

Les α -synucléinopathies

Les maladies neurodégénératives représentent un vrai défi pour la recherche fondamentale et clinique. En France, d'après les chiffres du ministère des Solidarités et de la Santé, plus de 850 000 personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer (MA), 200 000 par la maladie de Parkinson (MP) et 100 000 par la sclérose en plaque. La MP est donc la deuxième maladie neurodégénérative la plus répandue en France. Cette maladie ne change pas l'espérance de vie, mais elle affecte particulièrement la qualité de vie. La MP fait partie d'un groupe de maladies liées à une protéine neuronale, l' α -synucléine (α -syn), appelées les α -synucléinopathies.

La famille des α -synucléinopathies comporte au moins trois membres : La MP, la démence à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystématisée (MSA).

La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative se caractérisant par une évolution progressive et lente de symptômes moteurs délétères. Les causes de cette maladie peuvent être divisées en deux groupes distincts : les cas familiaux, dus à des anomalies génétiques, et les cas idiopathiques, dont l'étiologie multifactorielle ne permet pas d'identifier clairement la cause du déclenchement de la maladie. Les symptômes de la maladie de Parkinson sont assez facilement identifiables, caractérisés par des tremblements incontrôlés, une rigidité et une posture voûtée. Ces symptômes sont dus à la dégénérescence de neurones dopaminergiques au niveau de la substance noire du cerveau des individus atteints, dont les neurones présentent des corps d'inclusions intracytoplasmiques composées majoritairement d' α -syn. Cette dégénérescence est due à l'accumulation de protéine d' α -syn au niveau de ces neurones (Kalia et Lang, 2015).

De nos jours, la MP aussi est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde, elle affecte environ 4% de la population française ayant plus de 60 ans. Son incidence et sa prévalence sont variables en fonction du pays et des études épidémiologiques. En France, l'incidence annuelle de la MP est de 36 à 49 pour 100 000 par ans, toutes populations confondues. Si l'on considère des intervalles d'âge, l'incidence de la MP augmente à 139-172 pour 100 000 habitants dans l'intervalle 65-74 ans, à 251-313 pour 100 000 chez les personnes âgées de plus de 85 ans et de sexe masculin. La prévalence de la MP est là aussi différente selon l'intervalle d'âge considéré, elle est de 293-376 pour 100 000 dans la tranche d'âge 55 – 64 et augmente jusqu'à 3760-4578 pour 100 000 en considérant les personnes âgées de plus de 85 ans. (Blin *et al.*, 2015; Wong *et al.*, 2014).

Neuropathologie de la MP

L'une des particularités de la MP est qu'elle est le plus souvent diagnostiquée lors de l'apparition des premiers symptômes moteurs caractéristiques de la maladie. Cependant, ces symptômes ne marquent pas le début de la maladie, celle-ci s'est déclenchée une voire deux décennies précédent l'apparition de ces symptômes. (Prigent *et al.*, 2017)

Dégénérescence de la substance noire

L'élément clé dans la neuropathologie de la MP est la dégénérescence des neurones dopaminergiques dans la partie *pars compacta* de la substance noire (SN), visible sur la Figure 2. Découverte en 1786 par Félix Vicq d'Azyr, médecin et anatomiste français, cette partie des ganglions de la base possède de nombreux rôles dans les mouvements et la récompense. Anatomiquement, la SN est constituée de deux parties : la SN *pars compacta*, composée principalement de neurones dopaminergiques facilement identifiables par un examen macroscopique car ils sont pigmentés par de la neuromélanine, et la SN *pars reticulata*, moins dense que la SN *pars compacta*, elle possède une forme réticulée car elle est composée principalement de projections neuronales (Barter *et al.*, 2014; Parent et Parent, 2010).

Parmi les fonctions de la SN *pars compacta*, certaines seraient impliquées dans le mouvement, même si le rôle de la SN dans le contrôle moteur est indirect ; car la stimulation électrique de cette zone n'entraîne pas de mouvement. Cependant, la dégénérescence de la

SN *pars compacta* a une grande influence sur le mouvement, comme en témoignent les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. En effet son activation par des stimuli électriques n'engendre pas de mouvements chez le rat, son rôle résiderait donc dans la régulation du mouvement par l'inhibition (Wu *et al.*, 2012). Cette perte d'inhibition du mouvement inhérente aux neurones dopaminergiques de la SN *pars compacta* expliquerait en partie les tremblements observés dans la MP.

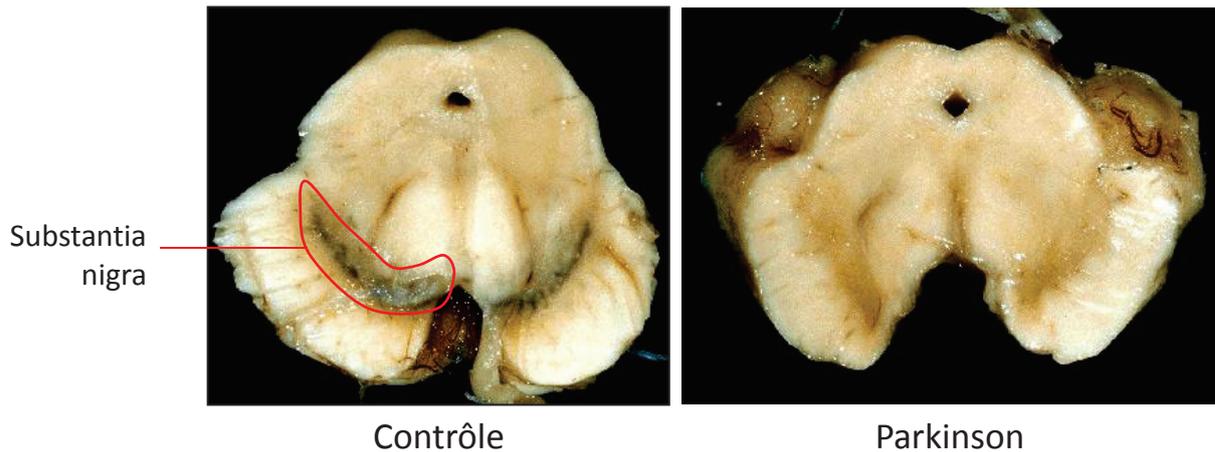


Figure 2 : Comparaison macroscopique de la SN dans un individu sain (A) et chez un patient Parkinsonien (B). La substance noire apparaît nettement moins pigmentée chez le patient atteint par la MP.

Il est à noter que la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire est associée à l'accumulation d'une forme pathologique hyperphosphorylée de l' α -syn. (Wang *et al.*, 2012).

🌐 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la MP peuvent être regroupées en deux grandes familles, les symptômes non-moteurs et les symptômes moteurs. La particularité de ces deux groupes de symptômes est que les symptômes non moteurs apparaissent une à deux décennies avant les premiers signes cliniques moteurs caractéristiques de la MP (Figure 3). Il est donc d'intérêt de travailler ces phases précoces et asymptomatiques de la maladie car plus la maladie est décelée tôt, plus un traitement peut être administré tôt, afin de ralentir sa progression (Hughes *et al.*, 2002; Sveinbjornsdottir, 2016).

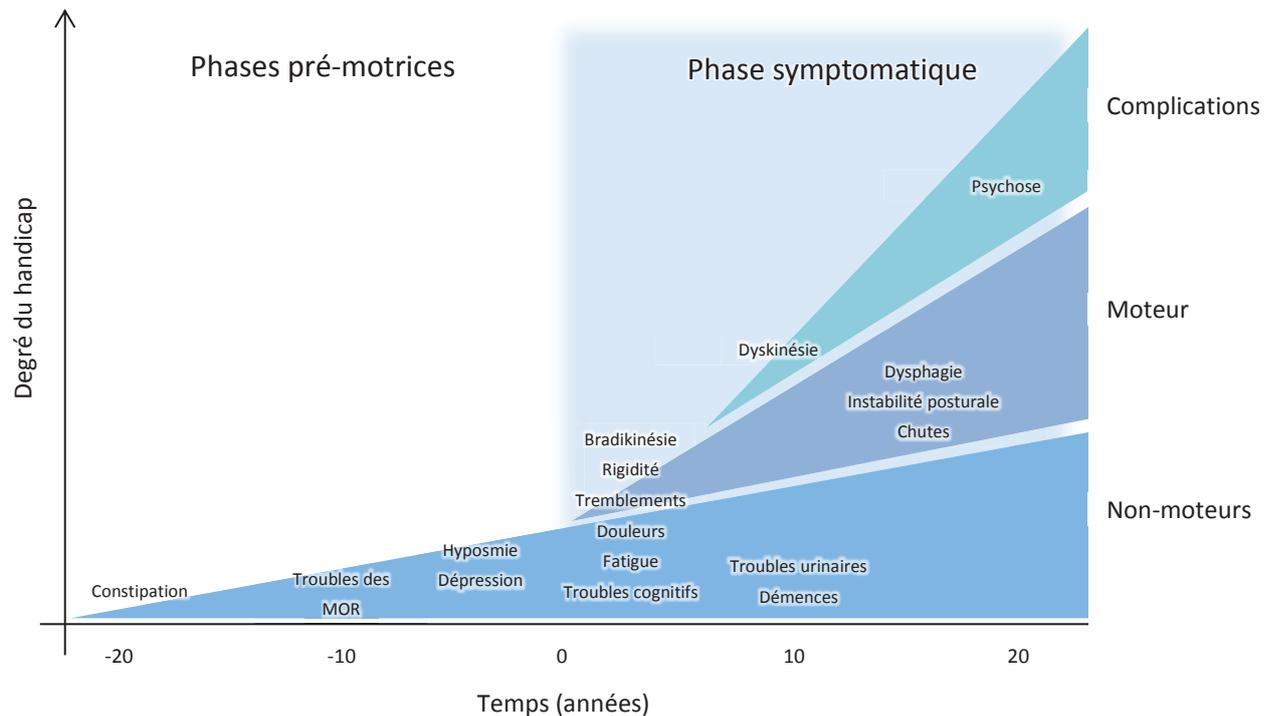


Figure 3 : Cinétique d'apparition des manifestations cliniques de la MP. MOR : Mouvements oculaires rapides. Adapté de (Kalia et Lang, 2015)

🌐 Les symptômes non-moteurs

Les symptômes non-moteurs de la MP se présentent sous une multitude de manifestations non spécifiques. Ces symptômes peuvent être des anomalies dans la régulation des cycles circadiens, des fonctions cognitives défailantes, des troubles du système nerveux autonome ainsi que des défauts d'intégration sensorielle. Ces symptômes apparaissent une à deux décennies avant la phase symptomatique (Poewe, 2008).

🌐 Troubles autonomes

Des dysfonctionnements du système nerveux autonome sont présents dans la quasi-totalité des cas de MP. Ces troubles touchent le système digestif, le système urogénital, et la régulation de la tension artérielle. (Micieli *et al.*, 2003)

- ◆ D'un point de vue clinique, la constipation désigne un prolongement du temps de transit intestinal. Elle est présente, selon les études, chez 28 à 61% des patients atteints de la MP (Edwards *et al.*, 1991; Kaye *et al.*, 2006; Visanji et Marras, 2015).

Cette constipation ne serait pas due à une dénervation sympathique colique des plexus myentériques (Corbille *et al.*, 2014).

- ◆ Le système urogénital présente aussi des atteintes chez les patients parkinsoniens. Ces troubles se traduisent par des troubles de l'érection, des fuites urinaires, des mictions incomplètes et de l'incontinence. (Jost, 2013; Swaminath *et al.*, 2010)
- ◆ Des hypotensions orthostatiques, désignant le fait de subir une baisse de tension en passant de la posture allongée à la posture debout, affectent environ 20 à 30% des patients atteints par la MP (Micieli *et al.*, 2003).

Troubles neuropsychiatriques

Contrairement à l'étude de cas publiée par James Parkinson en 1817, où il est rapporté que la MP n'affecte pas l'intellect ni les sens, il est montré que des troubles neuropsychiatriques sont présents chez les patients parkinsoniens.

- ◆ La dépression affecte de 4 à 70% des patients. Cette dépression se manifeste par des pertes d'intérêt, de la fatigue et de l'anhédonie. Le patient peut aussi présenter des crises d'angoisse (Hemmerle *et al.*, 2012; Marsh, 2013; Rihmer *et al.*, 2014).
- ◆ Les troubles du sommeil font partie des symptômes non moteurs les plus fréquents et comprennent une multitude de désordres liés au sommeil tels que des difficultés d'endormissement, un sommeil léger menant à des phases de réveil fréquentes et des crampes nocturnes. Surtout, les patients atteints de MP ont des perturbations du sommeil paradoxal, présentes durant les phases de mouvements oculaires rapides. Les patients perdent dans ces phases l'atonie musculaire associée au sommeil, conduisant à une activité motrice calquée sur l'activité cérébrale. Ceci mène à des rêves lucides que les patients décrivent comme effrayants, conduisant à un comportement éventuellement violent, voire dangereux, tant pour le patient que pour son partenaire (Poryazova *et al.*, 2013).
- ◆ Des psychoses et démences sont aussi vues dans la MP. Les psychoses se traduisent par des hallucinations visuelles (vues chez 30% des patients) et des délires (5% des patients). Ces troubles peuvent mener à des démences (Friedman, 2013).

Troubles sensoriels

L'autre aspect des symptômes non-moteurs de la MP est l'atteinte des systèmes sensoriels et somatosensoriels, notamment dans l'intégration de la douleur et des informations provenant des sens.

- ◆ Hyposmies et anosmies sont repérées dans environ 90% des cas de MP. Ces pertes de goût et d'odorat sont associées à une neuropathologie des bulbes olfactifs. La présence de ces symptômes pourrait être prédictif d'une démence associée à Parkinson. (Hawkes *et al.*, 1997; Pearce *et al.*, 1995; Takeda *et al.*, 2014; Ubeda-Banon *et al.*, 2014).
- ◆ Des douleurs chroniques sont aussi liées à la MP. Ces douleurs peuvent être des sensations de brûlure, de picotement, ou même des douleurs d'intensité beaucoup plus forte. Les mécanismes biologiques de ces douleurs fantômes sont encore peu compris, mais celles-ci seraient présentes dans 40 à 60% des cas de MP (Ford, 2010; Simuni et Sethi, 2008).

Ces symptômes non-moteurs, pour la plupart associés à la phase pré-symptomatique de la MP, pourraient être utilisés à des fins prédictives sachant que ces symptômes apparaissent plusieurs années avant le déclenchement des symptômes moteurs.

Les symptômes moteurs

La maladie de Parkinson est caractérisée par un spectre de symptômes large, plus ou moins spécifiques, rendant son diagnostic dans les premières phases symptomatiques (motrices) difficile. La symptomatologie motrice est la plus visible et handicapante. Lors de l'apparition des premiers symptômes moteurs majeurs de la MP, environ 70% des neurones dopaminergiques du système nigrostrié sont déjà détruits. La maladie est diagnostiquée pour la plupart des cas lors de l'apparition des premiers symptômes moteurs. Ces symptômes majeurs sont :

Bradykinésie

La bradykinésie est un symptôme constitutif la MP se traduisant par une lenteur dans l'exécution des mouvements volontaires. Cette lenteur se traduit par plusieurs traits phénotypiques caractéristiques de la MP, handicapant dans la vie quotidienne. Au niveau

des membres inférieurs la bradykinésie se repère par une démarche ralentie, avec des pas plus rapprochés (Schilder *et al.*, 2017). Au niveau des membres supérieurs cela se repère par la difficulté d'effectuer des actions telles que l'écriture, les tâches ménagères ou l'hygiène quotidienne. Au niveau du visage, les expressions sont moins marquées, accompagnées par des changements de la voix, plus faible et plus atone. Les mimiques du visage s'estompent. Au niveau de la bouche, la lenteur dans les mouvements entraîne des troubles de la déglutition menant, dans les phases avancées de la MP, à des dénutritions sévères nécessitant une prise en charge médicale et adaptée. Des pertes de salive sont aussi courantes chez les patients atteints d'une bradykinésie, résultant d'une équation simple : si les déglutitions sont plus espacées, la salive se retrouve en excès dans la bouche. (Pal et Goetz, 2013)

Akinésie

L'akinésie est en quelque sorte un symptôme allant de pair avec la bradykinésie. Alors que la bradykinésie est une lenteur dans les mouvements, l'akinésie désigne la lenteur dans leur initiation, pouvant, dans les cas de mouvements volontaires, être exacerbée chez le patient par l'appréhension de réaliser un mouvement ralenti ou mal maîtrisé (Schilder *et al.*, 2017). Ce symptôme est particulièrement handicapant pour les personnes atteintes de la MP en cas de nécessité de mouvement rapide comme lors d'une chute (impossibilité de se rattraper) ou dans l'initiation d'un mouvement de réflexe (retrait d'un membre lors d'une brûlure). La lenteur de l'initiation du mouvement peut donc entraîner d'autres complications plus graves, pouvant mener à des décès (Birkmayer et Hornykiewicz, 1998).

Hypertonie

L'hypertonie musculaire est un symptôme associé à un tonus musculaire trop élevé. Deux types d'hypertonie existent : l'hypertonie plastique où, lors du mouvement volontaire d'un membre, celui-ci résiste et cède par à-coups, et l'hypertonie élastique où le membre en action revient à sa position initiale lors de l'arrêt de la stimulation. Dans le cas de la MP, c'est l'hypertonie plastique qui est le plus souvent rencontrée. La cocontraction des muscles agonistes et antagonistes des membres mène à une rigidité générale du corps, amplifiant la lenteur des mouvements. Cette hypertonie mène à des douleurs musculaires intenses dues à la sur-stimulation des muscles (Hobson, 2003; Schilder *et al.*, 2017).

Tremblement de repos

L'un des signes majeurs de la MP, et surtout le plus apparent, sont les tremblements. Les tremblements sont considérés comme symptomatiques dès lors qu'ils sont involontaires, marqués par une oscillation rythmique et incontrôlable d'un membre, plus souvent à l'extrémité de celui-ci. Dans le cas de la MP, le tremblement est dit « de repos » car il est présent lors des phases de repos du patient, lorsque le muscle n'est pas stimulé. Il est à noter que le tremblement disparaît pendant le sommeil et réapparaît lors du réveil. Les tremblements décrits ici sont majoritairement présents sur les mains, les jambes et le menton, dont la fréquence d'oscillation varie de 4 à 7 sursauts par secondes. Ces tremblements sont les symptômes les plus visibles et identifiables de la MP et ils ont la particularité d'apparaître de façon unilatérale (Hallett, 2012; Sveinbjornsdottir, 2016).

Troubles de l'équilibre :

Les troubles de l'équilibre sont une conséquence de tous les symptômes moteurs précédemment décrits. En effet, la combinaison d'une lenteur d'exécution des mouvements, d'une rigidité posturale, d'une rigidité dans l'exécution de mouvements volontaires et de tremblements rend la stature debout particulièrement difficile, obligeant le patient à tenir à une posture voûtée pour partie permettant d'abaisser son centre de gravité (Kimmell *et al.*, 2015).

Épidémiologie de la MP

Les causes de la MP sont multiples et incriminer un seul facteur suite à l'apparition de la maladie est presque impossible. L'étiologie de la MP peut être séparée en deux groupes distincts : les cas familiaux et les cas idiopathiques. Dans ce chapitre, seuls les cas idiopathiques seront détaillés, les cas familiaux seront détaillés plus tard dans ce document.

Les cas idiopathiques

La maladie de Parkinson possède une étiologie multifactorielle rendant difficile d'incriminer une cause précise à son apparition. Malgré cela, des facteurs de risque ont pu être identifiés par des études épidémiologiques. Beaucoup de revues de la littérature ou de méta analyse rassemblent ces facteurs (Kiebertz et Wunderle, 2013; Ritz *et al.*, 2007; Van Den Eeden *et al.*, 2003; Wirdefeldt *et al.*, 2011).

Les facteurs de risques



L'âge

La plupart des maladies neurodégénératives partagent ce facteur de risque. Plus un individu vieillit, plus il devient à risque de déclencher une maladie neurodégénérative (MA, MP...). Dans le cas de la MP, James Parkinson faisait déjà ce constat dans son étude de cas de personnes atteintes d'une « *paralysie agitante* » où tous les cas décrits ont un âge avancé. L'incidence de la maladie augmente ainsi dans les tranches d'âge 60-70 ans et 70-90 ans. Ces données suggèrent qu'il existerait des facteurs intrinsèques dans les processus de vieillissement prédisposant au développement de la MP, comme par exemple l'exposition à des facteurs environnementaux (Campdelacreu, 2014). En France, l'âge moyen de diagnostic est de 58 ans, cependant la MP n'abaisserait pas l'espérance de vie, particulièrement pour les patients ne développant pas de démences (Hobson *et al.*, 2010).

Le sexe

La maladie est environ 1,5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. La première interprétation pourrait être que les hommes ont une plus grande exposition à certains facteurs environnementaux qui augmentent le risque de la maladie. Plusieurs études ont déjà comparé les taux d'incidence annuels dans les deux sexes (Caslake *et al.*, 2013; Wooten *et al.*, 2004). Cette étude définit un ratio d'incidence homme/femme ajusté selon l'âge de 1,5 (Wooten *et al.*, 2004). Une autre interprétation serait qu'il existe des effets potentiellement protecteurs des œstrogènes ou des effets nocifs de la testostérone en ce qui concerne le développement de la MP. Il a été montré que des femmes ayant subi une ovariectomie étaient plus susceptibles d'avoir une MP que celles qui n'ont pas eu d'opérations, ce qui montrerait un rôle plutôt protecteur des œstrogènes (Rocca *et al.*, 2008). Des études récentes montrent que les différences d'incidence de la MP entre les hommes et les femmes auraient tendance à s'accroître avec l'âge, soulignant là aussi l'implication d'autres facteurs (Moisan *et al.*, 2016).

Les pesticides

Le lien entre l'exposition à des pesticides et le déclenchement de la MP a été mis en avant dans les années 70 par deux affaires impliquant une erreur de synthèse de drogues.

Premièrement en 1976 un étudiant en chimie a cherché à synthétiser du MPPP, drogue récréative légale, dans un laboratoire improvisé chez lui. La réaction est relativement simple, en partant du N-méthyle-4-pipéridone, composé chimique facilement accessible, transformé en 4-hydroxy-4-phényl-N-méthylpipéridine (HPMP) par du phényllithium, puis en faisant réagir le HPMP avec de l'anhydride propionique le MPPP est créé (Bové *et al.*, 2005). Or cette dernière réaction doit se faire à froid avec une acidité contrôlée sous peine de créer un résidu, le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétra-hydropyridine (MPTP), un neurotoxique puissant induisant une symptomatologie proche de la MP (Langston, 1987).

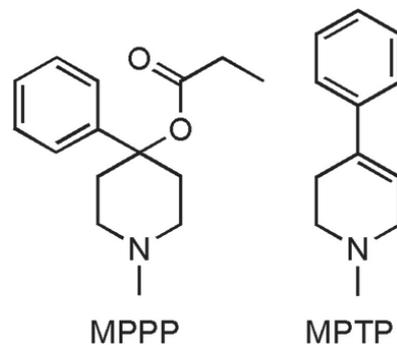


Figure 4 : Structure chimique du MPPP et du MPTP (Bové *et al.*, 2005).

C'est ce qui s'est produit avec l'étudiant, la drogue synthétisée était contaminée par le résidu et il a développé une pathologie proche de la maladie de parkinson en quelques jours. Les symptômes de sa maladie ont été limités par l'administration de Levodopa, molécule pouvant être métabolisée en dopamine, utilisée en traitement de la MP.

L'autre fait marquant, en 1982, est celui d'un groupe de toxicomanes au nord de la Californie qui a développé une symptomatologie proche d'une MP après l'injection intraveineuse d'une drogue de synthèse vendue dans les rues à l'époque, là encore du MPPP contaminé par du MPTP. Au moins 300 personnes auraient consommé cette drogue contaminée, mais seulement une petite dizaine d'entre elles auraient développé un syndrome parkinsonien (Langston *et al.*, 1983). Les toxicomanes ayant développé un syndrome parkinsonien, présentent des symptômes comprenant des tremblements et des rigidités. D'un point de vue histologique, l'analyse *post mortem* du cerveau de l'étudiant en

chimie, suite à une overdose de cocaïne quelques années plus tard, a permis de montrer une perte de neurones dopaminergiques au niveau de la SN, consécutive à son administration de MPTP, démontrant un ciblage spécifique de ces neurones par cette molécule. Le MPTP est un analogue structurel du Paraquat, un herbicide non sélectif très utilisé dans les années 70 et ce, jusque dans les années 2000, développé dans le chapitre 6 de l'introduction de cette thèse (Langston, 1987).

Ainsi, fortes de ces nouvelles perspectives concernant l'étiologie de la MP, des études épidémiologiques ont permis de lier l'exposition à des pesticides utilisés principalement en agriculture avec un déclenchement précoce de la MP, comme le paraquat, le manèb, la dieldrin, les pyréthroïdes ou la roténone (Baltazar *et al.*, 2014). Notamment l'étude de Tanner *et al.*, 2011, a permis d'identifier précisément, grâce à une méta-analyse d'études épidémiologiques, des composés et des familles de composés liés à un déclenchement précoce de la MP chez des individus exposés professionnellement à ces composés. Parmi ces substances, il est montré que l'exposition au paraquat et à la roténone est un facteur de risque pour la MP (Tanner *et al.*, 2011).

Pesticide	Cases (n= 110) [n(%)]	Controls (n= 358) [n(%)]	OR (95% CI)	p-Value
Oxidative stressors				
Paraquat	23 (24)	49 (14)	2.5 (1.4–4.7)	0.004
Permethrin	16 (16)	41 (12)	1.5 (0.77–2.9)	0.244
Carbon disulfide	2 (2)	3 (1)	2.6 (0.41–16)	0.313
Chloranil	1 (1)	3 (1)	1.6 (0.16–16)	0.706
Cyhalothrin	1 (1)	1 (0)	3.8 (0.22–64)	0.359
Dichlone	3 (3)	8 (2)	1.6 (0.40–6.2)	0.517
Mercury compounds	2 (2)	5 (1)	1.4 (0.26–7.5)	0.692
Pybuthrin	0 (0)	6 (2)	NA	
Any oxidative stressor	35 (40)	93 (28)	2.0 (1.2–3.6)	0.012
Mitochondrial complex I inhibitors				
Benomyl	7 (7)	15 (4)	1.9 (0.70–5.0)	0.207
Carbendazim	1 (1)	2 (1)	2.2 (0.19–25)	0.529
Cyhalothrin	1 (1)	1 (0)	3.8 (0.22–64)	0.359
Permethrin	16 (16)	41 (12)	1.5 (0.77–2.9)	0.244
Pyridaben	0 (0)	1 (0)	NA	
Rotenone	19 (19)	32 (9)	2.5 (1.3–4.7)	0.005
Thiabendazole	3 (3)	12 (3)	0.8 (0.23–3.1)	0.778
Any complex I inhibitor	36 (38)	92 (27)	1.7 (1.0–2.8)	0.041

Figure 5 : Exemple de pesticides liés épidémiologiquement à la MP. Les deux pesticides les plus liées épidémiologiquement à la MP dans cette étude sont le paraquat et la roténone (Tanner *et al.*, 2011).

Traumatismes crâniens

Les traumatismes au niveau de la boîte crânienne ont récemment fait l'objet d'une attention particulière, notamment chez des individus pratiquant des sports entraînant des

chocs répétés à la tête comme la boxe, le hockey sur glace, le rugby, le football ou les arts martiaux. Ces chocs à la tête menant à des lésions cérébrales traumatiques ont également été associés au développement de la MP (Cruz-Haces *et al.*, 2017; Gavett *et al.*, 2010). Des études épidémiologiques ont lié la durée de l'inconscience suite à un choc à la tête avec le risque de développer une MP (Goldman *et al.*, 2006). Ainsi, une inconscience supérieure à 5 minutes suite à un choc, doublerait la probabilité de déclencher une MP par la suite. Cependant les mécanismes de pathogenèse avec ce facteur de risque n'est pas clair. Certaines études mettent en avant un affaiblissement de la BHE suite à un traumatisme crânien (Chodobski *et al.*, 2011), ou alors l'induction d'une inflammation (Jafari *et al.*, 2013).

Les champs électromagnétiques

L'idée que l'exposition à des champs électromagnétiques soit un facteur de risque de la MP est discutée. Certaines études ont montré l'innocuité de ces champs magnétiques concernant l'initiation de la MP (Johansen, 2000; Savitz *et al.*, 1998; van der Mark *et al.*, 2015), alors que d'autres ont montré un lien de causalité entre l'exposition professionnelle, notamment pour des individus ayant des métiers relevant de l'industrie électriques (Hug *et al.*, 2006).

🌐 Les facteurs protecteurs de la MP



Le tabagisme

Beaucoup d'études ont montré caractère protecteur du tabagisme sur la MP, c'est d'ailleurs le facteur environnemental le plus protecteur face à la MP (Wirdefeldt *et al.*, 2011). En effet la nicotine est un alcaloïde stimulant les neurones dopaminergiques et inhibant la formation de fibrilles d' α -syn. Il a d'ailleurs été montré que la nicotine stabilise les oligomères d' α -syn solubles *in vitro* (Hong *et al.*, 2009). L'autre aspect protecteur de la nicotine est qu'elle peut diminuer les symptômes de la MP par l'activation de récepteurs

nicotiques (Quik *et al.*, 2007). Malgré le caractère protecteur du tabac face à la MP, celui-ci reste quand même la première cause de décès par cancer du poumon (Warren et Cummings, 2013). Il est à noter que la consommation de nicotine par toute méthode substitutive aidant à l'arrêt de la cigarette aurait le même effet neuroprotecteur que la cigarette elle-même (Quik *et al.*, 2008). Patches, gommes, sprays à la nicotine et plus récemment le vapotage pourraient donc être de nouveaux alliés dans la prévention, voire même en complément de traitement de la MP.

La consommation de café et de thé

La consommation de café, de thé ou d'autres produits caféinés tels que les boissons énergétiques ou des compléments alimentaires à base de caféine, a été liée à une baisse de l'incidence de la MP (Ross *et al.*, 2000). Beaucoup d'études épidémiologiques sont équivoques sur le rôle neuroprotecteur de la caféine dans les pathologies neurodégénératives. Cependant les mécanismes protecteurs précis restent à être élucidés. La caféine est un antagoniste de l'adénosine A2A et des études ont montré que l'activation de ce type de récepteurs était clairement protectrice (Morelli, 2003). Une hypothèse concernant les mécanismes neuroprotecteurs de la caféine (et de la nicotine) impliquerait une modification de la flore intestinale consécutive à la consommation de boisson caféinées, inhibant en partie l'inflammation intestinale (Derkinderen *et al.*, 2014).

L'alcool

L'alcool pourrait être un facteur protecteur contre la MP, mais les interprétations dépendent des études et des cohortes. La consommation modérée mais régulière d'alcool pourrait cependant conduire à une baisse de l'incidence de la MP (Ragonese *et al.*, 2003).

L'activité sportive

Peu d'études ont été menées sur l'activité sportive et l'incidence de la MP. Cependant certaines ont montré qu'une activité sportive modérée à intense pourrait être un facteur protecteur (Thacker *et al.*, 2008).

Les autres α -synucléinopathies

La MP, aussi populaire soit-elle, n'est pas la seule maladie due à des inclusions d' α -syn. D'autres maladies neurodégénératives se caractérisent elles aussi par une accumulation pathologique d' α -syn dans les neurones, les cellules gliales ou les fibres nerveuses. Ce chapitre décrit les deux autres maladies de la famille des α -synucléinopathies : la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée.

La démence à corps de Lewy :

La démence à corps de Lewy (DCL) est une maladie neurodégénérative d'abord définie comme une forme atypique de la MA, puis rattachée aux synucléinopathies lors de la découverte des corps de Lewy. En termes d'incidence, c'est la deuxième maladie diagnostiquée comportant une démence, derrière la MA (Portet *et al.*, 2006). La DCL compte d'ailleurs pour 25% de toutes les démences (Heidebrink, 2002). La prévalence de cette maladie est de 0.7% chez les personnes de plus de 65 ans en France (Portet *et al.*, 2006)).

La DCL se différencie de la MP par l'apparition précoce d'une démence dans la première année de la maladie (Kosaka, 2014). Les signes cliniques de la DCL se cristallisent premièrement autour de la cognition. Les premiers symptômes sont des baisses d'attention, de l'anxiété ou des hallucinations visuelles. Ceux-ci sont suivis d'anosmie, d'aphasie et d'apraxie. Les troubles du sommeil constituent un symptôme majeur de la DCL, ainsi que des troubles de la mémoire immédiate. Viennent aussi les troubles moteurs parkinsoniens classiques mais apparaissant de façon bilatérale et symétriques, contrairement à la MP où les troubles moteurs sont asymétriques. Ces troubles classiques comportent entre autres les troubles de la marche, la rigidité des membres et la bradykinésie. Il est à noter que des troubles du système nerveux autonome sont parfois présents, en particulier des constipations ou une sialorrhée, dus à la perte de cellule intermédiolatérales de la colonne vertébrale (Mayo et Bordelon, 2014).

La DCL se distingue de la MP par la présence de corps de Lewy de façon plus dispersée dans le cerveau. En effet, dans la MP, les corps de Lewy se trouvent premièrement dans la SN et le tronc cérébral, tandis que dans la DCL, ils se retrouvent non seulement dans les

noyaux de la substance noire et du tronc cérébral, mais aussi dans le système limbique, le cortex parahippocampique, l'amygdale et le cortex. (Mayo et Bordelon, 2014). La DCL partage aussi quelques ressemblances avec la maladie d'Alzheimer, notamment par la présence de plaques amyloïdes et de neurofibrilles tau-positives (Brooks, 2009).

Les atrophies multisystématisées :

Les atrophies multisystématisées (MSA), sont un ensemble de maladies caractérisées par des inclusions cytoplasmiques oligodendrocytaires d' α -syn appelées inclusions de Papp-Lantos parallèles à des symptômes parkinsoniens et ataxiques.

Les MSA sont divisées en deux groupes en fonction du phénotype moteur : les MSA parkinsoniennes (MSA-P) présentant principalement des atteintes nigrostriées comptent pour 2/3 des cas et les MSA cérébelleuses (MSA-C) présentant des atrophies olivo-ponto-cérébelleuses représentent le tiers restant (Stefanova *et al.*, 2009). L'incidence annuelle des MSA est d'environ 0,6 / 100 000 par ans et la prévalence varie de 1,9 à 4,9 pour 100 000 habitants (Stefanova *et al.*, 2009).

Les MSA affectent les deux sexes de façon équivalente, l'âge moyen de diagnostic est d'environ 60 ans et la durée de survie à partir du diagnostic est de 6 à 10 ans (Goedert *et al.*, 2017). D'un point de vue clinique, deux phénotypes distincts sont retrouvés. Les patients MSA-P présentent de façon prédominante un syndrome parkinsonien composé de bradykinésies, de rigidités, de tremblements et une instabilité posturale. Les patients MSA-C développent un phénotype radicalement différent, présentant une démarche ataxique concomitante à des troubles de la parole, une ataxie des membres et des troubles oculomoteurs (McCann *et al.*, 2014).

Ces maladies sont caractérisées par la présence d'inclusions intracytoplasmiques gliales criblant le cerveau (GCI, glial cytoplasmic inclusion). Comme dans la MP, ces inclusions sont constituées principalement d' α -syn phosphorylée, visible dans la figure 6 (issue de McCann *et al.*, 2014).

Comparaison entre les 3 synucléinopathies

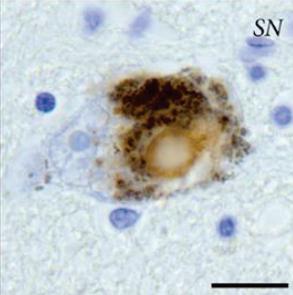
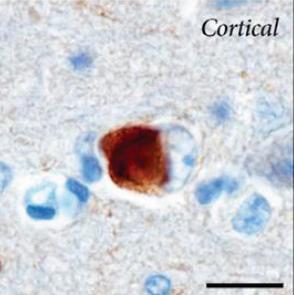
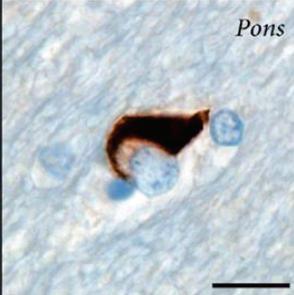
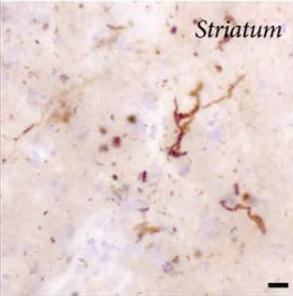
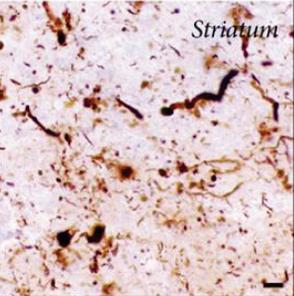
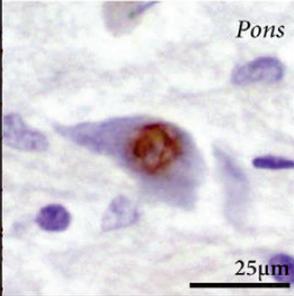
Clinique	Maladie de Parkinson	Démence à corps de Lewy	Atrophie multisystématisée
Age de début (Années)	~60	~70	~60
Durée (Années)	~12	~5	~ 6-9
Présence de signes moteurs	Tous	Certains	Non
Signes non moteurs			
Autonomes	Tardifs	Tardifs	Tôt
Hallucinations	Tardifs	Tôt	-
Défauts d'odorat	Tôt	Tôt	-
Démences	Tardifs	Tôt	-
Synucléinopathies	Inclusions neuronales	Inclusions neuronales	Inclusions gliales
			
	Neurites	Neurites	NNIs
			
	Striatum	Striatum	Pons
			25µm

Figure 6 : Comparaison entre les 3 synucléinopathies en termes de présentation clinique et d'histopathologie. NNI : Non-neuronal inclusions. Adapté de (McCann *et al.*, 2014)

Les synucléinopathies représentent donc une vaste famille de maladies ayant chacune leurs particularités. Aussi différentes soient-elle, les synucléinopathies sont toutes causées par des accumulations d' α -syn, une protéine neuronale dont les rôles physiologiques précis sont encore assez peu définis. De plus, l'étude de l'implication de cette protéine dans les mécanismes pathologiques de la MP est une voie de recherche prioritaire