

## Etiologie de la maladie de Parkinson idiopathique : Place du Stress Oxydatif

En l'état actuel des connaissances sur la maladie de Parkinson, il semble nécessaire que toute hypothèse étiologique qui se voudrait globale soit compatible avec les prérequis suivants : atteinte sélective de certains individus au sein d'une population, âge de début assez tardif et évolution clinique progressive venant après une période préclinique prolongée et correspondant à un processus de mort cellulaire touchant de façon très préférentielle les neurones dopaminergiques dans les formations pigmentées du mésencéphale<sup>1,2</sup>. Ces prérequis font référence aux caractéristiques épidémiologiques de la maladie de Parkinson (prévalence, histoire naturelle du processus lésionnel et de son expression clinique). En dehors des formes génétiques de la maladie qui restent exceptionnelles, l'hypothèse du stress oxydatif occupe une place privilégiée dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson idiopathique<sup>3</sup>.

### 1. Caractéristiques épidémiologiques

#### ■ Prévalence

Dans une revue récente<sup>4</sup>, les estimations de prévalence de la maladie de Parkinson se sont avérées très variables (entre 0,1 et 4 pour 1000) d'une étude à l'autre. Les facteurs qui peuvent influencer les résultats sont notamment la stratégie de recherche des cas (enquêtes porte à porte, tri initial par téléphone, études en milieu institutionnel), les critères de diagnostic utilisés (dont la spécificité peut varier au prix inverse de leur sensibilité) et finalement l'exhaustivité de l'enquête par rapport à la population cible. Le chiffre global, et considéré jusqu'à preuve du contraire comme une référence moyenne fiable, est de 1 pour 1000 avec un "sex ratio" de 1. L'étude collaborative "Europarkinson" s'est efforcée de maîtriser au mieux les facteurs de variations et de différencier les cas de maladie de Parkinson des autres parkinsonismes<sup>5 a)</sup>: les résultats confirment que la prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge après 50 ans<sup>6 b)</sup>, représentant globalement 1,5 % de la population de plus de 60 ans d'âge. L'analyse par décennies d'âge suggère une augmentation d'allure exponentielle passant de 1,5 pour 1000 (entre 50 et 59 ans) à 6 pour 1000 (entre 60 et 69 ans), puis à 1,5% (entre 70 et 79 ans), et à 3% (entre 80 et 89 ans).

#### ■ Déroulement du processus pathologique et de son expression clinique

La phase symptomatique correspond à l'évolution progressive du handicap moteur décrite en 5 stades d'invalidité croissante<sup>7</sup>. Ce travail pionnier sur l'histoire naturelle clinique de la maladie de Parkinson garde tout son intérêt actuellement dans la mesure où il a été effectué sur une population de 672 patients atteints de la maladie de Parkinson et suivis de 1949 à 1964 avant l'utilisation de la L-DOPA. L'âge moyen de début de cette phase symptomatique a été estimée à 55 ans, la durée moyenne des stades évolutifs étant évaluée à 3 ans pour les stades I et II, 1 an pour le stade III et 2 ans pour le stade IV, soit 9 ans pour arriver au stade V. Ces résultats ont été comparés dans une revue récente<sup>8</sup> à ceux obtenus par Martilla et Rinne en 1977 dans une étude finlandaise.

F. VIALLET

CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE

13000 AIX-EN-PROVENCE

#### Mots-clés :

- Parkinson
- Stress Oxydatif

La phase pré-symptomatique <sup>9</sup> est une notion qui a émergé récemment, compte tenu des progrès des connaissances sur le processus de dénervation dopaminergique et son déroulement<sup>10</sup>. Son début est mal défini dans le temps et correspond au moment où survient une accélération du processus physiologique de perte des neurones dopaminergiques. Sa fin (qui correspond au début de la phase symptomatique) est tout aussi mal définie dans le temps, le début de l'expression clinique dépendant de la perception subjective d'une gêne fonctionnelle par le patient. L'existence de symptômes discrets (troubles de l'olfaction, modifications de l'humeur) comme marqueurs précoces de la maladie de Parkinson a été suggérée <sup>11,12</sup>, mais leur spécificité reste insuffisante.

La confirmation de l'existence de cette phase pré-symptomatique a été apportée par l'imagerie tomographique en émission de positons (TEP) retrouvant chez des sujets encore asymptomatiques (dont l'évolution ultérieure montrera qu'ils développent les signes de la maladie) un déficit significatif de la captation striatale de fluoroDOPA <sup>13</sup> : par extrapolation à partir d'évaluations longitudinales, la TEP a permis d'estimer la durée moyenne de la phase pré-symptomatique à environ 7 ans <sup>14</sup>, laissant cependant suspecter une grande variabilité interindividuelle. D'autres estimations de la durée de la phase pré-symptomatique ont été effectuées sur la base de la recherche de symptômes non spécifiques (anxiété, surmenage) motivant une consommation médicale <sup>15</sup> ou par extrapolation à partir des lésions neuropathologiques <sup>16</sup>.

## 2. Mécanismes de la mort des neurones dopaminergiques

### ■ Spécificité du processus lésionnel

Le début de la dégénérescence des neurones dopaminergiques chez les patients ne peut pas être daté avec précision, mais le processus pourrait s'étendre sur plusieurs décades <sup>17</sup>. Les neurones meurent de manière asynchrone mais pas aléatoire: en effet, le processus est hétérogène avec une perte neuronale massive (70-80%) dans la substance noire compacte (SNpc ou A9), intermédiaire (40-50%) dans les régions de l'aire tegmento-ventrale (A10) et de l'aire rétro et périrubrale (A8) et quasi nulle dans la substance grise périaqueducule. La distribution dans le temps montre que le processus débute dans la partie caudale et ventrolatérale de la SNpc et s'étend ensuite progressivement vers les régions rostrale, médiale et dorsale du mésencéphale<sup>10</sup> au niveau de zones faiblement marquées par la Calbindine appelées nigrosomes <sup>18</sup>. La mortalité différentielle des neurones dopaminergiques semble être corrélée à leur contenu en mélanine (facteur d'aggravation) mais inversement corrélée à la présence d'un environnement astrocytaire dense (facteur de protection).

### ■ Rôle du stress oxydatif

Le métabolisme oxydatif de la dopamine (action de la MAO, autooxydation) et le fonctionnement énergétique de la chaîne respiratoire mitochondriale sont susceptibles de produire des "radicaux libres", agents potentiellement cytotoxiques en raison de leur instabilité électrochimique (peroxydation des lipides membranaires, fragmentation de l'ADN).

Les radicaux libres cytotoxiques : Il s'agit de l'anion superoxyde (O<sup>-2</sup>), du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et du radical hydroxyl (•OH), ce dernier particulièrement toxique étant produit à partir du peroxyde d'hydrogène en présence d'ion ferreux (Fe<sup>2+</sup>) par la réaction de Fenton.

Les systèmes enzymatiques de protection : il s'agit de la superoxyde dismutase (SOD) qui transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et dont l'action doit être coordonnée avec les deux autres enzymes détoxifiantes (qui neutralisent le peroxyde d'hydrogène en eau), d'une part la catalase qui se révèle peu efficace au niveau cérébral et d'autre part la glutathion peroxydase dont l'action est primordiale et qui se trouve strictement localisée dans la glie astrocytaire.

Neurones dopaminergiques et stress oxydatif : les neurones dopaminergiques de la substance noire sont d'autant plus susceptibles au stress oxydatif qu'ils sont riches en mitochondries (risque accru de production d'anion superoxyde) et qu'ils contiennent de la neuromélanine (témoin de l'auto-oxydation de la dopamine), des concentrations élevées de SOD (témoin de la présence importante de radicaux libres) et une grande quantité de Fer ; de plus, ces neurones sont d'autant moins résistants au stress oxydatif que leur environnement astroglial (contenant la glutathion peroxydase) est plus réduit.

Maladie de Parkinson et stress oxydatif : des indices de stress oxydatif ont été observés dans la substance noire des malades parkinsoniens: augmentation de la peroxydation des lipides et du taux de fer, diminution du glutathion réduit et déficit spécifique de l'activité du Complexe I mitochondrial (dont on sait, par ailleurs, qu'il peut être inhibé par des toxiques comme le MPP<sup>+</sup> ou la rotenone).

Les lésions des neurones dopaminergiques prédominent dans les régions nigrales les plus pauvres en

#### ■Place du processus apoptotique

Des modifications caractéristiques de mort par apoptose ont été observées dans la substance noire de patients atteints de maladie de Parkinson. Le processus apoptotique serait initié par l'activation, par l'intermédiaire de cytokines telles que le TNF alpha, d'une voie de signalisation intracellulaire qui clive la sphingomyéline membranaire en céramide. L'activation de cette voie conduit à la translocation du facteur nucléaire KappaB(NFKB) dans le noyau où il stimulera l'expression de gènes conduisant à terme à la "mort cellulaire programmée" <sup>17</sup>. Les cytokines, initiatrices présumées du processus, seraient produites à partir de la prolifération microgliale dont la présence a été démontrée au sein des régions nigrales en dégénérescence <sup>19</sup> : cependant, la signification pathogénique de l'apoptose dans la maladie de Parkinson reste encore controversée.

### 3. Hypothèses étiologiques

#### ■Rôle du vieillissement du système dopaminergique

Ce vieillissement est une réalité confirmée par la mise en évidence d'une réduction de la dopamine striatale en fonction de l'âge <sup>20,21</sup> et estimée à 5 % de perte neuronale par décennie <sup>22</sup>. Son rôle dans la maladie de Parkinson ne peut cependant être considéré que comme marginal, ainsi que le suggèrent des études anatomiques <sup>16</sup> et en imagerie TEP <sup>23</sup> montrant une topographie des lésions dopaminergiques (prédominance dans la partie dorsale de la substance noire) très différente de celle observée dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, une étude anatomique récente suggère que la perte neuronale peut rester très discrète, y compris chez des sujets normaux très âgés <sup>24</sup>.

#### ■Rôle des facteurs toxiques

Parmi ces facteurs, seuls les agents toxiques constituent une piste largement étudiée sur la base d'arguments épidémiologiques confirmés et d'hypothèses biochimiques cohérentes avec les données de modèles expérimentaux. L'hypothèse virale et/ou immunitaire ne repose actuellement sur aucun argument tangible et le rôle des traumatismes crâniens au sens large reste controversé <sup>22</sup>.

L'intoxication par le MPTP (ou méthylphényl tétrahydropyridine) : le suivi d'un groupe de 40 personnes remplissant les critères d'une exposition certaine au produit (utilisation du produit suspect en Californie du Nord entre janvier et août 1982, sensation de brûlure au point d'injection et présence de symptômes de la série parkinsonienne de façon transitoire au cours des jours suivants l'injection), a permis de confirmer de nombreuses similitudes cliniques et pharmacologiques avec la maladie de Parkinson, la moitié du groupe ayant commencé à présenter des symptômes progressifs évocateurs après 2 ans de période asymptomatique; chez 3 d'entre eux, décédés après avoir développé un parkinsonisme sévère, l'examen neuropathologique, publié très récemment, a retrouvé des lésions très proches de celles de la maladie de Parkinson <sup>25</sup> avec toutefois les particularités suivantes : absence de corps de Léwy, atteinte sélective de la substance noire épargnant le locus coeruleus et importante prolifération microgliale avec accumulation extracellulaire de neuromélanine. Durant les années suivantes, des étapes importantes ont été franchies dans la connaissance du mécanisme d'action du MPTP grâce à l'utilisation de modèles animaux (rongeurs, primates). Ainsi, il a été démontré qu'après administration systémique, le MPTP doit franchir la barrière hémato-encéphalique pour être transformé sous l'action de la MAOB intracérébrale en MPP+, qui représente la véritable neurotoxine. Le MPP+ est ensuite introduit dans les neurones dopaminergiques grâce au système de recapture sélective de la dopamine et se lie avec la neuromélanine qui le libère ensuite progressivement : capté par les mitochondries, le MPP+ va exercer son action toxique en bloquant le Complexe I de la chaîne respiratoire et en provoquant la production de radicaux libres (notion de " stress oxydatif "). Un autre modèle animal, utilisant un insecticide inhibiteur du Complexe I, la rotenone, administré de façon systémique et dont le processus de recapture n'est pas spécifique du transporteur de dopamine, est actuellement en cours de développement chez le rongeur et le primate.

Les Pesticides : à l'exemple de ce qu'a montré le MPTP, la recherche d'une toxine environnementale responsable de la maladie de Parkinson a privilégié soit l'analogie structurale avec le MPP+ (Paraquat), soit plus récemment l'analogie fonctionnelle avec l'action du MPP+ sur le Complexe I mitochondrial (Rotenone). Des enquêtes épidémiologiques se sont multipliées <sup>22</sup>, donnant parfois des résultats contradictoires mais retrouvant de façon répétée une prévalence augmentée de la maladie de Parkinson dans des régions hautement industrialisées (industries chimiques) ou d'agriculture intensive (pesticides, herbicides): la consommation d'eau de puits, supposée concentrer les toxiques contenus dans les eaux de ruissellement, a été retrouvée corrélée à une prévalence plus élevée de maladie de Parkinson sans que les analyses de l'eau ne permettent d'identifier un toxique suspect.

### Conclusion

A l'instar de beaucoup de maladies chroniques dont la prévalence augmente avec l'âge, la maladie de Parkinson a une étiologie multifactorielle, dans laquelle les facteurs génétiques et environnementaux contribuent dans des proportions variables selon les individus.

Lorsque l'âge de début est précoce, les facteurs génétiques sont considérés comme prévalents, ce qui a été confirmé par l'élévation significative du taux de concordance chez les monozygotes par rapport aux dizygotes observée dans une étude de jumeaux pour les cas ayant un âge de début inférieur à 50 ans<sup>26</sup> ; la mise en évidence très récente d'anomalies du gène de la Parkine dans des cas sporadiques de maladie de Parkinson illustre ce point de façon encore plus nette dans la mesure où des mutations ont été retrouvées chez 77% des cas débutant avant 20 ans et 26% des cas avant 30 ans mais chez seulement 3% des cas ayant débuté entre 31 et 45 ans<sup>27</sup>. Cependant, dans l'immense majorité des cas, l'âge de début de la maladie de Parkinson est plutôt tardif (après 60 ans) ; de plus, la plupart des études cas-témoins, concernant l'exposition à des toxiques environnementaux ou la possible intervention de facteurs endogènes ou exogènes, suggèrent fortement une interaction génétique-environnement. L'hypothèse de base d'une telle interaction repose sur la notion de polymorphisme des gènes de certaines enzymes intervenant dans le métabolisme de substances environnementales potentiellement toxiques : les allèles associés à un phénotype d'activité métabolique lente ou incomplète exposeraient à un risque accru de maladie de Parkinson. Les premiers travaux dans ce domaine ont porté sur l'hydroxylation de la débrisoquine par le cytochrome P450<sup>28</sup> : les résultats des nombreuses études concernant notamment le polymorphisme du CYP2D6 sont variables<sup>29</sup>, les métaanalyses ne permettant pas de conclure à une association formelle entre la fréquence de l'allèle B et un risque accru de maladie de Parkinson sporadique ou familiale ; à ce jour, l'étude de différents gènes candidats à ces rôles de facteur de susceptibilité ou de protection (gènes 2D6 et 1A1 du cytochrome P450, gènes de la N-acétyltransférase 2, du site transporteur de la dopamine et de la glutathion-S-transférase M1) reste négative<sup>30</sup>. Enfin, d'autres études cas-témoins ont suggéré une corrélation inverse entre la consommation de tabac<sup>31</sup>, et plus récemment de café<sup>32</sup>, et le risque de maladie de Parkinson : en l'absence d'explication métabolique, ce résultat a pu être rapproché de la personnalité prémorbide des futurs parkinsoniens auxquels le déficit asymptomatique en dopamine pourrait conférer une moindre susceptibilité à des comportements de type addictif. ■

## Bibliographie

- Viallet F, Akinésie et Parkinsonisme (Mémoire HDR Neurosciences). Marseille : Université Aix-Marseille II. 218 p., 1993.
- Viallet F, Gayraud D, Bonnefoy-Kyriacou B, Dupel-Pottier C, Aurenty R, Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. Encycl Méd Chir. Neurologie, 17-060-A-50, 26p., 2001.
- Youdim M, Ben-Shachar D, Riederer P. Review : the possible role of iron in the etiopathology of Parkinson's disease. Movement Disorders 8 : 1-12, 1993.
- Zhang ZX, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. Neuropidemiology 12 (4) : 195-208, 1993.
- De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Ponsa S et al for the EUROPARKINSON Study Group. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europ: The EUROPARKINSON collaborative study. J Neurol Neurosurg Psychiatr ; 62 : 10-15a, 1997.
- De Rijk MC, Rocca WA, Anderson DW, Melcon MO, Breteler MM, Maraganore DM. A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease. Neurology ; 48 : 1277-1281, 1997.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression and mortality. Neurology ; 17 : 427-442, 1967.
- Poewe WH, Wenning GK. (1998) The natural history of Parkinson's disease. Ann Neurol ; 44 : S1-S9, 1998.
- Langston JW, Koller WC. (1991) Preclinical detection of Parkinson's disease. The next frontier: presymptomatic detection. Introduction. Neurology ; 41 (Suppl. 2): 5-7, 1991.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. Nature ; 334: 345-348, 1988.
- Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. Neurology ; 38 : 1237-1244, 1988.
- Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Petterson BJ, Ahlskog JE et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. Movement Disorders 15 : 669-677, 2000.
- Sawle GV, Wroe SJ, Lees AJ, Brooks DJ, Frackowiak RS. The identification of presymptomatic parkinsonism: clinical and [<sup>18</sup>F] dopa positron emission tomography studies in an Irish kindred. Ann Neurol ; 32 : 609-617, 1997.
- Morrish PK, Rashki JS, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression in Parkinson's disease with [<sup>18</sup>F]dopa PET. J Neurol Neurosurg Psychiatr ; 64 : 314-319, 1998.
- Gonera EG, Vant'hof M, Berger HJ, Van Weel C, Horstink MW. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. Movement Disorders ; 12 : 871-876, 1997.
- Fearnley JM, Lees A. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain ; 114 : 2283-2301, 1991.
- Ruberg M, France-Lanord V, Brugg B, Lambeng N, Michel PP, Anglade P et al. La mort neuronale par apoptose dans la maladie de Parkinson. Rev Neurol ; 153 : 499-508, 1997.
- Damier P, Hirsch E, Agid Y, Graybiel A. The substantia nigra of the human brain I. Nigrosomes and the nigral matrix, a compartmental organization based on calbindin D28K immunohistochemistry. II. Patterns of loss of Dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. Brain ; 122 : 1421-1448, 1999.
- Hirsch EC, Hunot S, Damier P. Glial cell participation in the degeneration of dopaminergic neurons in Parkinson's disease. Adv Neurol ; 80 : 9-18, 1999.
- Carlsson A, Winblad B Influence of age and time interval between death and autopsy on Dopamine and 3-methoxytyramine levels in human basal ganglia. J Neural Transm ; 38 : 271-276, 1976.
- Scherman D, Desnos C, Darchen F, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. Ann Neurol ; 26 : 551-557, 1989.
- Damier P. Etiopathogénie de la maladie de Parkinson. Rascol A ed. Paris : Acanthe, Masson Smith Kline Beecham : 1-246, 1998.
- Sawle GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham DJ, Brooks DJ. Separating Parkinson's disease from normality. Discriminant function analysis of [<sup>18</sup>F] fluorodopa positron emission tomography data. Arch Neurol ; 51 : 237-243, 1994.
- Kubis N, Faucheux B, Ransmayr G, Damier P, Duyckaerts C, Henin D et al. Preservation of midbrain catecholaminergic neurons in very old human subjects. Brain ; 123 : 366-373, 2000.
- Langston JW, Forno LS, Tetrud J, Reeves AG, Kaplan JA, Karluk D. Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans, years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. Ann Neurol ; 46 : 598-605, 1999.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman S, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson's disease in twins: an etiologic study. JAMA 281 : 341-346, 1999.
- Lucking CB, Dürr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the Parkin gene. N Engl J Med ; 342: 1560-1567, 2000.
- Barbeau A, Roy M, Cloutier T, Plasser L, Paris S. Environmental and genetic factors in the etiology of Parkinson's disease. In : Yahr MD, Bergmann KJ eds. Advances in Neurology (vol 45). New York : Raven Press : 299-306, 1986.
- Riedl AG, Watts PM, Jenner P, Marsden CD. P450 enzymes and Parkinson's disease: the story so far (review). Movement Disorders ; 13 : 212-220, 1998.
- Nicholl DJ, Bennett P, Hiller L, Bonifati V, Vanacore N, Fabbri G et al. A study of five candidate genes in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Neurology ; 53 : 1415-1421, 1999.
- Jimenez-Jimenez FJ, Mateo D, Gimenez-Roldan S. Premorbid smoking, alcohol consumption and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study. Movement Disorders ; 7 : 339-344, 1992.
- Ross GW, Abbott R, Petrovitch H, Morens DM, Grandinetti A, Tung KH et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. JAMA ; 283 : 2674-2679, 2000.

## Summary

Apart from its genetic forms, the hypothesis which we are dealing with is the preponderant position of oxidative stress in the pathophysiology of Parkinson disease.

**Keywords : Parkinson disease , oxidative stress**

Tirés-à-part :

F. VIALLET  
CENTRE HOSPITALIER  
13100 AIX-EN-PROVENCE

**Myalgies International** ; 2(3) : 28-31, 2002