

# Système nerveux entérique et maladie de Parkinson

---

En lien avec les théories d'initiation de la MP, ce chapitre propose ici des rappels sur la structure du système nerveux entérique, ses connexions avec le système nerveux central et les pathologies liées à l' $\alpha$ -syn dans l'intestin, inhérents à la MP.

## Le système nerveux central

Le système nerveux central est composé du cerveau et de la moelle épinière. Il centralise toutes les informations afférentes et permet notamment le contrôle de l'ensemble du corps humain, tant par les mouvements, les émotions et les fonctions autonomes. Penser, percevoir, planifier, et comprendre un langage font partie des attributions du cerveau. Le système nerveux central est protégé par la barrière hématoencéphalique (BHE), permettant une protection optimale du SNC contre les agents exogènes infectieux ou chimiques.

La moelle épinière est composée majoritairement de projections neuronales provenant du cerveau (efférentes) ou du système nerveux périphérique (afférentes). Elle est donc une extension du cerveau protégée par la colonne vertébrale. Son rôle principal est de recevoir et d'envoyer des informations sensorielles ou motrices dans toutes les parties du corps inférieures à la tête. En lien avec la théorie de Braak, deux zones cérébrales sont mises en avant : le tronc cérébral et les bulbes olfactifs.

### Tronc cérébral

Le tronc cérébral (TC) est une zone particulière du cerveau reliant la moelle épinière au cerveau, situé en avant du cervelet (Figure 27 A). Le TC est le lieu de départ de dix des douze nerfs crâniens (du III<sup>ème</sup> au XII<sup>ème</sup>). C'est ici que circulent toutes les informations motrices et sensorielles pour toutes les parties du corps situées sous cet organe. Il s'agit d'une partie extrêmement importante du cerveau, car les connexions nerveuses entre les

systèmes moteurs et sensoriels présents dans le cerveau et les effecteurs/récepteurs présents dans le reste du corps transitent par le TC.

Le TC joue également un rôle important dans la régulation de fonctions autonomes telles que le système cardiovasculaire ou respiratoire. Ainsi, le TC participe à la régulation de nombreuses fonctions fondamentales, dont la fréquence cardiaque, la respiration, le sommeil et la digestion.

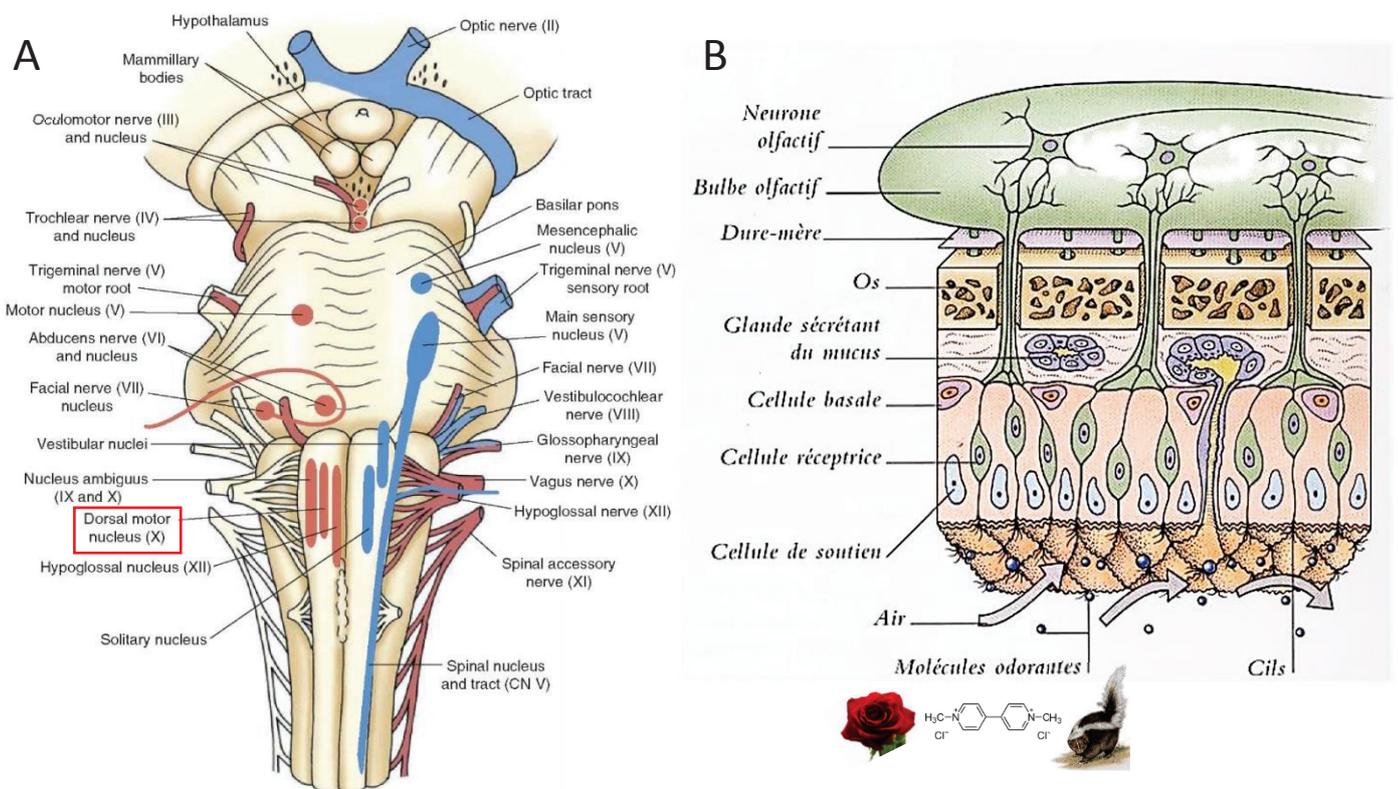


Figure 27 : Structure neuro-anatomiques du tronc cérébral et des neurones olfactifs. A. Représentation des différents noyaux des nerfs crâniens, encadré en rouge, le noyau dorsal du nerf vague. B. Représentation du bulbe olfactif et de sa connexion avec l'environnement extérieur par les neurones olfactifs. Ces neurones peuvent capter les molécules odorantes mais aussi ils peuvent être mis en contact directement avec des neurotoxiques de l'environnement extérieur.

## Bulbes olfactifs

Les bulbes olfactifs sont situés à l'avant du cerveau chez la majeure partie des vertébrés. Chez l'homme, ils sont situés sous les cortex frontaux, au-dessus des fosses nasales. Ces fosses nasales sont tapissées d'une muqueuse : l'épithélium olfactif, dont le rôle

principal est de détecter les molécules aromatiques environnantes respirées par l'individu (Figure 27 B). Cet épithélium comporte des neurones appelés neurones récepteurs olfactifs (NRO) (Nagayama *et al.*, 2014). Ces neurones bipolaires comportent en leurs extrémités des cils captant les molécules olfactives respirées rejoignant la muqueuse nasale, et ils projettent leur axone directement dans les glomérules olfactifs présents dans les bulbes olfactifs. Ces neurones sont donc une porte d'entrée directe sur le cerveau, ils ont des systèmes de protection plus poussés que d'autres structures cérébrales moins exposées aux facteurs environnementaux. Parmi ces systèmes de protection il y a le mucus tapissant l'épithélium olfactif, fluide ayant une forte activité protéolytique et métabolique. Ce mucus est renouvelé continuellement pour être ensuite évacué vers l'œsophage où la digestion va se charger d'éliminer ou de métaboliser ces contaminants. Ainsi avec cette conformation particulière, la majeure partie des contaminants captés par le mucus vont être transportés dans l'estomac pour une élimination. Tout contaminant respiré est donc possiblement mis en contact avec le système digestif. (Livre *Exposure Analysis* publié par Wayne R. Ott, Anne C. Steinemann, Lance A. Wallace).

## Le système nerveux entérique

L'intestin est souvent appelé le « deuxième cerveau » à cause du nombre important de neurones constituant son système nerveux, le système nerveux entériques (SNE). Selon les estimations, il est composé de 200 à 600 millions de neurones, comparativement au cerveau qui lui est composé d'environ 86 milliards de neurones (Azevedo *et al.*, 2009). Le SNE est une structure quasi autonome composées de circuits contrôlant, entre autres, la digestion, des fonctions motrices comme le péristaltisme, le flux sanguin local, les fonctions des muqueuses et des fonctions endocrines. Ce chapitre détaille la structure et l'innervation du système nerveux entérique.

La maladie de Hirschsprung est une maladie génétique touchant une naissance sur 5000 en moyenne (Amiel *et al.*, 2008). Cette maladie se caractérise par l'absence de ganglions entériques (absence des plexus myentériques et sous-muqueux) sur une longueur variable de l'intestin, principalement dans les parties distales. Le SNE ne se développe donc pas dans

les parties concernées (Langer, 2013), et ceci provoque une interruption du transit intestinal menant à l'accumulation des fèces dans l'intestin aganglionique pouvant entraîner la mort du nouveau-né s'il ne bénéficie d'aucune intervention médicale. Une intervention chirurgicale est possible et consiste en la résection de la partie du colon non pourvue de SNE. Ceci montre l'importance du système nerveux entérique dans le processus de digestion. A l'inverse, même si la perte des neurones entériques est létale, une rupture de la connexion entre le SNE et le SNC n'entraîne que très peu de défauts. La vagotomie est même utilisée en traitement de patients ayant des ulcères peptiques (Lagoo *et al.*, 2014). Ceci montre la relative indépendance du SNE par rapport au SNC dans les tâches qu'il effectue, faisant de lui un système nerveux « autonome ».

## Structure anatomique du tube digestif

Le tube digestif est composé de l'œsophage, de l'estomac et des intestins, comprenant l'intestin grêle avec le **duodénum**, le **jéjunum** et l'**iléon**, et le gros intestin, composé du **caecum** et du **colon**. Le rôle du tube digestif est de métaboliser les nutriments apportés par le bolus alimentaire. Dans notre étude le duodénum, le jéjunum, l'iléon, le caecum et le colon sont nos sections d'intérêt.

### Bases de l'innervation gastro intestinale

Le SNE est relié au SNC par l'intermédiaire du nerf vague, projetant directement depuis le noyau dorsal du nerf vague se situant dans le TC, jusque dans les plexus neuronaux présents dans le SNE, comme il est indiqué sur la Figure 28 (Rao et Gershon, 2016).

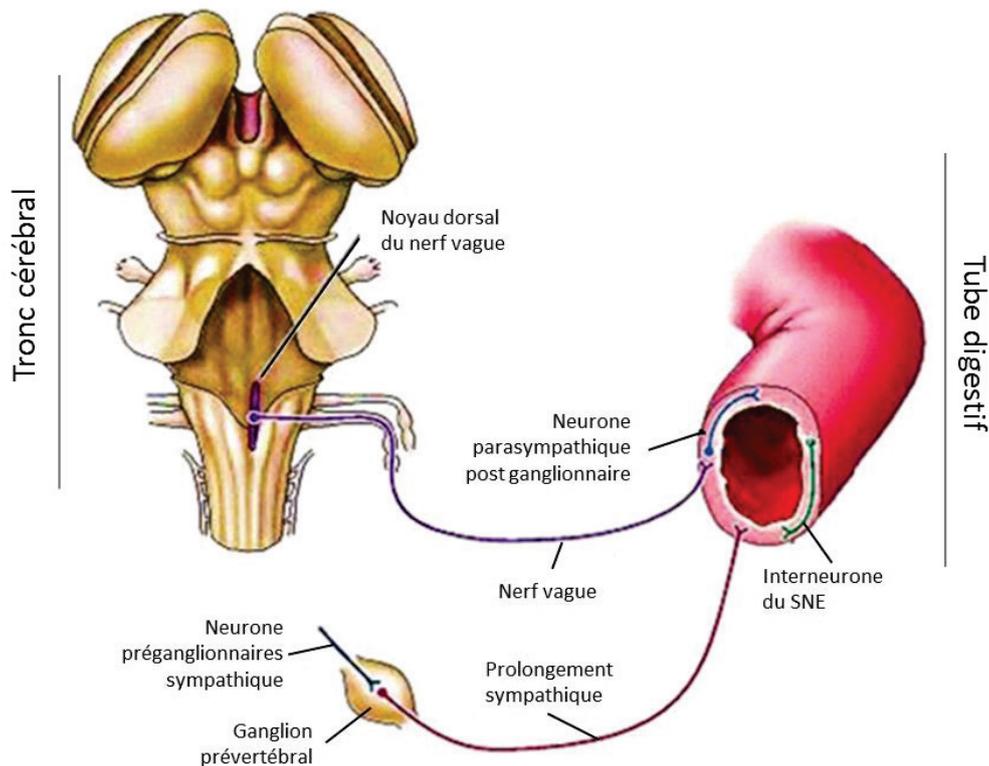


Figure 28 : Connexions entre le TC et le SNE. Le nerve vague projette directement dans les plexus entériques pour les actions parasympathiques, les projections sympathiques sont d'abord reçues par un ganglion prévertébral. Adapté de (Rao et Gershon, 2016)

### ● Le noyau dorsal du nerf vague

Le noyau dorsal du nerf vague (DMV, Dorsal Motor nucleus of Vagus nerve), est un noyau pair de forme allongée situé des deux côtés de la médulla oblongata dans le tronc cérébral. C'est ce noyau qui centralise les fibres autonomes préganglionnaires parasympathiques innervant le tractus gastrique (Greene, 2014). Les axones issus du DMV innervent le système digestif depuis le bas de l'œsophage jusqu'au colon. Il innerve aussi d'autres organes ayant des fonctions autonomes, par exemple une partie du système cardiovasculaire est innervée par le nerf vague.

D'un point de vue structurel, le DMV est composé de neurones dont les axones sont fins, très ramifiés et peu ou pas myélinisés. Ces neurones sont principalement acétylcholinergiques et projettent directement dans le SNE par l'intermédiaire du nerf vague.

## Le nerf vague

Le nerf vague est le nerf crânien le plus long, innervant une multitude d'organes tels que le foie, les reins, le cœur, les poumons, la rate et les intestins (Powley et Phillips, 2002). Il est un nerf important dans la régulation des fonctions autonomes, particulièrement dans la digestion, le rythme cardiaque et d'autres fonctions accessoires supportées par le foie, la rate ou la vésicule biliaire. Ce nerf est composé de 40 000 à 50 000 axones (Sengupta et Gebhart, 1994), et permet le contrôle parasympathique du tube digestif par ses projections efférentes. Les projections efférentes du SNE proviennent du DMV, et forment des synapses directement avec les neurones des ganglions entériques.

## Les ganglions entériques du SNE

Le SNE est constitué de deux plexus ganglionnaires couvrant la totalité du tube digestif : le plexus myentérique, appelé aussi plexus d'Auerbach et le plexus sous muqueux, appelé aussi plexus de Meissner.

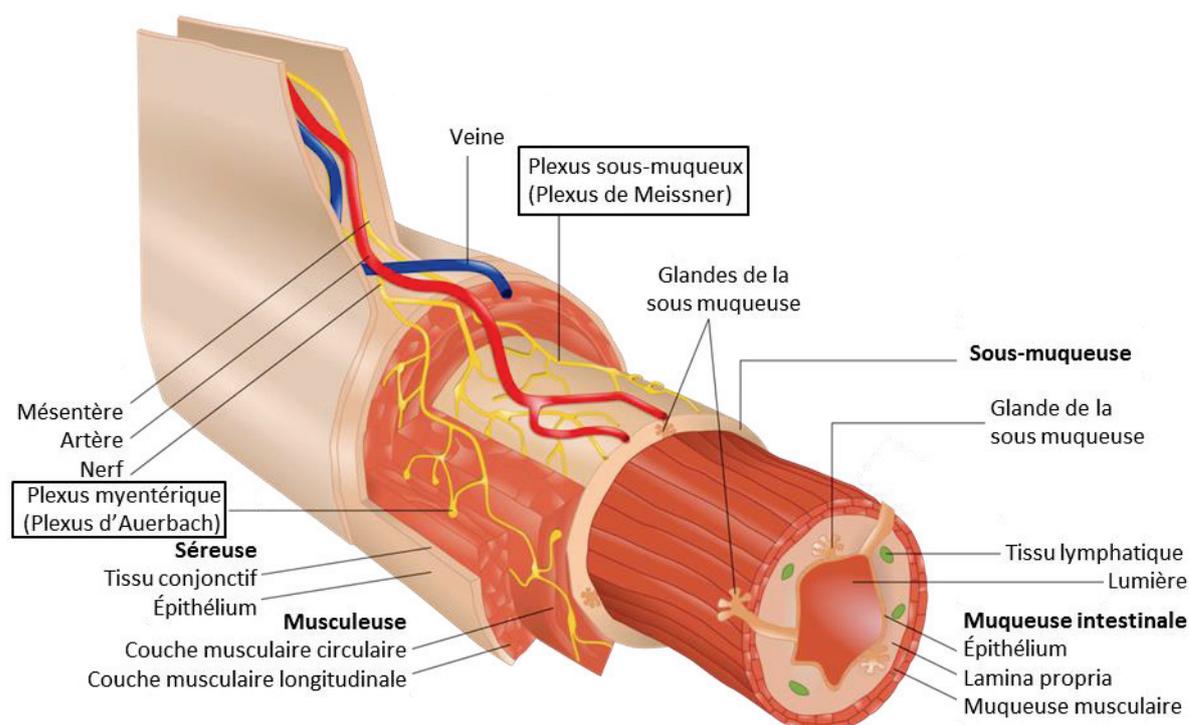


Figure 29 : Représentation schématique de la structure du SNE. Deux plexus nerveux sont identifiés, le plexus myentérique, appelé plexus d'Auerbach, et le plexus sous-muqueux, appelé plexus de Meissner. Adapté de (Rao et Gershon, 2016), source Wikimedia common.

◆ Plexus myentérique :

Le plexus myentérique forme un réseau continu autour de l'intestin et s'étend de l'œsophage supérieur jusqu'à l'anus. Ce plexus est situé dans la couche musculaire entourant le tube digestif, ce qui lui a valu ce nom de « myentérique ». Il a pour rôle de contrôler les couches musculaires longitudinales et circulaires présentes dans l'intestin, ayant une action sur le péristaltisme intestinal. Le plexus myentérique reçoit directement des impulsions provenant du nerf vague, et celui-ci transmet l'information aux cellules musculaires impliquées dans ce péristaltisme. Il est à noter que le contrôle de cette activité est involontaire.

◆ Plexus sous-muqueux

Le plexus sous-muqueux est le plexus le plus proche de la lumière intestinale, il est situé sous la muqueuse. Ce plexus est formé lui aussi de ganglions non-myélinisés innervant l'épithélium intestinal, il aurait donc pour rôle d'assurer les fonctions de la muqueuse, telle que des fonctions endocrines ou vasculaires (Schemann et Neunlist, 2004).

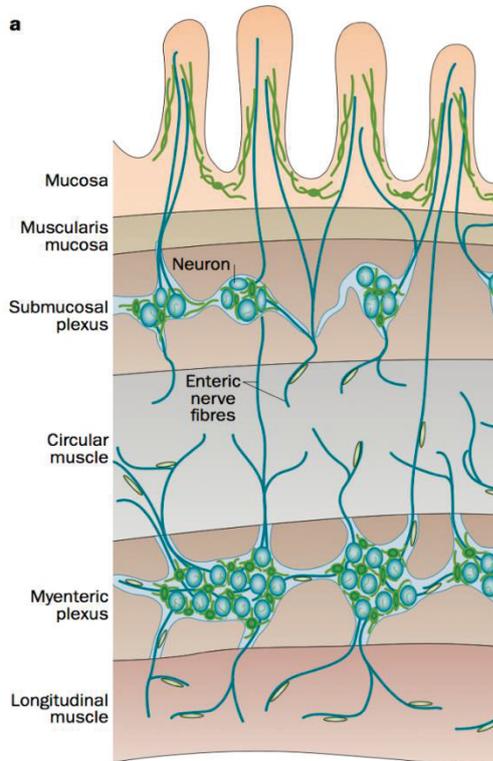


Figure 30 : Structure simplifiée des connexions entre les ganglions entériques. Le nerf vague innerve directement le plexus myentérique, lequel convoie l'information de contraction aux couches musculaires circulaires ou longitudinales. Ce plexus est aussi relié au plexus sous muqueux, lequel projette vers différents types de cellules dans la muqueuse intestinale. Adapté de (Gulbransen et Sharkey, 2012)

## La barrière intestinale

L'épithélium intestinal est une couche monocellulaire constituant barrière la plus étendue contre l'environnement extérieur. Cet épithélium agit comme une protection sélectivement perméable, permettant l'absorption de nutriments, d'électrolytes et d'eau, tout en maintenant une défense efficace contre les toxines absorbées, les antigènes et la flore entérique.

Cet épithélium est composé de 3 éléments majeurs :

- ◆ Le mucus intestinal forme une couche qui sépare la majeure partie du contenu luminal de l'épithélium intestinal. Ce mucus est un liquide visqueux hautement glycosylé composé de mucine. Le mucus empêche les particules ingérées de se mettre en contact avec la couche de cellules épithéliales tout en permettant à de petites molécules de passer.
- ◆ L'épithélium intestinal est composé d'une couche de cellules épithéliales recouvrant toute la lumière l'intestin. C'est cette couche cellulaire qui contrôle l'absorption sélective dans le corps d'ions, d'éléments nutritifs et d'autres substances provenant de la lumière.
- ◆ Le microbiote intestinal est un élément important à prendre en compte dans la composition de la barrière intestinale. Il intervient dans de nombreuses voies de digestion primaire, comme la fermentation, le métabolisme des sucres et des protéines ainsi que le métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques. Des études suggèrent que le microbiote intestinal est modifié dans la MP et que celui-ci pourrait être impliqué dans l'initiation de cette maladie (Scheperjans *et al.*, 2015; Wood, 2015).

Malgré la présence de cette barrière, ce système de défense n'est pas parfait et des composés neurotoxiques peuvent la traverser. Par exemple, une étude *ex-vivo* à partir d'intestin de rat montre que le paraquat peut être absorbé par la muqueuse intestinale (Silva *et al.*, 2015).

## Composition des plexus entériques

D'un point de vue cellulaire les plexus nerveux entériques sont composés de neurones et de cellules gliales, sous une structure assez proche du SNC. Parmi ces neurones, trois grands types de neurones ont pu être identifiés (Costa *et al.*, 2002; Furness, 2006).

- ◆ Motoneurones (excitateurs ou inhibiteurs)

Dans les plexus entériques, ces neurones contrôlent la motilité et les sécrétions intestinales. Les cibles effectrices de ces neurones sont variées, ils peuvent agir sur les cellules des muscles lisses, les cellules sécrétoires ou encore les cellules endocrines de l'intestin.

- ◆ Interneurones

Les interneurones connectent des neurones entre eux en formant un réseau cellulaire. Dans le plexus myentérique, ce type cellulaire forme des chaînes de neurones faisant partie intégrante de l'innervation intrinsèque (Costa *et al.*, 2000).

- ◆ Neurones sensoriels

Les neurones sensoriels, aussi appelés neurones afférents primaires intrinsèques (IPAN, intrinsic primary afferent neurons) ont un rôle de sondes. En effet, ils détectent l'état physique et mécanique de l'intestin, ainsi que les stimuli chimiques provenant de la lumière intestinale, afin de transmettre ces informations mécaniques aux ganglions du SNE. Les IPAN sont connectés entre eux par l'intermédiaire d'interneurones et connectés directement à des neurones moteurs. Ils représenteraient 10 à 30% des neurones entériques (Furness, 2006).

## Les cellules gliales entériques

L'épithélium intestinal constitue une barrière physique et biologique entre l'environnement extérieur et l'intestin. Cet épithélium est constitué d'une couche de cellules épithéliales sur toute la surface interne de la lumière intestinale et il est maintenu par un ensemble de jonctions intercellulaires. Cet ensemble de cellules limite la pénétration de pathogènes ou de toxines environnementales dans l'organisme de l'hôte. Si cette barrière

est rompue, des processus de protection se mettent en place, c'est là qu'interviennent les cellules gliales entériques.

Sous la barrière épithéliale intestinale se trouve une population de cellules semblables à des astrocytes appelées cellules gliales entériques (CGE). Ces CGE sont assez semblables aux astrocytes présents dans le cerveau, partageant donc des caractéristiques morphologiques et des marqueurs d'expression similaires tels que la GFAP (Clairembault *et al.*, 2014). Longtemps décrites comme cellules assurant seulement le soutien, en plus d'avoir ce rôle dans le maintien de l'intégrité des ganglions entériques, il a été montré que les CGE auraient aussi un rôle dans les fonctions de l'épithélium intestinal (Neunlist *et al.*, 2013). En effet, comme il est visible sur la figure 31, les CGE sont présents dans les plexus neuronaux, mais elles sont aussi distribuées tout le long de cet épithélium. Le ratio neurones/cellules gliales serait de 1 pour 4, montrant une large prépondérance des CGE dans le SNE, formant donc un large réseau tout au long du tube digestif.

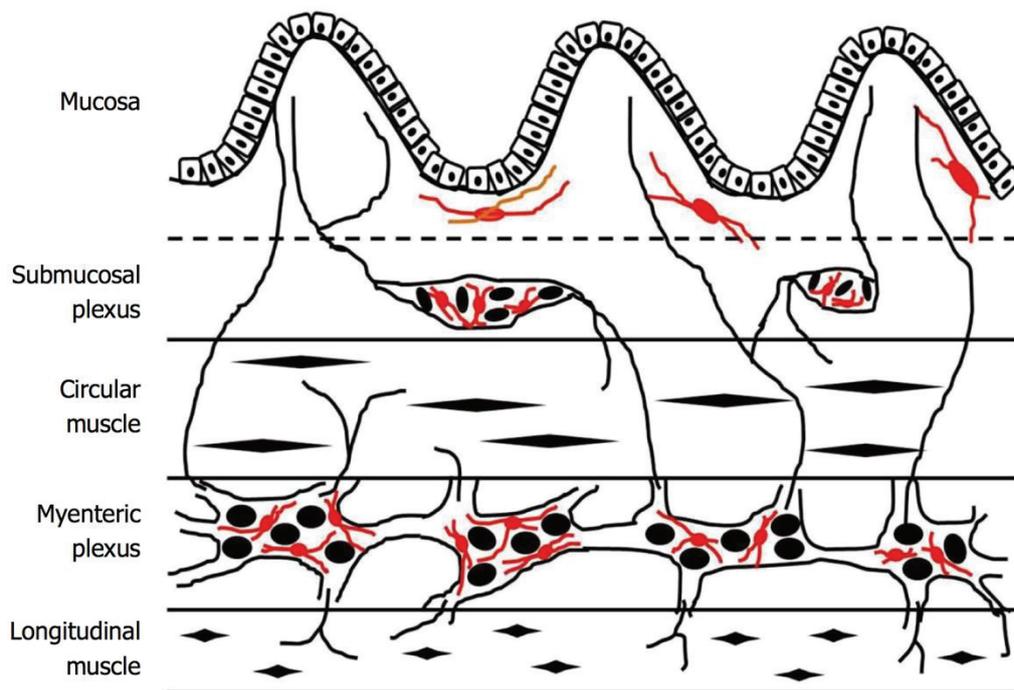


Figure 31 : Représentation de la distribution des cellules gliales entériques dans le système nerveux entérique. En rouge, les CGE distribuées dans les plexus entériques mais aussi le long de l'épithélium, en noir les somas des neurones entériques schématisés dans les plexus. Tiré de (Yu et Li, 2014)

# Les atteintes entériques dans la MP

Les premières descriptions de la MP faites par James Parkinson en 1817 font état de troubles intestinaux prononcés (Parkinson, 2002). Depuis, les travaux sur les atteintes du SNE et la MP ont pris de plus amples proportions, faisant de ce système nerveux, selon la théorie de Braak, un des sites d'initiation possible de la maladie.

## Troubles du SNE et MP

Les troubles non moteurs sont retrouvés dans la majorité des cas de la MP, et sont présents une à deux décennies avant l'apparition de symptômes moteurs. Sont rapportés parmi ces troubles des constipations (67% des patients), des défécations incomplètes (51%) ou des gastroparésies (70 à 100%) (Goetze *et al.*, 2006; Khoo *et al.*, 2013; Marrinan *et al.*, 2014; Pellegrini *et al.*, 2015)

Les troubles gastro-intestinaux sont retrouvés dans une grande majorité des cas de la MP. Ils se caractérisent par un dérèglement de la fréquence des selles, diminuant à 3 selles par semaine ou moins. Ce dérèglement physiopathologique est associé à un allongement du temps de transit des selles, lié à des défauts de motilité intestinale (Knudsen *et al.*, 2017; Sakakibara *et al.*, 2003). Ces troubles gastro-intestinaux pourraient être dus aux mêmes inclusions intracytoplasmiques de Lewy détectées dans les cerveaux de patients atteints de MP. En effet, dans les années 80, des études ont été les premières à montrer des corps de Lewy dans l'œsophage ou dans les plexus myentérique et sous-muqueux du colon d'un patient parkinsonien (Kupsky *et al.*, 1987; Qualman *et al.*, 1984).

## Les corps de Lewy dans le système nerveux entérique

Il est rappelé plusieurs fois dans ce document que l' $\alpha$ -syn hyperphosphorylée est le marqueur cérébral principal de la MP. Chez l'homme, beaucoup d'études ont montré la présence de ces inclusions intracytoplasmiques dans les plexus du SNE pour la grande majorité des patients parkinsoniens (Beach *et al.*, 2016; Derkinderen *et al.*, 2011) ou atteints de démence à corps de Lewy (Beach *et al.*, 2010b). Cependant la présence de cette  $\alpha$ -syn

pathologique serait moins fréquente chez les patients atteints de MSA, mais de tout de même détectable dans certains cas (Pouclet *et al.*, 2012).

Les premières constatations de la présence d'inclusions de Lewy dans le tractus digestif de patients parkinsoniens remontent donc au début des années 80 (Kupsky *et al.*, 1987; Qualman *et al.*, 1984). Ces années précédant la théorie de Braak sont marquées par un très faible nombre de publications faisant écho à la présence de corps de Lewy dans le SNE. Quelques études principalement menées par Wakabayashi et ses collègues, ont montré la présence de corps de Lewy dans les plexus entériques à partir de biopsies (Wakabayashi *et al.*, 1990; Wakabayashi *et al.*, 1988, 1989).

Dans son article de 1997, Wakabayashi montre ainsi qu'en plus d'être une maladie cérébrale, la MP pourrait être liée au système nerveux périphérique. Par l'étude systématique du système nerveux autonome de patients atteints de MP, il montre que la distribution de corps de Lewy ne se limite pas au cerveau, mais ils sont également présents dans les noyaux des systèmes sympathiques, comme dans les ganglions sympathiques, et parasympathiques (DMV). Dans l'étude fine des plexus du SNE, il montre aussi la présence de ces inclusions dans les plexus digestifs, cardiaques et pelviens. Il en conclue que les systèmes nerveux autonome, central et périphérique, sont impliqués dans les processus pathologiques de la MP. Cet article, paru 10 ans avant la théorie du « double hit », met l'accent sur les systèmes nerveux périphériques dans la MP (Wakabayashi et Takahashi, 1997)

Après une période relativement creuse concernant les publications au sujet du système nerveux entérique et les corps de Lewy, Braak et son équipe publient un article en 2006 décrivant les inclusions intracytoplasmiques vues dans les plexus entériques de patient décédés de la MP sont elles aussi composées  $\alpha$ -syn (Braak *et al.*, 2006). Après avoir publié sa classification des stades de la MP, cet article permet à Braak de préciser sa vision de la pathogenèse de la MP par l'interconnexion ininterrompue des neurones entériques et cérébraux. Analysant 5 patients parkinsoniens et 5 témoins asymptomatiques, Braak a pu détecter des inclusions de Lewy chez les 5 patients décédés de la MP, mais aussi chez 2 témoins exempts d'inclusions dans le cerveau, illustrant peut-être une phase précoce de la MP initiée dans l'intestin. Ceci soutient l'hypothèse selon laquelle un pathogène neurotrope

environnemental putatif pourrait être ingéré, celui-ci se transloquerait dans les plexus de Meissner puis d'Auerbach, et peut exercer son action neurotoxique directement dans le SNE. Les corps de Lewy ainsi formés pourraient rejoindre le cerveau au moyen d'une série consécutive de projections neuronales (Braak *et al.*, 2006). Cet article est précurseur à l'article exposant la théorie du « double hit » l'année suivante, décrivant « l'attaque » du cerveau par deux voies, la voie entérique et la voie olfactive (Hawkes *et al.*, 2007).

## L' $\alpha$ -syn dans le système nerveux entérique

Depuis le retour de l'intérêt pour le système nerveux entérique avec les publications de Braak en 2002, 2006 et 2007, beaucoup d'équipes se sont intéressées à la présence d' $\alpha$ -syn pathologique dans les intestins de patients décédés ou par biopsies ponctionnée sur des patients vivants.

Notamment, une étude récente publiée par l'Arizona Parkinson's Disease Consortium, a décrits la présence d' $\alpha$ -syn intestinale dans une grande majorité des cas de la MP. En effet, par l'étude de 41 sites différents dans une cohorte composée de 17 individus atteints de la MP, 23 témoins et d'autres individus décédés d'une MSA ou DCL, ces chercheurs ont montré la présence de l' $\alpha$ -syn phosphorylée dans le tractus digestif chez 11/17 patients, soit 65%, et dans la moelle épinière chez 16/17 patients. Dans le tractus gastro-intestinal, il semblerait y avoir un gradient rostro-caudal de diminution de la fréquence et de la densité d' $\alpha$ -syn phosphorylée en sérine 129, l'œsophage inférieur et les glandes submandibulaires ayant la plus forte densité et le côlon et le rectum ayant la plus faible densité en inclusions pathologiques (Beach *et al.*, 2010). D'autres études plus récentes ont montré la présence de l' $\alpha$ -syn pathologique dans le SNE où les patients parkinsoniens montrent le plus souvent une immunoréactivité beaucoup plus forte, par rapport à des individus témoins, tant pour l' $\alpha$ -syn normale que phosphorylée (Aldecoa *et al.*, 2015; Chung *et al.*, 2016; Kim, 2013; Sprenger *et al.*, 2015; Visanji *et al.*, 2014).

## Analyse critique des biopsies entériques

La présence d' $\alpha$ -syn pathologique dans les intestins d'individus sains a déjà été attestée dans le cerveau et dans le SNE. Notamment, des corps de Lewy ont déjà été

retrouvés dans les troncs cérébraux de personnes ne présentant aucune pathologie parkinsoniennes ou apparentées et ayant plus de 60 ans (Klos *et al.*, 2006). Dans le SNE, une étude montre la présence  $\alpha$ -syn dans les plexus gastrique et colique, détectée d'une manière similaire chez des patients atteints de MP ou de MSA mais aussi chez les témoins, ce qui suggère le rôle limité de  $\alpha$ -syn en tant que biomarqueur entérique de la MP.

L'autre problème majeur des biopsies est la surface prise en compte. En effet, les synucléinopathies pourraient ne pas concerner la totalité des plexus entériques, menant donc à un biais expérimental lors du prélèvement de la biopsie. L'étude exhaustive de l'intestin d'un individu ne peut se faire que post mortem.

≡ Pour résumer ce chapitre, l'intestin est un organe différent des autres par la présence d'un système nerveux tout le long de celui-ci, si développé qu'il lui vaut le nom de deuxième cerveau. La présence d' $\alpha$ -syn pathologique dans les plexus nerveux du SNE est fréquente et pourrait sous-tendre les désordres intestinaux observés dans la pathologie. Quelle que soit la théorie d'initiation de la MP considérée, toutes montrent des atteintes périphériques, notamment dans l'intestin. Le tractus digestif est en première ligne de l'exposition aux facteurs environnementaux ingérés ou respirés.

Parmi ces facteurs environnementaux, certains pesticides ont été montrés comme étant des facteurs de risques de la MP.