

1.1 La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) fut d'abord décrite comme étant un syndrome neurologique par le Dr James Parkinson en 1817 dans son essai, « An essay on the shaking palsy » (Parkinson, 2002). Cependant, des écrits indien et chinois datant de 1000 avant Jésus-Christ suggèrent la découverte et la première description de la MP (Manyam, 1990; Zhang et al., 2006). Suite à l'essai de Parkinson, Jean-Martin Charcot et ses étudiants ont été les premiers d'une longue liste à contribuer de façon majeure à l'avancer de nos connaissances sur cette maladie, notamment en caractérisant davantage les symptômes décrits en 1817 (Goetz, 2011). L'apparition et l'intensité des symptômes s'expriment de façon différente selon l'individu, mais sont souvent représentées par une triade motrice incluant le tremblement au repos, la rigidité et la bradykinésie (Xia and Mao, 2012). Bien que les symptômes moteurs soient d'une importance capitale dans le développement de la maladie, plusieurs symptômes non moteurs affectent grandement la qualité de vie des individus atteints avant même le diagnostic clinique (Lang, 2011). L'un des premiers signes à apparaître serait lié à la perte olfactive (Hawkes, 1995). Par la suite, on note l'apparition de différents troubles non moteurs variant entre les patients. Parmi ces dysfonctions, on peut observer de la constipation, des troubles du sommeil, de la fatigue, des problèmes de sudation et des perturbations de la vessie altérant lentement, mais progressivement la qualité de vie des patients jusqu'à l'apparition de dépression, d'anxiété, d'hallucination et de démence (Davie, 2008; Poewe, 2008; Salawu et al., 2010; Bago Rožanković et al., 2017).

1.1.1 Épidémiologie

Aujourd'hui, la MP est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (Wirdefeldt et al., 2011). Les méta-analyses à travers le monde rapportent que l'incidence générale (par 100 000 personnes) serait de 41 cas pour les 40 à 49 ans ; 107 cas pour les 50 à 59 ans ; 428 cas pour les 60 à 69 ans ; 1087 cas pour les 70 à 79 ans ; et 1903 cas pour les plus de 80 ans. On remarque donc une augmentation importante du nombre de cas avec l'âge. Lorsqu'on tient compte des analyses géographiques, on remarque que les cas chez les personnes de 70 à 79 ans sont significativement plus élevés en Amérique du Nord, en Europe et en Australie (1602 cas par 100 000) comparativement à l'Asie (646

cas par 100 000). Les variations génétiques et environnementales au niveau géographique pourraient expliquer ce phénomène. En effet, la prise en charge des personnes âgées ainsi que la méthodologie pour diagnostiquer les patients peut grandement varier entre les pays (Pringsheim et al., 2014). Finalement, la maladie présente une plus grande atteinte chez les hommes comparativement aux femmes, à un taux médian de 1,49. Ce déséquilibre serait expliqué par les estrogènes ainsi que la susceptibilité génétique du chromosome X (Wooten et al., 2004).

1.1.2 Étiologie

Les causes exactes de la pathologie restent pour l'instant encore très méconnues malgré l'intensité des recherches des dernières années et le nombre de découvertes qui y sont liées. Il semble que 10 % des cas de parkinsonisme seraient le résultat de mutations génétiques, alors que 90 % des cas seraient définis comme étant d'origine idiopathique (de Lau and Breteler, 2006; Lesage and Brice, 2009). Cependant, il est de plus en plus suggéré qu'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux serait responsable de l'apparition de dysfonctions mitochondriales, de stress oxydatif et d'agrégats protéiques tous impliqués dans la MP (Greenamyre and Hastings, 2004).

1.1.2.1 Facteurs environnementaux

Les premières études de pathogenèse ont révélé une corrélation entre l'exposition prolongée à certaines toxines environnementales et l'augmentation des cas de parkinsonisme. Depuis, des recherches épidémiologiques ont été effectuées afin d'examiner les différents facteurs de risque de la maladie. Les premières études ont surtout été dirigées vers les pesticides et les herbicides. Dans cette veine, Priyadarshi et collaborateurs ont rassemblé les études publiées entre 1989 et 1999 examinant le lien entre l'exposition aux pesticides et le développement de la pathologie. Les résultats montrent une hétérogénéité significative entre les deux phénomènes (Priyadarshi et al., 2000). On sait aujourd'hui que le contact quotidien avec certains pesticides comme la roténone peut provoquer les caractéristiques anatomiques, neurochimiques et comportementales de la MP chez le rongeur en interférant avec le complexe 1 de la chaîne respiratoire de la mitochondrie (Betarbet et al., 2000; Lapointe et

al., 2004; Testa et al., 2005). De plus, la contamination de l'opioïde desméthylprodine par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) a montré que la MP peut être engendrée par des composés synthétiques. En effet, plusieurs personnes ont fait l'expérience de symptômes typiquement parkinsoniens suite à l'injection de drogues (Langston et al., 1983).

Dans les années 90, on remarque également un intérêt croissant pour les facteurs de risque liés à la vie rurale, aux activités agricoles et à la consommation d'eau de puits (Koller et al., 1990; Seidler et al., 1996). Les agriculteurs et les individus vivant en milieux ruraux sont davantage susceptibles d'être exposés aux pesticides. Il peut donc y avoir une augmentation du facteur de risque lié à une longue exposition, bien qu'indirecte, à plusieurs neurotoxines (Hubble et al., 1993; Lai et al., 2002).

Il a également été suggéré qu'une exposition aux métaux lourds comme le fer, le mercure, le manganèse, le cuivre, le zinc et le plomb entraînerait une accumulation dans le cerveau menant à la dégénérescence et à l'augmentation du stress oxydatif directement en lien avec le risque de développer la maladie (Ngim and Devathanan, 1989; Semchuk et al., 1993; Kuhn et al., 1998; Caudle, 2015).

Finalement, on retrouve plusieurs études ciblant les habitudes de vie comme facteur de risque. Il existe plusieurs cibles dans cette catégorie telle que la cigarette. Bien qu'on pourrait penser que la cigarette augmente le risque de développer la MP avec tout ces composés chimiques et son rôle néfaste déjà connu dans plusieurs maladies, il n'en est rien. Au contraire, plusieurs recherches montrent que le tabac diminuerait les risques de 40 à 50 % de développer la maladie (Grandinetti et al., 1994; Hernán et al., 2001; Searles Nielsen et al., 2012; Ritz et al., 2007). Des preuves montrent que le striatum, une structure particulièrement affectée par la MP et présentée à la section 1.1.3.1, permet une étroite relation entre les neurotransmetteurs cholinergiques nicotiques et dopaminergiques (DAergique) (Zhou et al., 2002). La nicotine et ses récepteurs jouent un rôle clé dans la régulation de l'activité striatale et des comportements médiés par le système DAergique (Quik et al., 2009). En neurologie expérimentale, la nicotine a montré des effets bénéfiques contre les dommages au

striatum et une amélioration de la fonction motrice chez certains modèles animaux de la MP (Bordia et al., 2006). La nicotine et ses agonistes pourraient également réduire les dyskinésies induites par la levodopa (Quik et al., 2013). On retrouve également d'autres produits pouvant influencer les facteurs de risques tels que les diètes méditerranéennes, très riche en huile de poisson (Archer and Kostrzewa, 2016). Ces huiles sont en grande partie composées d'acide gras à chaîne longue polyinsaturée. Il apparaît dans la littérature que ces composés pourraient agir comme agents neuroprotecteurs (Bousquet et al., 2011; Coulombe et al., 2016). Il est suggéré qu'ils pourraient protéger les neurones de la toxicité, en inhibant la production d'oxyde nitreux, en régulant les flux calciques et en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes. On retrouve également plusieurs autres composés impliqués dans les habitudes de vie qui peuvent jouer sur les facteurs de risques de développer la MP (la caféine, le soya et l'alcool) (Seidl et al., 2014).

1.1.2.2 Facteurs génétiques

Depuis 1997, un bon nombre de familles ont été identifiées comme parkinsoniennes, estimées maintenant à environ 10 % des cas de MP (Healy et al., 2004). Bien que plusieurs caractéristiques cliniques soient similaires aux cas sporadiques, on remarque que les cas familiaux se manifestent généralement de manière beaucoup plus précoce (Hardy et al., 2003).

La première mutation reliée à la MP fût découverte sur le gène SNCA codant pour la protéine α -Syn et ce voulait être une mutation faux sens (A53T) (Polymeropoulos et al., 1997). Par la suite, deux autres mutations furent détectées, soit A30P et E46K (Krüger et al., 1998; Zarranz et al., 2004). Cependant, les mutations faux sens n'ont été retrouvées que dans les cas de parkinsonisme générationnel à une rare fréquence et jamais dans les cas sporadiques (Berg et al., 2005). La recherche a également montré que le locus contenant le gène SNCA pouvait être, dans certains cas, dupliqué et même tripliqué chez des cas familiaux et sporadiques (Singleton et al., 2003; Ahn et al., 2008). On remarque que l'expression de mutations sur ce gène autosomique dominant semble provoquer l'apparition de la maladie de manière précoce avec une progression rapide et une prévalence pour les troubles psychiatriques (Golbe et al.,

1996). L'étude des mutations sur le gène SNCA nous a permis de comprendre l'importance de l' α -Syn et son agrégation pathologique dans le développement de la maladie autant chez les cas génétiques que sporadiques (Spillantini et al., 1997; Rosborough et al., 2017).

Possédant à ce jour 20 mutations faux sens et non-sens, la protéine *leucine rich repeat kinase 2* (LRRK2) liée à une hérédité autosomique dominante semble être impliquée dans la majorité des cas familiaux de la MP (Zimprich et al., 2004; Cookson, 2010). Responsable de 7 % des cas génétiques de la maladie et de 1 à 2 % des cas sporadiques, la mutation G2019S est la plus fréquente (Nichols et al., 2005; Gilks et al., 2005). Bien que les fonctions de LRRK2 ne soient connues que partiellement, la protéine mutée semble provoquer un raccourcissement et une simplification de l'arbre dendritique des neurones (MacLeod et al., 2006).

Davantage de mutations ont été découvertes, mais d'ordre autosomique récessive. Les mutations récessives les plus fréquentes proviendraient de la protéine Parkin (Lücking et al., 2000; Hedrich et al., 2004). Ses mutations peuvent varier du simple changement d'acides aminés au réarrangement d'un exon (Lücking et al., 2001). Parkin, ayant une activité E3 ligase ubiquitine, participerait à maintenir l'intégrité de la mitochondrie et à signaler l'autophagie lorsqu'il y a dégradation de cette dernière. Les diverses mutations pourraient donc empêcher le rôle majeur de Parkin dans la régulation de la mitochondrie (Shimura et al., 2000; Narendra et al., 2008; Berger et al., 2009). On retrouve également dans cette famille, le gène DJ-1, localisé dans les terminaisons synaptiques, les mitochondries et certaines membranes d'organelles. Il serait lié à la régulation du stress oxydatif en jouant un rôle d'antioxydant (Olzmann et al., 2007; Wang et al., 2011). Trois mutations faux-sens (L166P, M26I, E64D) ont été découvertes sur 5 des 8 exons de ce gène (Abou-Sleiman et al., 2003). Finalement, on retrouve le gène *PTEN induced kinase 1* (PINK1) exprimé en kinase et qui serait associé à la dynamique de la mitochondrie et à ses fonctions dans la respiration cellulaire (Weihofen et al., 2009; Amo et al., 2011).

1.1.3 Neuropathologie

1.1.3.1 Dégénérescence du système DAergique

L'une des déficiences pathologiques des plus évidentes dans la MP est la perte de neurones DAergiques au niveau de la substance noire *pars compacta* (SNpc) (Kordower et al., 2013; Capriotti and Terzakis, 2016). La dégénérescence des projections DAergique de la SNpc vers le striatum engendre une diminution importante de la dopamine (DA) dans ce sentier cérébral (Calon et al., 2003). La partie ventrolateral de la SNpc reliée à la partie dorsale du putamen dans le striatum est sans doute la plus touchée, comptabilisant 95 % des pertes en neurones DAergiques (Damier et al., 1999). Des études ont d'ailleurs montré qu'une altération pathologique menant à une perte modérée ou sévère des cellules DAergiques dans cette région serait à l'origine de la bradykinésie et de la rigidité (Dickson et al., 2009).

À partir des années 80, la description des modèles de voies décrivant l'architecture entourant les ganglions de la base a représenté une avancée décisive dans le domaine des neurosciences (Penney and Young, 1986; Albin et al., 1989; Prensa et al., 2003). Aujourd'hui, nous savons que la voie de signalisation vers les ganglions de la base via le striatum, le *globus pallidus* interne (GPi) et la SN *pars reticula* (SNr) est principalement touchée dans la MP. L'activité des neurones épineux moyens du striatum se traduit par la transmission du signal vers le GPi et la SNr via une synapse γ -aminobutyric acid (GABA)ergique (voie directe). Il en résulte une inhibition de l'activité inhibitrice dirigée vers le thalamus. Il existe également une voie vers le *globus pallidus* externe via plusieurs synapses GABAergiques passant par le noyau sous-thalamique (voie indirecte) qui vient amplifier le signal inhibiteur dirigé vers le thalamus. On retrouve donc une voie directe qui agit de manière excitatrice sur le cortex et une voie indirecte exerçant une fonction inhibitrice sur le cortex (Redgrave et al., 2010).

Lors de condition physiologique, la DA relâchée par la voie nigrostriale module la transmission corticostriale au niveau des neurones épineux moyens exprimant les récepteurs à DA, D1 ou D2, qui vont mener à l'activation ou à la suppression du mouvement, respectivement (Kravitz et al., 2010; Tritsch and Sabatini, 2012; Calabresi et al., 2014). En plus de jouer un rôle dans le contrôle moteur, plusieurs recherches suggèrent que la DA

provenant de la SNpc pourrait jouer un rôle important dans l'apprentissage moteur (Faure et al., 2005; Bromberg-Martin et al., 2010).

Plusieurs voies ont été proposées pour expliquer la vulnérabilité et la dégénérescence des neurones DAergiques. L'augmentation du nombre de synapses par neurone, par exemple, pourrait accroître la vulnérabilité de ces cellules en les surexposant à des stimulations de d'autres populations de neurones (Hindle, 2010). De plus, un déséquilibre dans l'homéostasie de la DA synaptique pourrait induire l'accumulation de ce neuromédiateur dans le cytoplasme des neurones, augmentant le taux d'oxydation et de production de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) (Bisaglia et al., 2007). On note également que la neuromélanine présente dans les neurones DAergiques pourrait quant à elle lier les métaux toxiques, comme le fer, et contribuer à la neurodégénérescence (Sian-Hülsmann et al., 2011; Zucca et al., 2017). Finalement, il a été montré que les neurones DAergiques sont plus susceptibles à l'action des médiateurs inflammatoires comparativement aux autres types de neurones (Herrera et al., 2005).

1.1.3.2 L'alpha-synucléine et les corps de Lewy

Bien que les causes des maladies neurodégénératives, dont le Parkinson, soient aussi nombreuses que leur diversité, la grande majorité d'entre elles ont en commun l'agrégation de protéines. Les maladies neurodégénératives, appelées protéinopathies, sont également caractérisées par de mauvais enchevêtrements de protéines principalement au niveau cytosolique (tel qu'observé dans la MP) et au niveau extracellulaire (par exemple, la maladie d'Alzheimer) (Rubinsztein, 2006). Dans la MP, l' α -Syn fut identifiée comme étant une protéine importante, notamment par la découverte de mutation sur le gène SNCA, comme discuté à la section 1.1.2.2 (Polymeropoulos et al., 1997; Spillantini et al., 1997).

L' α -Syn est une protéine soluble de 140 acides aminés identifiés dans plusieurs maladies surnommées « Synucléinopathies » (Snead and Eliezer, 2014). La fonction ou les fonctions physiologiques de l' α -Syn restent pour l'instant inconnu. Cependant, on reconnaît sa présence aux terminaisons présynaptiques ainsi que son association aux vésicules synaptiques. Lorsque la protéine est surexprimée ou sous-exprimée, on remarque une

déficience dans la transmission synaptique, suggérant des rôles dans la régulation du relargage des neurotransmetteurs. L' α -Syn pourraient donc jouer sur la fonction synaptique et/ou la plasticité synaptique (Withers et al., 1997; Lee et al., 2008; Watson et al., 2009; Lashuel et al., 2012). Des études semblent également montrer qu'elle pourrait avoir une interaction directe avec la DA (Souza et al., 2000; Perez et al., 2002; Butler et al., 2015; Fakhree et al., 2016). Sous forme phosphorylée ou ubiquitinée, l' α -Syn se lie à d'autres protéines telles que la synphilin-1, l'ubiquitine et Cdk5 pour former des agrégats (Wakabayashi and Takahashi, 2000; Kawamata et al., 2001; Fujiwara et al., 2002; Tofaris et al., 2003; Nonaka et al., 2005). L' α -Syn peut exister sous différentes structures incluant une forme monomérique soluble, une forme tétramérique pliée en hélice- α résistante à l'agrégation, une forme polymérique soluble ou une forme fibrillaire regroupé en feuillets β pouvant mener à la formation d'enchevêtrements protéiques appelés corps de Lewy (Bartels et al., 2011; Volpicelli-Daley et al., 2011; Fauvet et al., 2012).

Pour le moment, nous ignorons toujours le rôle des corps de Lewy dans le développement de la maladie, bien qu'il s'agisse d'une des principales caractéristiques neuropathologiques de la MP (Holdorff et al., 2013; Rodrigues e Silva et al., 2010). Certains pensent que ces agrégats sont générés dans le but de protéger les neurones de la toxicité induite par la protéine pathologique. D'autres suggèrent plutôt que l'accumulation serait elle-même toxique et qu'elle altérerait le fonctionnement cellulaire (Harrower et al., 2005).

L'évolution des agrégats d' α -Syn au cours de la progression de la MP fût décrite par Braak en 2003 et illustre l'apparition des premières inclusions dans le bulbe olfactif, expliquant la perte d'odorat comme premier symptôme du Parkinson (Braak et al., 2003). Des lésions sont ensuite détectées au niveau du noyau dorsal des nerfs glossopharyngien et vague expliquant plusieurs troubles non moteurs tels que l'hypotension, des troubles de déglutition et plusieurs autres problèmes touchant le système nerveux autonome au début de la maladie (Braak et al., 2006).

Suite aux nombreuses études *post-mortem* effectuées démontrant les stades évolutifs des agrégats selon différents niveaux de la maladie, la recherche s'est penchée sur la technique

de propagation de la protéine. L'une des hypothèses les plus populaires est celle du prion-like spread, suggérant une transmission de cellule à cellule où la protéine démontre des propriétés infectieuses (Bernis et al., 2015; Brundin et al., 2016; Verma, 2016). Il a également été démontré que les cellules pourraient utiliser leur système d'exocytose et d'endocytose pour générer des vésicules transportant des protéines agrégées comme l' α -Syn (Emmanouilidou et al., 2010; Danzer et al., 2012; Candelario and Steindler, 2014). Ce mode de propagation physiologique serait d'ailleurs grandement augmenté lorsque le lysosome est affecté, comme dans la MP (Zhang et al., 2009; Alvarez-Erviti et al., 2011). Complémentaires à ces études, les analyses de tissus post-mortem provenant de patients ayant reçu des greffes de cellules fœtales ont révélé des inclusions de corps de Lewy au sein des neurones greffés, appuyant les hypothèses de propagation intercellulaire (Kordower et al., 2008; Chu and Kordower, 2010).

1.1.3.3 Stress oxydatif et facteurs de mort cellulaire

Le stress oxydatif est un événement important dans le processus du vieillissement normal puisqu'on remarque une diminution de la capacité à limiter et réparer les dommages oxydatifs chez les personnes plus âgées (Sohal and Weindruch, 1996). Ce phénomène est en réalité provoqué par un déséquilibre du ratio entre la production de ROS et une mauvaise détoxification, pouvant être induit par une diminution d'antioxydants (Karihtala and Soini, 2007). Le neurotransmetteur DAergique joue un rôle crucial dans ce phénomène puisqu'il produit des métabolites excessivement toxiques. L'autooxydation de la DA, la DA-quinone, est capable de modifier de manière covalente des protéines et résidus essentiels à la survie de la cellule (Ma et al., 2015). Il a notamment été montré que dans la pathophysiologie de la MP, la DA-quinone modifie les monomères d' α -Syn en favorisant leur conversion en forme fibrillaire cytotoxique (Conway et al., 2001). De plus, lors de la transformation de la DA, il y a création de ROS très réactif via le peroxyde d'hydrogène. La formation de ROS peut induire une dysfonction des protéines, des lipides et de l'ADN, résultant en une dégradation membranaire et structurale de la cellule. Cette dernière peut donc être exposée à une augmentation de l'entrée d'ion et une augmentation de la sortie de DA et de ROS, favorisant le stress oxydatif (Lotharius and Brundin, 2002). Finalement, la DA-quinone pourrait causer

l'inactivation des transporteurs à DA, inhiber la tyrosine hydroxylase impliquée dans la transformation de la DA et mener à la dysfonction des mitochondries (Kuhn et al., 1999; Lee et al., 2002).

Une perte neuronale dans la MP peut également être associée à une inflammation chronique contrôlée à la base par les microglies, des cellules responsables de la réponse immunitaire innée dans le système nerveux central. Une réaction inflammatoire de ces cellules est perçue dans la SN et le striatum de modèle murin de MP induit par le MPTP ainsi que dans la SN de patients (idiopathique et génétique) (McGeer et al., 1988; O'Callaghan et al., 1990; Machado et al., 2016). Les microglies sont activées comme mécanisme d'autodéfense contre les pathogènes et débris cellulaires en réponse à une toxicité ou une blessure. Lorsqu'elles sont activées, ces cellules relâchent des radicaux libres comme l'oxyde nitreux et l'ion superoxyde qui peuvent contribuer au stress oxydatif dans l'environnement des neurones. Il est proposé comme hypothèse qu'une suractivité ou une activité chronique des microglies augmente drastiquement et de manière incontrôlée la réponse inflammatoire, menant à la neurodégénération par un cercle vicieux d'autoactivation (Qian et al., 2010). Des études ont montré que la SN est sujette à l'augmentation de «tumor necrosis factor» TNF- α , d'interleukine (IL)-1 β , de l'interféron- γ , de l'oxyde nitrique synthétase et du complexe majeur d'histocompatibilité II alors que le striatum est caractérisé par une augmentation d'IL-1 β , d'IL-2, d'IL-6 et de TNF- α (Hunot and Hirsch, 2003; Stojkowska et al., 2015).

1.1.4 Diagnostic et test clinique

Le diagnostic d'un patient atteint de la MP est actuellement fait à l'examen clinique par le médecin expérimenté. Par la suite, plusieurs tests cliniques permettant d'analyser différents aspects de la maladie peuvent être utilisés afin d'aider le médecin à évaluer la progression de la maladie. Une impression de la sévérité globale est utilisée à des fins de compréhension et de mesure au niveau de la recherche fondamentale et clinique. Depuis la publication de l'échelle de Hoehn et Yahr en 1967, l'évolution de la méthode d'évaluation de la MP n'a cessé de croître (Hoehn and Yahr, 1967). Nous retrouvons aujourd'hui une variété de tests cliniques touchant des aspects très spécifiques à la MP comme le *Parkinson's Fatigue Scale*

et le *Parkinson's Disease Dyskinesia Scale* alors que d'autres vont cibler de manière plus générale la maladie comme le *Unified Parkinson's disease rating scale* (UPDRS) et l'échelle de Hoehn et Yahr (H&Y) (Brown et al., 2005; Katzenschlager et al., 2007; Fahn and Elton, 1987; Hoehn and Yahr, 1967). Avec les connaissances accrues que nous avons de la maladie, le nombre de tests cliniques et d'échelles a largement augmenté permettant de donner une valeur diagnostique plus précise à l'aide d'une combinaison de ces évaluations.

Le UPDRS ne fût pas la première échelle d'évaluation du parkinsonisme à être inventé, mais elle est aujourd'hui l'une des plus utilisées (Ramaker et al., 2002). Créé par Fahn et Elton en 1987, le UPDRS suit la progression longitudinale de la MP selon 4 champs principaux (Fahn and Elton, 1987). La première partie évalue les aptitudes mentales, comportementales et l'humeur. Une deuxième section permet une auto-évaluation (si possible) des activités quotidiennes. Une troisième catégorie permet au clinicien d'évaluer la motricité du patient. Finalement, la quatrième section évalue les complications de la thérapie (exemple : les dyskinesies) (Goetz et al., 2008). On note également une cinquième section composée du H&Y où le score vient s'additionner au total des quatre sections précédentes. Parfois, selon l'édition du UPDRS, certains cliniciens vont ajouter une sixième section composée de l'échelle de Schwab and England.

Margaret M. Hoehn et Melvin D. Yahr ont publié une échelle descriptive simple combinant une évaluation des déficits fonctionnels (invalidité) et des signes de détérioration motrice qui aujourd'hui reste l'une des évaluations les plus utilisées pour la MP (Hoehn and Yahr, 1967). Bien que l'échelle fût initialement construite avec 5 niveaux (1-5), on lui a ajouté des variations de 0,5 afin d'augmenter sa précision (Jankovic et al., 1990). L'échelle de H&Y est établie selon le principe que l'ensemble des dysfonctions touchant les parkinsoniens impliquent une motricité bilatérale et un compromis entre balance et démarche. L'augmentation de déficience motrice peut donc être évaluée à partir du comportement unilatéral (Stade 1) suivi d'un comportement bilatéral, mais sans problème d'équilibre (Stade 2), d'une perte de la stabilité posturale (Stade 3), d'une perte d'indépendance physique (Stade 4) jusqu'à l'étape du fauteuil roulant ou l'alitement (Stade 5) (Goetz et al., 2004).

Le *Mini-Mental State Examination* (MMSE), développé en 1975 par Folstein et McHugh, est un questionnaire qui permet l'évaluation des fonctions cognitives et la capacité mnésique d'un individu. Il s'agit d'un test à 30 points évaluant l'orientation spatiale et temporelle, différentes capacités (apprentissage, concentration, mémoire et calcul), le langage, la reconnaissance et diverses tâches complexes (Folstein et al., 1975). Il est fréquemment utilisé pour évaluer le niveau de démence. Dans plusieurs pathologies telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, il est utilisé pour évaluer la progression et la sévérité de la déficience cognitive (Tombaugh and McIntyre, 1992). Une version modifiée du MMSE, appelée *Standardized MMSE* fut validée en 1991 afin d'optimiser la fiabilité du test principalement chez les patients plus âgés et plus sévèrement atteints par une déficience cognitive (Molloy et al., 1991; Pangman et al., 2000). Le MMSE est donc devenu un outil très utile et répandu puisqu'il a comme avantage d'être facile à utiliser, rapide (environ 5 minutes) et de ne nécessiter aucun équipement spécialisé (Harrell et al., 2000).

Dans une catégorie similaire au MMSE, on retrouve le *Addenbrooke's cognitive examination* (ACE) évaluant, par une batterie de tests d'environ 15 minutes, les types de démences aux stades précoces chez les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer, de démence frontaux temporale, de la MP, etc. (Mathuranath et al., 2000). Se basant sur le MMSE, le ACE incorpore davantage de questions notamment au niveau des capacités d'orientation, d'attention, de mémoire, de parole (flux et langage) et d'habiletés visuospatiales (Dudas et al., 2005). Comme la majorité des tests cliniques, le ACE a fait l'objet d'une restructuration permettant d'augmenter sa sensibilité et sa spécificité (Mioshi et al., 2006).

La dépression est très présente (40 %) chez les parkinsoniens et a un impact important sur la qualité de vie des patients (Cummings, 1992; Schrag et al., 2000). Le *Beck Depression Inventory* (BDI), créé par Aaron T. Beck, est l'un des tests psychométriques les plus utilisés. Il permet de mesurer la sévérité de la dépression. Comportant 21 questions à choix de réponses, le test peut être fait par le patient lui-même (Richter et al., 1998). L'approche de Beck sur la « cognition négative », touchant l'entourage, le soi et l'avenir permet de définir

un ensemble de symptômes jouant un rôle majeur dans la dépression comme le désespoir, l'irritabilité, la culpabilité, la fatigue, la perte de poids, etc. (Beck et al., 1961).

En 2006, l'indice clinimétrique *Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease* (CISI-PD) est proposé afin d'améliorer le diagnostic clinique de la MP. Construite à partir du *Clinical Global Impression of Severity*, le CISI-PD reflète et résume l'évaluation des autres échelles cliniques en se basant sur les symptômes moteurs, l'invalidité, les complications moteurs et la détérioration cognitive (Martínez-Martín et al., 2006). L'objectif étant d'incorporer des éléments d'échelles déjà existants ainsi que la perception du clinicien afin de créer un instrument puissant pour valider la progression de la MP (Martínez-Martín et al., 2009).

Il existe toutefois un problème considérable avec les tests diagnostiques. Les échelles cliniques ne sont souvent utilisées que lorsque les symptômes sont avancés chez les patients. On sait aujourd'hui que le niveau de mort neuronale du système DAergique peut atteindre l'ordre des 60 à 70 % avant que la maladie ne soit diagnostiquée (Fearnley and Lees, 1991; Dauer and Przedborski, 2003; Cheng et al., 2010). Pour cette raison, il est nécessaire de remédier au manque flagrant de biomarqueurs et d'imagerie neurologique, afin de détecter les dommages neurologiques le plus tôt possible.

Tableau 1.1. Échelles d'évaluations cliniques de la maladie de Parkinson

Échelle d'évaluation clinique	Abréviation	Évaluation	Stratification	Mise à jour	Références
Unified Parkinson's disease rating scale	UPDRS	1. Expériences non motrices au quotidien 2. Expériences motrices au quotidien 3. Examen motrice 4. Complications motrices	Aucune	MDS-UPDRS	(Fahn and Elton, 1987; Goetz et al., 2008; Martínez-Martín et al., 2015)
Échelle de Hoehn et Yahr	H&Y	Symptômes moteurs	Normal = 0 Léger = 1-2 Modéré = 3 Sévère = 4-5	Modifié	(Hoehn and Yahr, 1967; Goetz et al., 2004)
Mini-mental state examination	MMSE	1. Orientation dans le temps et l'espace 2. Apprentissage et transcription 3. Attention et de calculs 4. Capacité mémorielle 5. Langage et identification d'objets 6. Praxie constructive	Normal = 24-30 Léger = 19-23 Modéré = 10-18 Sévère = 0-9	SMMSE	(Folstein et al., 1975; Tombaugh and McIntyre, 1992)
Addenbrooke's cognitive examination	ACE	1. Orientation 2. Attention 3. Mémoire 4. Flux verbal 5. Langage 6. Habilité visuospatiale	Aucune, Maximum = 100	ACE-R	(Mathuranath et al., 2000; Dudas et al., 2005; Mioshi et al., 2006)
Beck Depression Inventory	BDI	Sentiments au quotidien	Normal = 1-10 Très léger = 11-16 Léger = 17-20 Modéré = 21-30 Sévère = 31-40 Extrême = 41-63	BDI-II	(Beck et al., 1961; Visser et al., 2006)
Clinical impression of severity index for Parkinson's disease	CISI-PD	1. Signe moteur 2. Invalidité 3. Complication 4. Évaluation cognitive	Normal = 0 Léger = 1-7 Modéré = 8-14 Sévère = 15-24	Aucune	(Martínez-Martín et al., 2006)

1.1.5 Biomarqueur

1.1.5.1 Introduction

Il n'existe pour l'instant aucun biomarqueur permettant de prédire l'apparition de la MP ou de valider le diagnostic. Bien que les médecins spécialistes soient aptes à poser le diagnostic, de mauvais verdicts se produisent principalement au début de la maladie. En raison de la difficulté à diagnostiquer cette maladie, la recherche d'une bonne cible comme biomarqueur est extrêmement difficile, mais nécessaire.

Le *Biomarkers Definitions Working Group* définit un biomarqueur comme étant « une caractéristique qui est mesurée de manière objective et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathologiques ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Un bon biomarqueur doit idéalement être sensible, reproductible, spécifique, peu coûteux, non invasif, facile à mesurer et facile à valider (Mayeux, 2004; Parnetti et al., 2013). En 2001, Pepe et collaborateurs ont conçu un modèle pour le développement de biomarqueurs en cinq phases permettant de dépister le cancer dans la population générale. Chaque phase possède un ou deux objectifs principaux avec des mesures de résultats pertinentes, ainsi que plusieurs objectifs secondaires (Pepe et al., 2001). Ce modèle, bien que développé pour le cancer, peut être utilisé pour d'autres maladies telles que la MP. La première phase de recherche pour un bon biomarqueur doit être constituée d'études exploratoires précliniques évaluant, entre autres, la spécificité et la sensibilité de chaque cible. Le but étant de pister des marqueurs potentiellement utiles et de les hiérarchiser. La deuxième phase vise à estimer la spécificité et la sensibilité au niveau clinique et évaluer la capacité du marqueur à distinguer les patients des sujets sains. Il s'agit donc de débiter le développement clinique du test. La troisième phase vise à évaluer, en fonction du temps avant le diagnostic clinique, la capacité du biomarqueur à détecter la maladie au niveau préclinique. Par la suite, l'étape 4 permet de déterminer les caractéristiques de fonctionnement du test de dépistage basé sur les biomarqueurs dans une population pertinente en étudiant le taux de détection et le taux de faux positifs. Finalement, la dernière phase se doit de prédire l'impact du test dans la population en regardant notamment, l'impact

sur la détection réelle de futurs patients, le coût et la disponibilité des traitements (Pepe et al., 2001; Frisoni et al., 2017).

Puisque dans la MP, le diagnostic est exclusivement clinique et qu'il est possible seulement après une dégénérescence majeure des neurones de la SNpc, il est nécessaire d'avoir un biomarqueur prodromique, capable de cibler les phases précoces ou dévaluer le risque de développer la maladie. Un marqueur prodromique serait extrêmement utile dans la MP puisqu'il permettrait de diagnostiquer et d'identifier la maladie avant l'apparition des symptômes moteurs pour éventuellement appliquer des thérapies neuroprotectrices. Malheureusement, il s'agit du type de biomarqueur le plus difficile à développer puisque les troubles précoces de la MP, comme la constipation, ne sont pas spécifiques à cette neuropathologie (Cooper and Chahine, 2016). Un biomarqueur détecté après l'apparition des symptômes pourrait néanmoins nous permettre d'évaluer les stades cliniques/moteurs (Sharma et al., 2013). Il permettrait de créer une charte de progression de la maladie et établir l'efficacité de diverses thérapies. La recherche nous montre que ces marqueurs biologiques pourraient être basés sur des facteurs cliniques, génétiques, protéomiques, biochimiques, d'imagerie ou une combinaison de plusieurs (Sharma et al., 2013; Delenclos et al., 2016).

Un grand nombre de stratégies ont été déployées afin de trouver des biomarqueurs pour la MP, étudiant tout d'abord les personnes déjà diagnostiquées (Miller and O'Callaghan, 2015). Ces efforts permettent d'augmenter nos connaissances de la pathologie et ainsi cibler des stades spécifiques de la maladie avec de nouveaux traitements (Cisbani et al., 2015; Coulombe et al., 2016; Chung et al., 2017). De plus, le *Progression Marker Initiative* (PPMI), une étude clinique financée par la fondation Michael J. Fox, fut créé en tant que multicentre d'étude internationale travaillant sur l'identification de biomarqueur afin d'évaluer la progression de la MP. Pour ce faire, le projet compile les données sur les cas rapportés de MP et sur les essais thérapeutiques (Parkinson Progression Marker Initiative, 2011; Nalls et al., 2016).

1.1.5.2 Biomarqueurs génétiques

Pendant plusieurs années, la génétique ne fut pas considérée comme un facteur d'impact important puisque les cas familiaux ont toujours été beaucoup moins nombreux que les cas sporadiques. Maintenant, nous savons que la forme idiopathique peut être due à un réseau de plusieurs facteurs incluant la génétique (Alonso-Navarro et al., 2014). La découverte de formes familiales rares et précoces de la MP a mis en évidence l'importance de la génétique par une variété de mutations sur des gènes uniques. L'exemple le plus évident est celui du gène SNCA qui, tel qu'expliqué à la section 1.1.2.2, peut subir des mutations ponctuelles, des duplications ou triplications impliquant une forte pénétrance et un haut risque de développer la pathologie (Gasser, 2009). En conséquence, la caractérisation des formes monogéniques autosomales dominantes de la MP nous a permis d'identifier des gènes critiques, tels que SNCA, DJ-1, PINK1, Parkin et LRKK2. On pourrait donc envisager d'utiliser ces gènes et de leur produit protéique associé à la maladie comme biomarqueur pour les cas sporadiques.

1.1.5.3 Biomarqueurs par imagerie

Le développement de technique de neuroimagerie nous permet d'employer diverses méthodes dans le but d'étudier la structure et les fonctions du cerveau pour compléter les tests diagnostics (Pavese and Brooks, 2009). La neuroimagerie utilisant la sonographie transcrânienne (STC), la tomographie par émission de positron (TEP), la tomographie par émission monophotonique (TEMP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent nous fournir des informations importantes afin de suivre des molécules cibles dans la dégénérescence des cellules (Hsiao et al., 2014; Isaias et al., 2016; Toomsoo et al., 2016). Ces approches ont comme avantage d'être non invasives et très rapides pour nous fournir une vision de la morphologie du cerveau, dont l'intégrité du système DAergique. Par contre, toutes ces techniques ont un coût très élevé réduisant leur utilisation dans des conditions standards.

1.1.5.4 Biomarqueurs cliniques

On connaît aujourd'hui un ensemble de symptômes apparaissant très tôt durant le développement de la maladie. Ainsi, les problèmes de sommeil paradoxal, d'aptitudes visuospatiales, d'olfaction et de cognition pourraient permettre la mise en place de tests fonctionnels non invasifs pouvant évaluer les facteurs de risque pour la MP (Pellicano et al., 2007; Postuma et al., 2006; Doppler et al., 2017). On note également lors des phases précoces, le développement de symptômes dépressifs venant d'altérations au niveau du contrôle émotionnel, un marqueur important du processus neurodégénératif (Borgonovo et al., 2017). Des évidences suggèrent que la constipation reliée à des problèmes gastro-intestinaux pourrait être utilisée comme outil de diagnostic (Fasano et al., 2015). Ces nombreux tests utilisés dans différentes études et combinés à d'autres facteurs de risque comme l'âge pourraient servir à développer des algorithmes en vue d'un programme de dépistage. Bien que cette approche soit prometteuse, son utilité ne peut être démontrée que par la validation de caractéristiques prémotrices prédisant réellement la progression de la MP. De plus, la plupart des caractéristiques envisagées ne sont pas spécifiques à la MP, ce qui peut conduire à des diagnostics faux positifs et négatifs. Il existe donc un très grand problème éthique face à ce type de biomarqueur.

1.1.5.5 Biomarqueurs biochimiques

Le développement de biomarqueurs pour les maladies neurodégénératives comme la MP est principalement limité par l'accès au tissu cérébral avant l'autopsie du patient. La recherche s'est donc penchée sur du tissu plus facile d'accès soit le liquide cérébro-spinal (LCS), le sang, l'urine, la salive ainsi que des biopsies du tractus gastro-intestinal. Puisque les échanges entre le cerveau et le LCS sont bien établis, ce dernier est sans doute celui qui est le plus envisagé pour refléter les processus de dégénérescence au cerveau (Andersen et al., 2017). Bien que le LCS possède des caractéristiques attrayantes comme biomarqueur, il n'en reste pas moins qu'il n'est pas aussi facile d'accès comparativement à l'urine ou le sang, et ainsi il demeure dans la catégorie des biomarqueurs invasifs. Une grande quantité de composantes biologiques (protéines, tissus, gènes) ont été évaluées en périphérie pour leur pertinence en tant que biomarqueur. On retrouve notamment chez le patient, une diminution de

catécholamine dans le LCS, une augmentation des corps de Lewy dans la glande sous-mandibulaire et un changement métabolomique dans l'urine et dans le plasma (bilirubine, biliverdine, tryptophane) (Goldstein et al., 2012; Beach et al., 2013; Luan et al., 2015; Hatano et al., 2016). Pour le moment, l' α -Syn est l'aspect pathologique le plus utilisé au niveau des tissus et des fluides dus à sa grande importance dans la maladie et à sa présence en grande quantité dans le plasma, la salive et le LCS (Devic et al., 2011; Besong-Agbo et al., 2013; Mondello et al., 2014). De plus, il est possible d'observer des accumulations de la protéine sur des biopsies du tractus gastro-intestinal de patients (Shin et al., 2017). Cependant, l'avenir de cette protéine comme biomarqueur n'est guère prometteur puisque certaines études montrent une augmentation de la concentration alors que d'autres montrent une diminution de sa concentration, principalement dans le plasma (Lee et al., 2006; Li et al., 2007; Chahine et al., 2014).

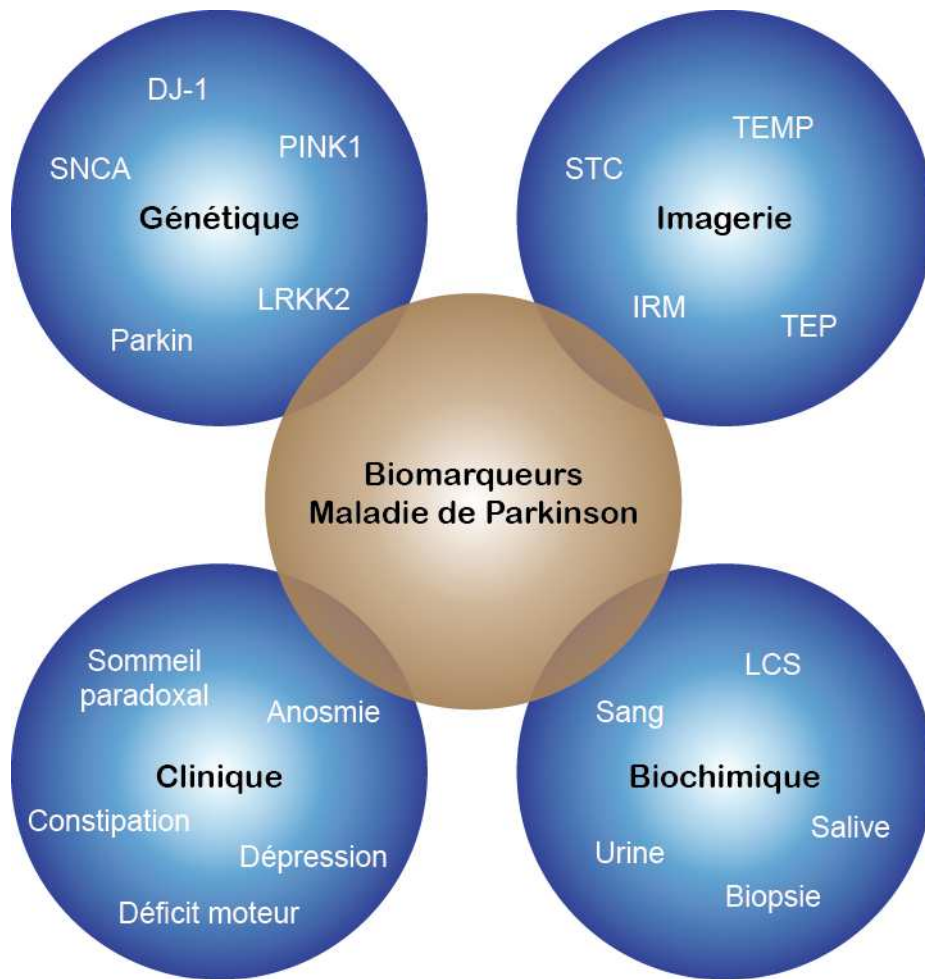


Figure 1.1. Principales catégories de biomarqueurs pour la maladie de Parkinson

Un seul biomarqueur ne peut confirmer la progression d'une maladie aussi complexe. La combinaison des études en génétique, en imagerie, en clinique et en biochimie est nécessaire pour connaître et comprendre l'évolution de la MP. Figure originale, Jérôme Lamontagne-Proulx.