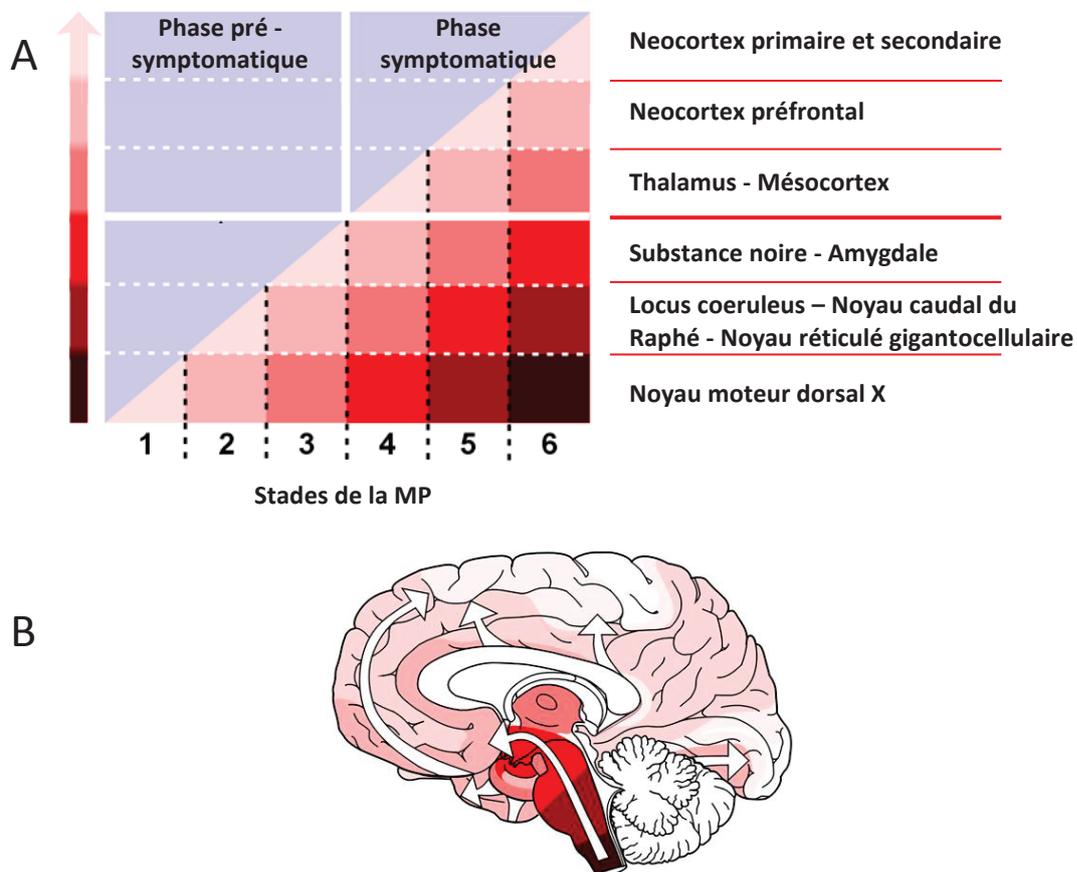


Figure 23 : Classification de la MP selon Braak. **A.** Phases pré-symptomatiques et symptomatiques selon la classification de Braak (Braak 2004). Les premières inclusions intracytoplasmiques de Lewy sont détectées dans le noyau dorsal du nerf X puis se propagent en suivant les réseaux neuronaux. La pente et les couleurs situées sous la diagonale indiquent la sévérité de la neuropathologie détectée dans la zone désignée. **B.** Schéma de la propagation de la pathologie selon l'hypothèse de Braak, les flèches blanches désignent la progression de la pathologie.

Stade 1

Le premier stade correspond à la détection de corps de Lewy dans deux lieux distincts du SNC : dans le tronc cérébral au niveau du noyau dorsal moteur du nerf vague et de la zone réticulée intermédiaire. D'un point de vue structurel, le noyau dorsal du nerf vague projette de longs axones préganglionnaires et amyélinisés reliant de façon directe, principalement par le nerf vague, le SNC aux cellules nerveuses postganglionnaires du SNE. L'autre zone atteinte par les corps de Lewy est le système olfactif, dont le noyau antérieur olfactif et le tractus nerveux présentent eux aussi des corps de Lewy et des neurites de Lewy. Le nombre de corps et de neurites de Lewy est relativement faible à ce stade, notamment dans le noyau dorsal du nerf vague et dans la zone réticulée intermédiaire.

Stade 2

Dans ce deuxième stade, les atteintes vues au stade 1 s'intensifient et progressent vers de nouvelles structures, les lésions se propagent au niveau de la formation réticulée, notamment des neurites de Lewy puis des corps de Lewy sont retrouvés au niveau des noyaux proximaux (noyau raphé caudal, noyau réticulaire gigantocellulaire, locus coeruleus et subcoeruleus). Ces noyaux contrôlent des fonctions somatosensorielles, viscerosensorielles et motrices par des projections faiblement myélinisées projetant dans les centres limbiques.

Les symptômes associés aux phases 1 et 2 ne sont pas moteurs et apparaissent une à deux décennies avant l'apparition des signes cliniques moteurs associés à la MP. En effet, seuls des troubles gastriques ou sensoriels (tels que des anosmies) sont présents dans ces phases, ce qui rend difficile le diagnostic de la MP à ce stade, hormis l'analyse de la substance noire. Il faudrait développer un test prenant en compte tous les symptômes non-moteurs, pour mieux diagnostiquer la MP chez les patients à ce stade bien avant les premiers signes moteurs.

Stade 3

Le troisième stade marque le début de la détection des agrégats intracytoplasmiques dans la substance noire, marqueur principal de la maladie de Parkinson. Ces inclusions colonisent aussi plusieurs zones aux alentours, comme l'amygdale ou le noyau gris

non-thalamique. La cinétique d'apparition des corps et neurites de Lewy dans la SN est particulière, des neurites de Lewy sont d'abord observées dans le noyau postérolatéral, puis ces inclusions intracytoplasmiques sont retrouvées dans les neurones dopaminergiques. Certains types neuronaux particuliers sont touchés à ce stade comme les neurones noradrénergiques du locus coeruleus, les neurones GABAergiques du noyau tubéromammillaire hypothalamique, les neurones cholinergiques du noyau pédonculo pontin, les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé. Dans la suite du noyau dorsal du nerf vague et du système nerveux entérique, le complexe amygdalien (projetant dans ces structures et recevant des connexions par le cortex temporal) présente lui aussi des lésions de type Lewy, en revanche, aucune lésion corticale n'est présente.

Au stade 3, la dégradation de la substance noire n'engendre pas encore l'apparition des premiers troubles moteurs associés à la MP, de plus, à ce stade, les lésions n'engendrent pas une dépigmentation de la substance noire

Stade 4

Cette phase marque la frontière entre la phase pré-symptomatique et la phase symptomatique, marquée par une perte de plus de 70% de neurones dopaminergiques de la substance noire. Le quatrième stade reprend toute la cartographie des lésions des stades précédant, tout en étant plus intense, notamment dans la substance noire, mais aussi dans le noyau sous-coeruleus, où il y a une forte dégénération. Ce stade est marqué aussi par la présence d'inclusions de type Lewy dans le cortex, plus précisément dans le mésocortex antéromédial temporal.

Stades 5 et 6

Les deux dernières phases cliniques de la MP sont marquées par l'évolution des lésions dans presque toutes les zones cérébrales épargnées jusqu'alors. Notamment dans les cortex frontaux, pariétaux et temporaux. À ces stades les symptômes de la maladie s'intensifient à mesure que les zones déjà touchées se saturent de corps et de neurites de Lewy. Dans ces phases symptomatiques avancées, la substance noire est particulièrement atteinte d'une dégénérescence des neurones pigmentés, d'ailleurs visible à l'œil nu. Plusieurs zones sont atteintes de façon sévère, comme le néocortex mais aussi les bulbes

olfactifs. Au stade 6, la totalité du néocortex présente des lésions, ainsi que les aires pré-motrices, motrices et sensorielles. Dans les deux derniers stades de la maladie, les lésions atteignant le cerveau dans une grande majorité des aires cérébrales engendrent des troubles moteurs et cognitifs forts. Notamment, les démences sont des troubles fréquents dans les derniers stades de la MP.

Vulnérabilité des neurones non myélinisés

Cet article publié par Braak et ses collègues (Braak *et al.*, 2003) ouvre la voie à des recherches plus fines sur l' α -syn, soulignant le fait que la substance noire n'est pas la première zone cérébrale présentant des lésions de type corps de Lewy ou neurites de Lewy. Les premières lésions visibles dans le système nerveux central apparaissent au niveau du tronc cérébral, dans le noyau dorsal du nerf vague. La publication en question détaille donc la cinétique de progression des lésions de type Lewy. Ainsi, les neurones les plus susceptibles de développer des corps de Lewy ou des neurites de Lewy présentent deux caractéristiques :

- ◆ Ce sont des neurones ayant des projections disproportionnellement longues par rapport à la taille de leur soma (Fig 24 C, adaptée de Braak 2004)
- ◆ Ce sont des neurones dont les axones sont peu ou pas myélinisés

À l'inverse, les neurones les plus résistants aux inclusions intra-cytoplasmiques auront les caractéristiques suivantes :

- ◆ Des projections courtes et ramifiées (Fig 24 A)
- ◆ Une gaine de myéline épaisse (Fig 24 B)

Les facultés neuro-protectives de la myéline seraient dues aux propriétés intrinsèques des neurones myélinisés : plus le neurone comporte une gaine de myéline épaisse, moins la transmission du signal demande d'énergie ; ceci pourrait réduire la vulnérabilité du neurone.

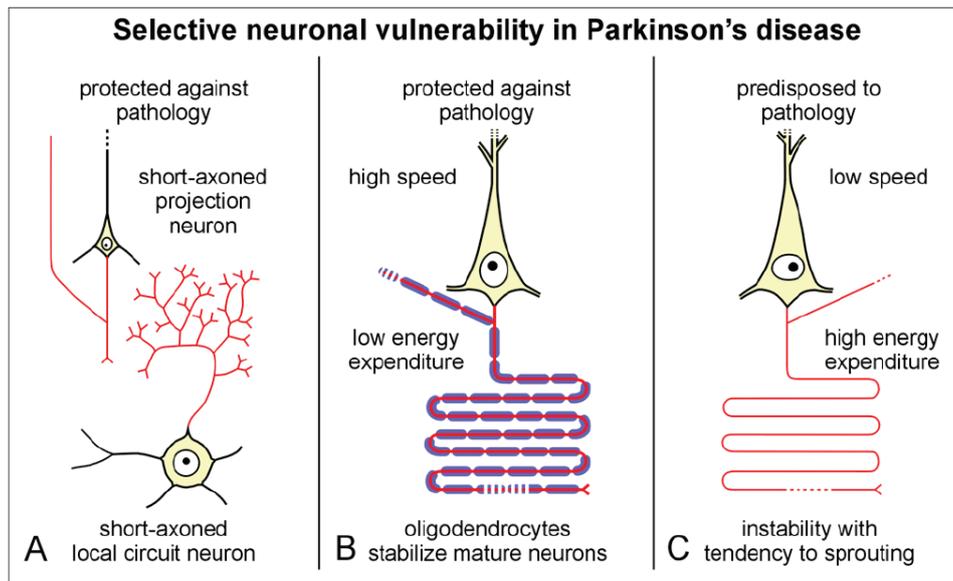


Figure 24 : Vulnérabilité sélective des neurones en fonction de leur myélinisation. Extrait de Braak et al., 2007.

La théorie du « double hit » - Théorie de Braak – (Hawkes et al., 2007)

Forts de l'article décrivant la distribution des lésions de type Lewy dans le système nerveux central en fonction de l'avancement de la MP, Hawkes, Del Tredici et Braak proposent l'énoncé d'une théorie d'initiation de la MP : la théorie du « double hit » (Hawkes et al., 2007).

Cet article datant de 2007 est une revue de la littérature faisant le constat que les atteintes extra nigrées précèdent les symptômes moteurs, elles doivent être prises en compte pour mieux définir la pathogenèse de la MP. Ils listent donc toutes les dysfonctions extra nigrées sous deux aspects : les troubles de l'odorat et les troubles du système nerveux autonome. Dans cet article, une description fine des stades prodromaux de la MP est faite, détaillant les troubles des systèmes nerveux périphériques vus dans la MP.

🌐 Les problèmes relatifs à l'odorat.

La phase présymptomatique de la MP est concomitante à des troubles divers relatifs à l'odorat et au goût. Ici sont décrits des tests psychophysiques (University of Pennsylvania

Smell Identification Test (UPSIT)) et neurophysiques (olfactory event-related response (OERP) permettant de mettre en avant des troubles sensoriels. Notamment, plusieurs études prospectives chez des individus à risque ont tenté de prédire la MP (Haehner *et al.*, 2007; Ponsen *et al.*, 2009). Ces études, au succès mitigé, ont tout de même permis de corrélérer des signes non moteurs au déclenchement de la MP, dans les années suivant le test. Cependant il est à noter que 10 à 20% des personnes diagnostiquée comme ayant la MP ont un odorat parfaitement fonctionnel (Hummel *et al.*, 2010).

Les problèmes relatifs au système nerveux autonome

L'autre aspect des dysfonctions extra nigrées se situe au niveau du système nerveux autonome, dont la structure est décrite au chapitre 5 de cette thèse. Ainsi, le tube digestif est innervé par deux nerfs : le nerf vague et les nerfs parasympatiques, et ces nerfs seraient impliqués dans les phases pré-symptomatiques de la MP. Un large éventail de troubles relatifs à ces nerfs est constaté et pourrait être en lien avec les stades initiaux de la MP. Des difficultés à avaler, des ballonnements, des nausées, constipations, perte d'appétit et perte de poids, sont des troubles mis en avant dans cette revue. Ici aussi des études prospectives ont déterminé que la constipation est un signe avant-coureur de la MP. Certaines études montrent qu'au minimum 60% des patient atteint par la MP ont des troubles intestinaux (constipations, troubles d'expulsion) (Cersosimo *et al.*, 2013), aussi, le temps d'expulsion des fèces s'allonge, passant de 20h chez les contrôles à plus de 40h chez les patients parkinsoniens (Rossi *et al.*, 2015).

Les troubles cardiaques font aussi partie de l'éventail des désordres liés au système nerveux autonome. Chez les patients atteints, un rythme cardiaque anormal est souvent diagnostiqué. Il est à noter que des corps de Lewy sont retrouvés dans le plexus cardiaque de certains patients décédés de la MP (Kasanuki *et al.*, 2015; Wakabayashi *et al.*, 1993). Des troubles du sommeil sont aussi détectés chez des patients parkinsoniens se caractérisant par des épisodes de mouvement oculaires rapides.

L'énoncé de la théorie de Braak

Pour résumé, Braak et ses collègues proposent une hypothèse concernant la provenance et la progression des corps de Lewy et neurites de Lewy :

“We propose that an unknown neurotropic pathogen initiating the pathological process underlying sporadic PD adopts a two-pronged attack on the nervous system: anterogradely, via olfactory pathways; and retrogradely, via enteric plexuses and preganglionic vagal fibres.” (Hawkes et al., 2007)

« Nous proposons qu'un pathogène neurotrophe initie les processus pathologiques des cas sporadiques de la MP par une double attaque sur le system nerveux : de façon antérograde par les bulbes olfactifs et de façon rétrograde par les plexus entériques et les fibres préganglioniques vagues »

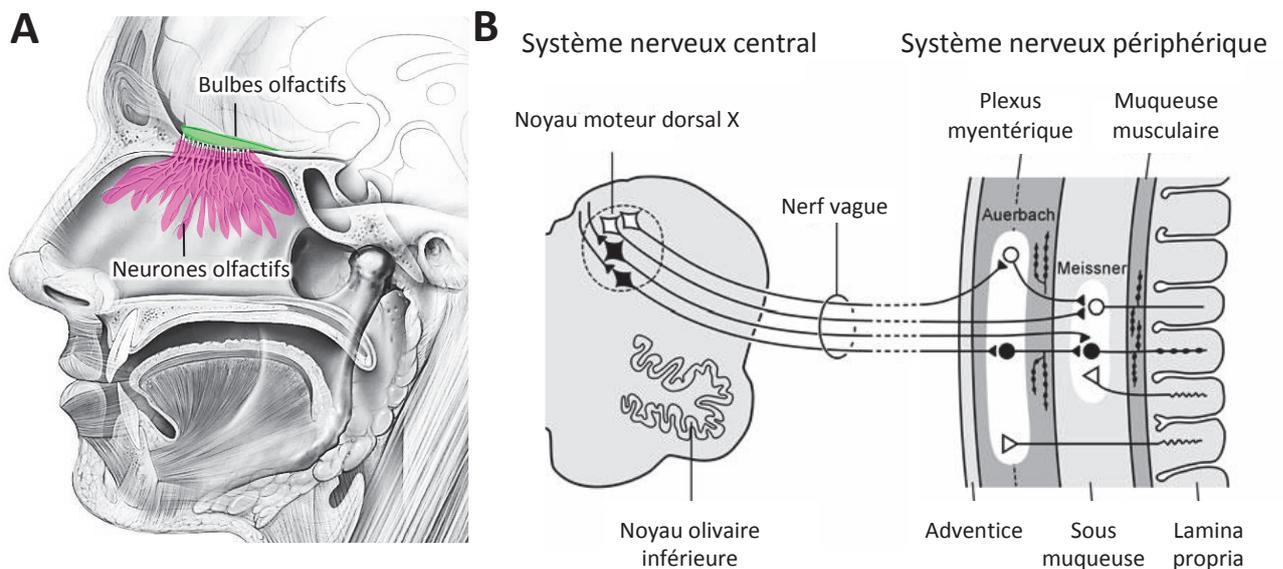


Figure 25 : Représentation schématique des deux voies d'entrée de l'agent pathogène neurotrophe selon la théorie de Braak. **A.** Bulbes olfactifs et neurones olfactifs. **B.** Schéma de l'innervation du système nerveux entérique, relié au système nerveux central par le nerf vague. Adapté de Braak et al., 2007.

Crédibilité de la théorie

+ En faveur

- ▶ Théorie très étudiée et éprouvée, commençant à faire consensus.
- ▶ La transconformation depuis une structure en hélice α vers un feuillet β va dans le sens de cette théorie.
- ▶ La propagation de cellule à cellule de l' α -syn est démontrée par des greffes de neurones.

- En défaveur

- ▶ L'apparition précoce des perturbations des mouvements oculaires rapides est incohérente.
- ▶ La théorie de Braak pourrait ne pas expliquer toutes les formes de la MP.
- ▶ Il y a peu de relations entre la classification de Braak et la sévérité apparente de la MP.

La théorie de Braak possède donc les arguments en faveur et en défaveur. Cette théorie est la théorie la plus reprise dans l'étude l'initiation de la MP, cela ne signifie pas pour autant que cette théorie soit juste et notamment applicable à tous les cas de la MP.

Cette théorie implique la diffusion « prion like » de l' α -syn pathologique, de cellule à cellule, avec une action de « seeding », c'est-à-dire de d'engranger à partir d'une « graine », ici l' α -syn transconformée, la transconformation d'autres protéines, comme il a déjà été décrit dans le chapitre précédent. L'un des arguments majeur dans cette théorie est l'article de Kordower et collègues (Kordower *et al.*, 2008). Pour aller plus en détail dans cette étude, celle-ci porte sur une patiente atteinte de la MP, greffée dans le putamen avec un greffon solide de mésencéphale ventral embryonnaire humain dans le but d'améliorer ses symptômes moteurs. Après cette greffe, ses symptômes se sont améliorés, puis sont réapparu 10 ans après la greffe. La patiente est décédée 14 ans après l'opération. L'élément marquant de cette étude est que l'étude des neurones greffés montre des inclusions intracytoplasmiques d' α -syn agrégée et non-agrégée dans 2 à 5 % de ceux-ci. Ceci sous-entend la diffusion de la pathologie parkinsonienne dans les neurones greffés de cellule à cellule, ainsi cette colonisation en α -syn agrégée pourrait s'apparenter à un mécanisme de type prion, d'où l'appellation « prion-like ». Cependant, cette diffusion de proche en proche ne suffit pas définir l' α -syn comme étant prion-like. L' α -syn ainsi transférée (mal repliée)

dans la cellule exogène doit pouvoir aussi « corrompre » et recruter la forme native de la protéine pour être définie comme prion-like (Dunning *et al.*, 2013). Cependant ce mécanisme n'a encore jamais été clairement démontré.

Les arguments en défaveur de la théorie de Braak sont que cette théorie ne s'applique pas à tous les cas de la MP. En effet, la substance noire est atteinte dans 100% des cas de la MP, cependant certaines zones selon les patients ne sont pas atteintes. Selon les études cliniques post-mortem, environ 7% des patients parkinsoniens montrent un noyau dorsal du nerf vague exempt d' α -syn pathologique (Kalaitzakis *et al.*, 2008). Cette étude a aussi montré que 47% des cas de la MP ne suivent pas une ascension progressive, caudo-rostrale, des corps de Lewy lors de la MP. Le fait qu'entre 6,3 et 47% de tous les cas cliniques, confirmés par analyses *post-mortem* ne suivent pas strictement la classification de Braak, et que dans environ 7% des cas le noyau dorsal du nerf vague est exempt de toute pathologie malgré une pathologie présente dans le tronc cérébral supérieur ou même les régions corticales suggèrent que la progression ascendante proposée par la classification peut ne pas être la seule voie possible de progression de la maladie. (Attems et Jellinger, 2008; Burke *et al.*, 2008; Jellinger, 2009; Parkkinen *et al.*, 2008).

La théorie de Braak n'est pas ou peu associée à la sévérité de la MP. En effet, si la classification de Braak représente l'évolution temporelle réelle de la MP, il devrait y avoir une relation entre les stades de Braak et la durée ou la sévérité de la maladie. Cependant la classification de Braak ne donne aucune échelle de temps ou de gravité de la MP en fonction des stades exposés. Aussi, certains patients présentant une distribution des inclusions de Lewy associée aux stades 4 de la classification de Braak et plus, ne présentent pas de signes de parkinsonisme.

L'apparition précoce des troubles de mouvements oculaires rapides vus 10 ans avant l'apparition des troubles moteurs paraît incohérente avec la classification de Braak. Ce trouble non moteur est prédictif d'une maladie neurodégénérative. Entre 81 et 90% des patients ayant des troubles de mouvements oculaires rapides déclencheront une maladie neurodégénérative, dont 50% développeront une MP pendant la décennie suivante. Ces

troubles, présents bien avant les symptômes moteurs, sont dus à une accumulation d' α -syn pathologique dans le tronc cérébral (Howell et Schenck, 2015; Seidel *et al.*, 2015)

En conclusion, la théorie de Braak pourrait n'être valable que pour une partie de tous les cas de la MP, ceci montrant la variété des types de MP rencontrée.

Théorie alternative : La théorie du seuil

En début d'année 2017, une théorie alternative à la théorie de Braak vient proposer une alternative possible à l'initiation de la MP, la théorie du seuil (« *Threshold theory* »). La théorie de Braak, comme décrit dans le paragraphe précédent fait état d'une ascension de l' α -syn le long des nerfs périphériques pour atteindre le cerveau. La théorie alternative proposée ici par Engelender et collègues propose une initiation simultanée dans tous les systèmes nerveux, tant centraux que périphériques (Engelender et Isacson, 2017).

La théorie du seuil n'impliquerait pas la dissémination de l' α -syn de cellule à cellule de type prion, mais les neurones atteindraient un « seuil » de pathologie avec le vieillissement de l'individu menant à l'accumulation pathologique de l' α -syn dans les cellules et, en fonction de la quantité de protéines toxiques qu'ils peuvent tolérer, cela mènerait à leur dégénération. Par exemple, les neurones du système nerveux périphérique auraient un seuil de déclenchement de la pathologie bas, alors que les neurones du système nerveux central auraient un seuil de déclenchement haut, ce qui expliquerait les symptômes non moteurs détectés bien avant les symptômes moteurs. Les chercheurs spéculent donc sur le fait que dans le SNE il n'y aurait pas de mécanismes permettant de compenser un dysfonctionnement lié à l' α -syn et ces neurones auraient donc un seuil de tolérance plus faible pour la toxicité de l' α -syn.

Cette théorie s'appuie aussi grandement sur les critiques de la théorie de Braak faite dans les pages précédentes. Elle s'appuie surtout sur le fait qu'il n'y a encore aucun consensus qui n'a pu être déterminé dans les mécanismes d'initiation de la pathologie et que la théorie de Braak reste contestée par de nombreux groupes (Burke *et al.*, 2008). Dans

une étude précédente, l'étude des cerveaux de 71 patients décédés de la MP a permis de montrer que 47% des cas ne présentaient pas un schéma de dissémination de l' α -syn attendu par la théorie de Braak et que 7% avaient un noyau dorsal du nerf vague exempt de toute inclusion de Lewy. (Kalaitzakis *et al.*, 2008).

L'autre problème que voit l'auteur dans la théorie de Braak est l'apparition des troubles des mouvements oculaires rapides, vus dans les phases pré-symptomatiques de la MP. Ces troubles sont forcément associés avec des défauts au niveau de la formation réticulée et montrent une apparition généralisée des inclusions de Lewy, expliquant leur théorie du seuil.

Les auteurs de cette théorie mettent l'accent sur le fait qu'il serait plus intéressant de comprendre pourquoi l' α -syn s'accumule dans les neurones et comment ces neurones meurent dans la maladie plutôt que d'étudier les mécanismes de propagation de type prion de la protéine.

Crédibilité de la théorie

+ En faveur

- ▶ Théorie novatrice prenant en compte d'autres arguments concernant la MP.
- ▶ Théorie couvrant mieux la neuropathologie observée chez les patients parkinsoniens.
- ▶ Les expérimentations murines avec injections systémiques de neurotoxiques montrent un déclenchement précoce dans le SNE

- En défaveur

- ▶ Théorie très peu étudiée et citée, peine à se faire une place avec la force que représente la théorie de Braak.
- ▶ Cette théorie ne s'associe pas à tous les cas de la MP non plus.
- ▶ Des recherches restent encore à être menées pour étayer les arguments des auteurs de cette théorie.

L'un des arguments majeurs de cette théorie est que la progression des lésions ne correspond pas à la sévérité apparente de la pathologie. De plus, des disparités existent entre la présence d'inclusions intra cytoplasmiques et la perte neuronale. Bien qu'il y ait une certaine superposition entre régions présentant des corps de Lewy et celle présentant une perte neuronale, la gravité des symptômes observés et la distribution des régions affectées au cours de la MP indiquent des schémas de progression différents, visibles sur la figure 26. Ces schémas de progressions semblent d'ailleurs indépendant des projections neuronales suggérant que la propagation de type « prion-like » par les connexions neuronales serait peu probable et d'autres éléments entreraient en jeu dans la progression des inclusions pathologiques (Surmeier *et al.*, 2017).

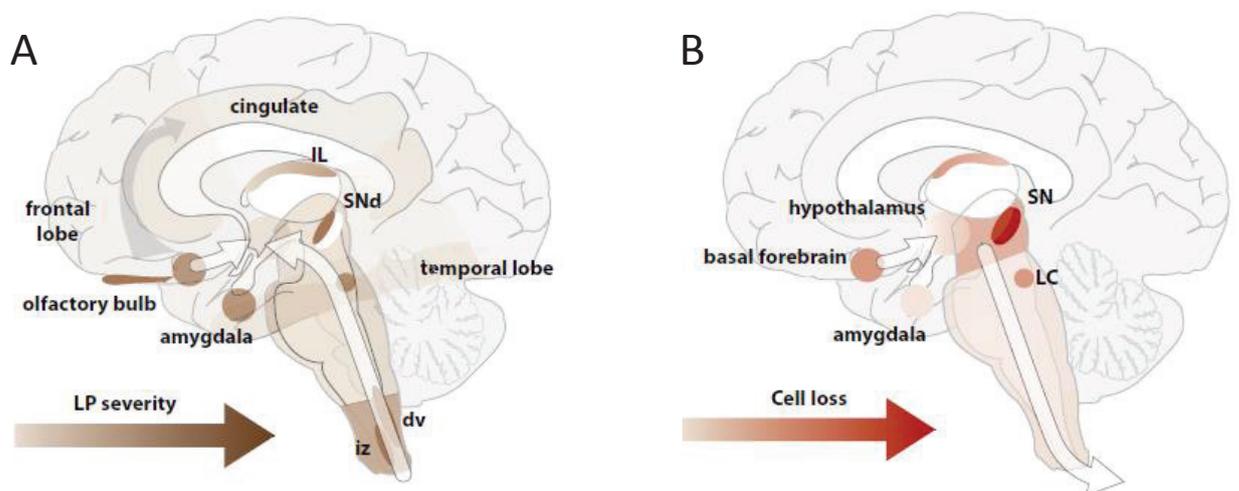


Figure 26 : Comparaison entre (A) la distribution des corps de Lewy observés dans la MP et (B) les zones présentant des pertes neuronales. Ces zones ne se superposent pas parfaitement. Adapté de (Surmeier *et al.*, 2017)

Les théories d'initiation de la MP sont enthousiasmantes et permettent d'expliquer la pathogenèse pour différents sous-groupes de la maladie, sans pour autant faire consensus auprès des spécialistes. Des recherches restent à être menées pour comprendre les mécanismes réels, précédant l'apparition des premiers corps de Lewy et expliquant la cause de cette apparition. Aussi différentes soient-elles en termes d'initiation de la pathologie, ces deux théories font écho de troubles au niveau du système nerveux périphérique. Plusieurs liens ont été démontrés entre les stades pré-symptomatiques de la MP et le système nerveux entérique (SNE), notamment avec la présence de forme pathologiques de l' α -syn dans les plexus nerveux du SNE.