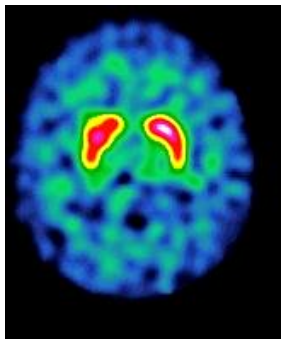
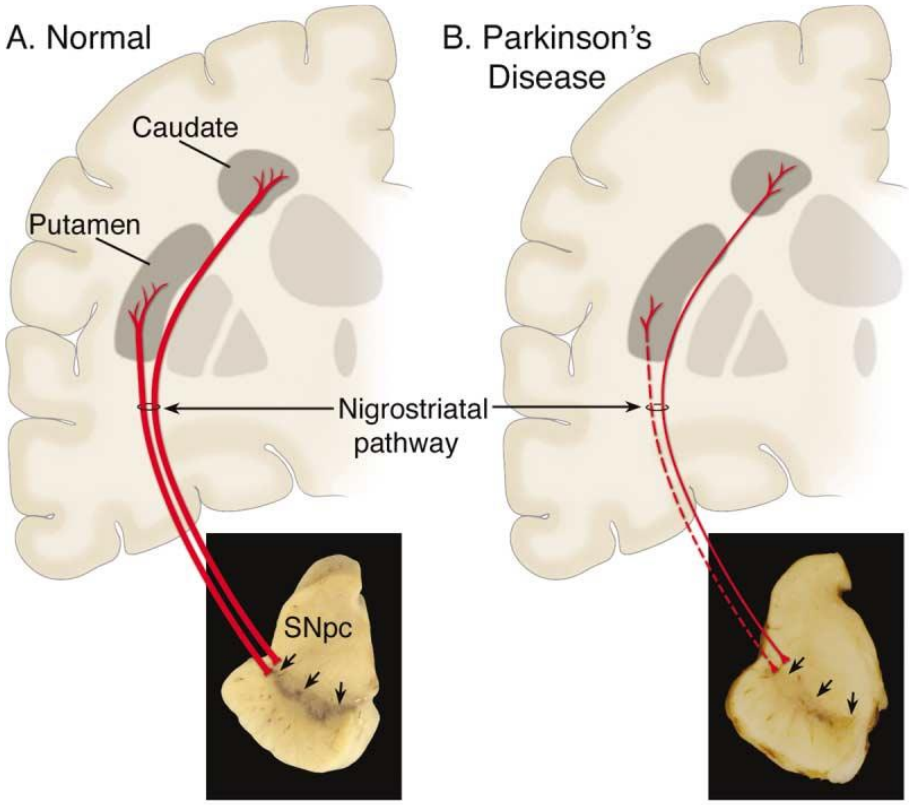
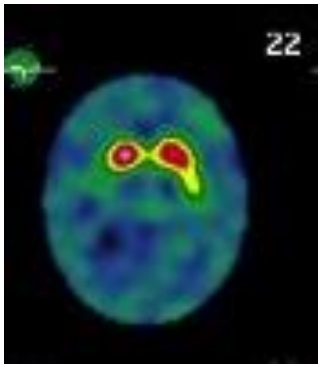
Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens: de la clinique à la biologie et retour

David Grabli

Syndromes Parkinsoniens: mort des neurones dopaminergiques







Dauer and Przedbosrki Neuron 2003

Conséquences de la mort des neurones dopaminergiques

- **Signes moteurs : syndrome parkinsonien**
  - Tremblement de repos
  - Hypertonie
  - Akinésie
  - Troubles de la marche
  - Troubles de la posture

- **Signes non moteurs**
  - Fatigue
  - Apathie

Un syndrome…. des maladies

- **Syndrome Parkinsonien**
  - Pur
  - Sensible à la substitution dopaminergique
  - Asymétrique
- **Maladie de Parkinson**

Syndrome parkinsonien + Mauvaise réponse à la dopa
+ Signes cliniques associés

- Chutes
- Paralysie supranucléaire du regard
- Démence frontale

= *Paralysie supranucléaire progressive (PSP)*

- Chutes
- Atteinte cérébelleuse
- Troubles végétatifs (hypotension, troubles urinaires)

= Atrophie multiystématisée

- Démence
- Hallucinations

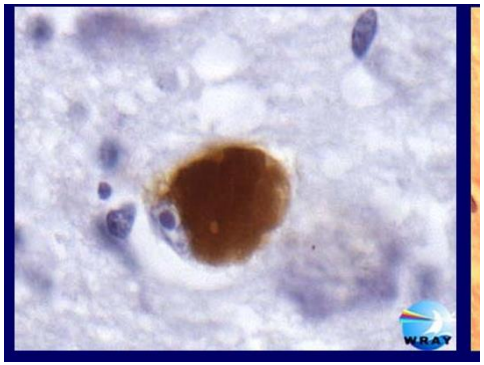
= Maladie à Corps de Lewy diffus

Comment définir la maladie ?

- **Maladie de Parkinson / Démence à corps de Lewy**

Corps de Lewy

- **Paralysie supra-nucléaire progressive (PSP)**



Dégénérescence neuro-fibrillaire (protéine Tau)

Qu'y a-t-il dans les corps de Lewy?

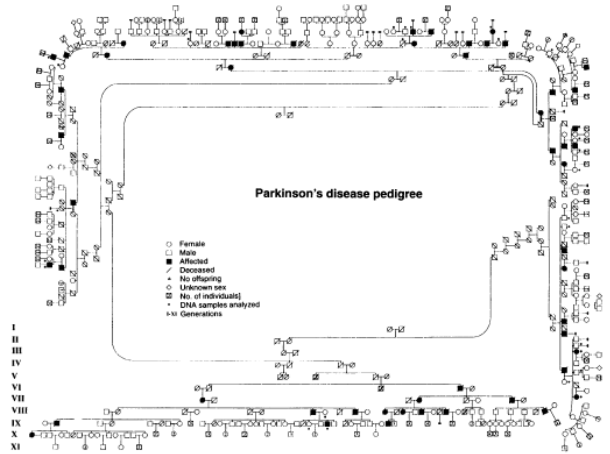
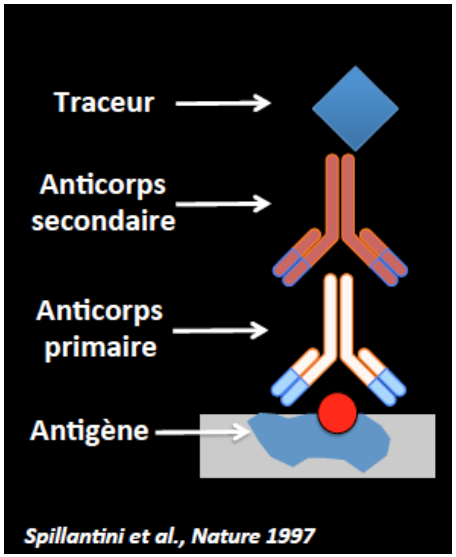
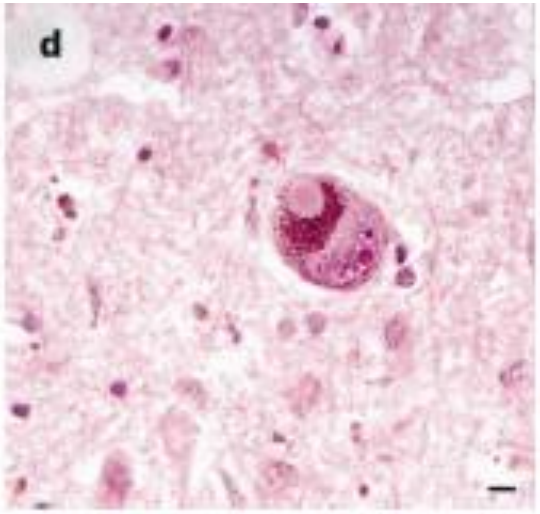


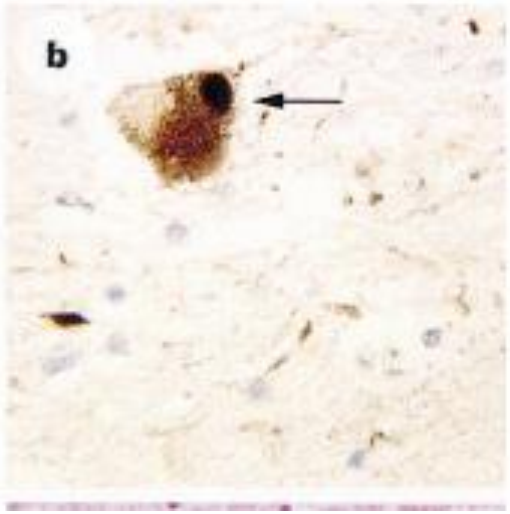
Fig. 1. A large family with PD. The clinical and pathological features of some members of this kindred were previously reported (*11*).

Mutations **du gène de l'alpha-synucléine** identifiée comme la première cause génétique de la maladie de Parkinson

Alpha-synucléine, principal constituant du corps de Lewy







Classification moderne des syndromes parkinsoniens

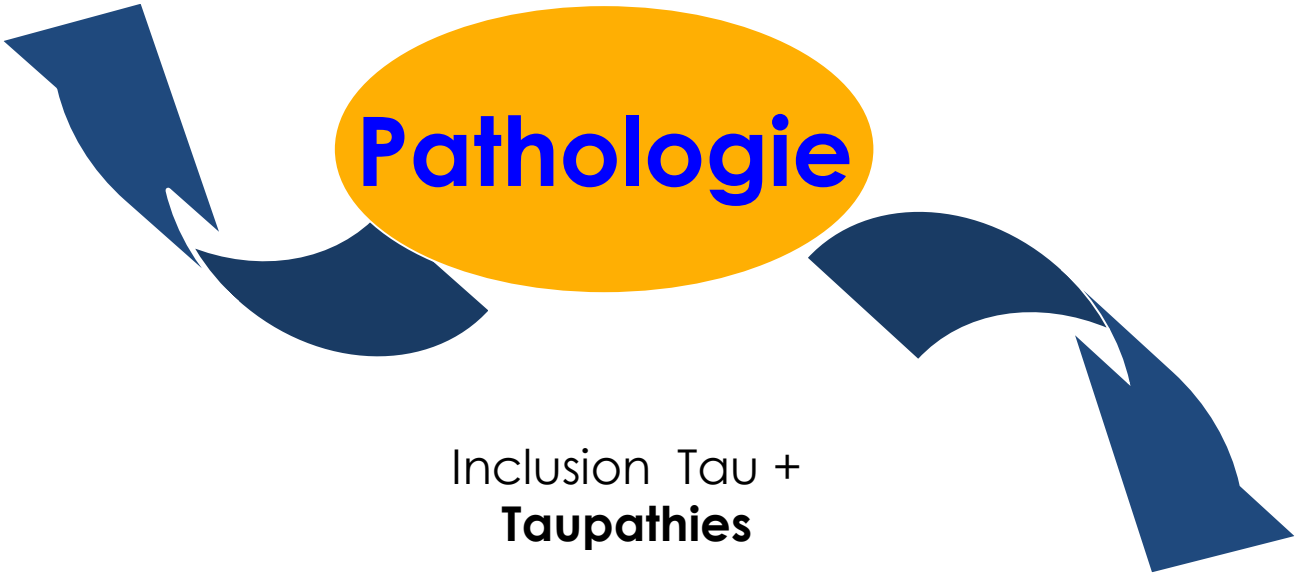
- **Maladie de Parkinson**
- **Démence à corps de Lewy**

- **Atrophie multi-systématisée**

Intraneuronales

Inclusion alpha-synucléine +
Synucléinopathies

Gliales



Inclusion Tau +
Taupathies

- **Paralysie supranucléaire progressive**
- **Dégénérescence cortico-basale**

Pourquoi c'est important (exemple de la maladie de Parkinson)

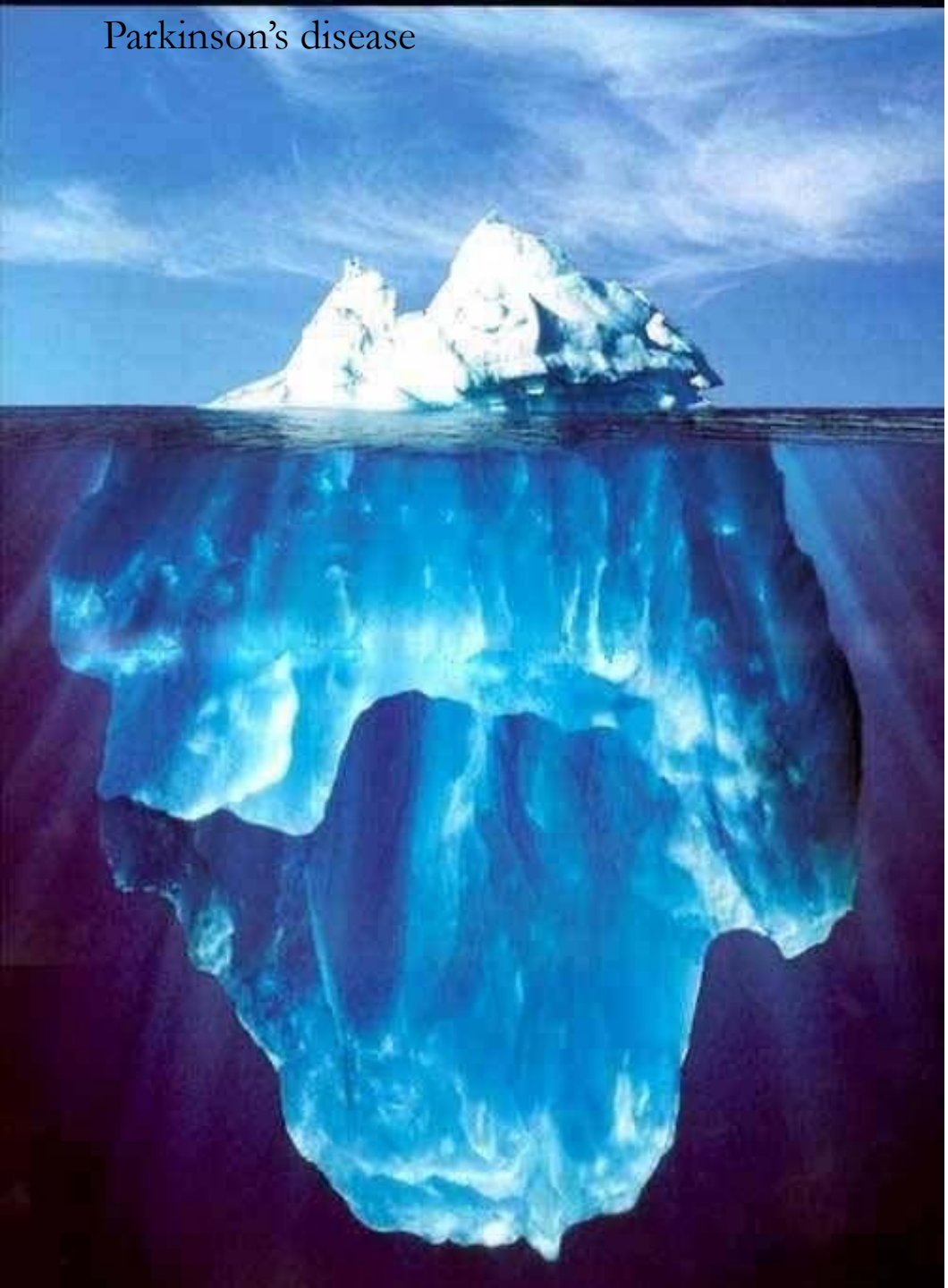
Phase diagnostique (Parkinson de Novo)

Lune de miel

Complications du traitement

[redacted]

- Signes résistants au traitement dopaminergique
  - Marche
  - Signes non moteurs



AKINÉSIE – RIGIDITÉ-TREMBLEMENT

Douleurs,

anxiété, depression, constipation, hypotension, troubles urinaires, troubles sexuels,

Troubles du sommeil, olfaction,

Troubles cognitifs

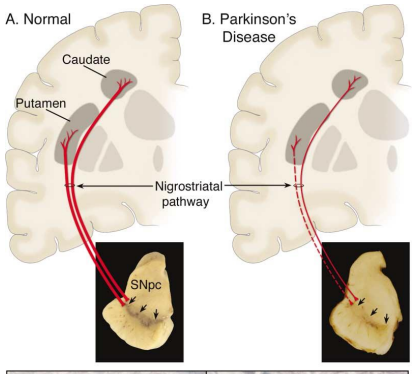
Pourquoi c'est important (exemple de la maladie de Parkinson)

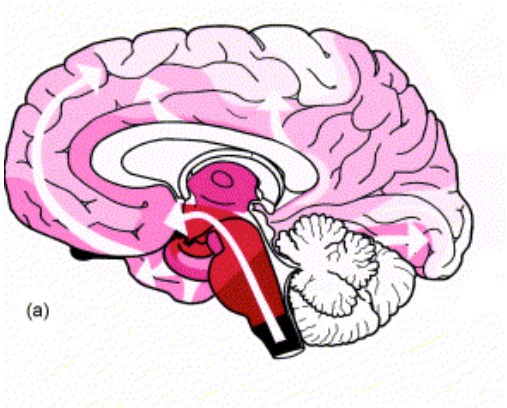
Phase diagnostique (Parkinson de Novo)

Lune de miel

Complications du traitement

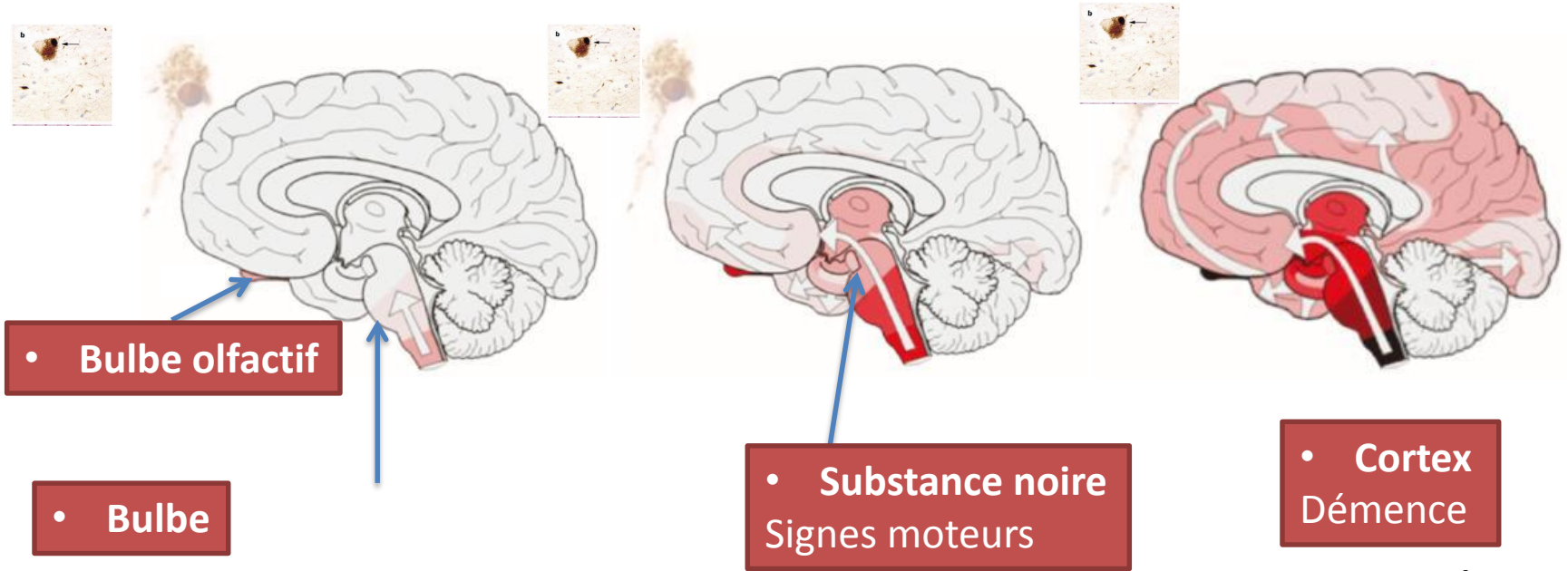
Les conséquences de la perte DA dominent la scène





- Signes résistants au traitement dopaminergique

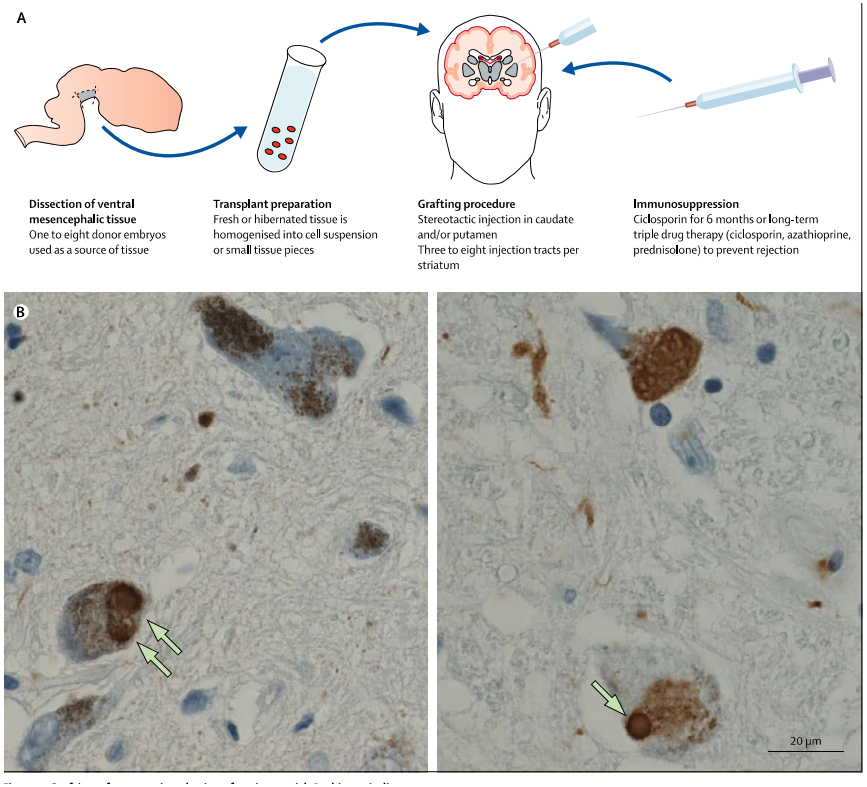
Maladie de Parkinson: Schéma de progression de la synucléinopathie

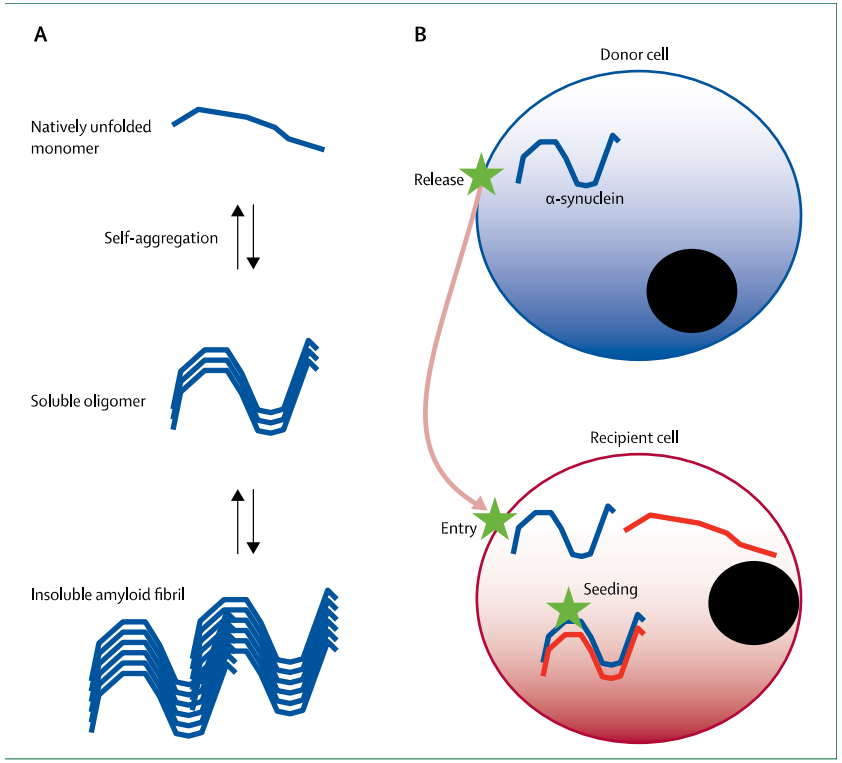


Braak and Braak (2003-2004)

- Etude systématique de la distribution des inclusion riche alpha-synucléine (Corps de Lewy)
- Progression ascendante des lésions
- Mécanismes ?

Physiopathologie de la propogation





Les greffons de neurones embryonnaires présentent des corps de Lewy

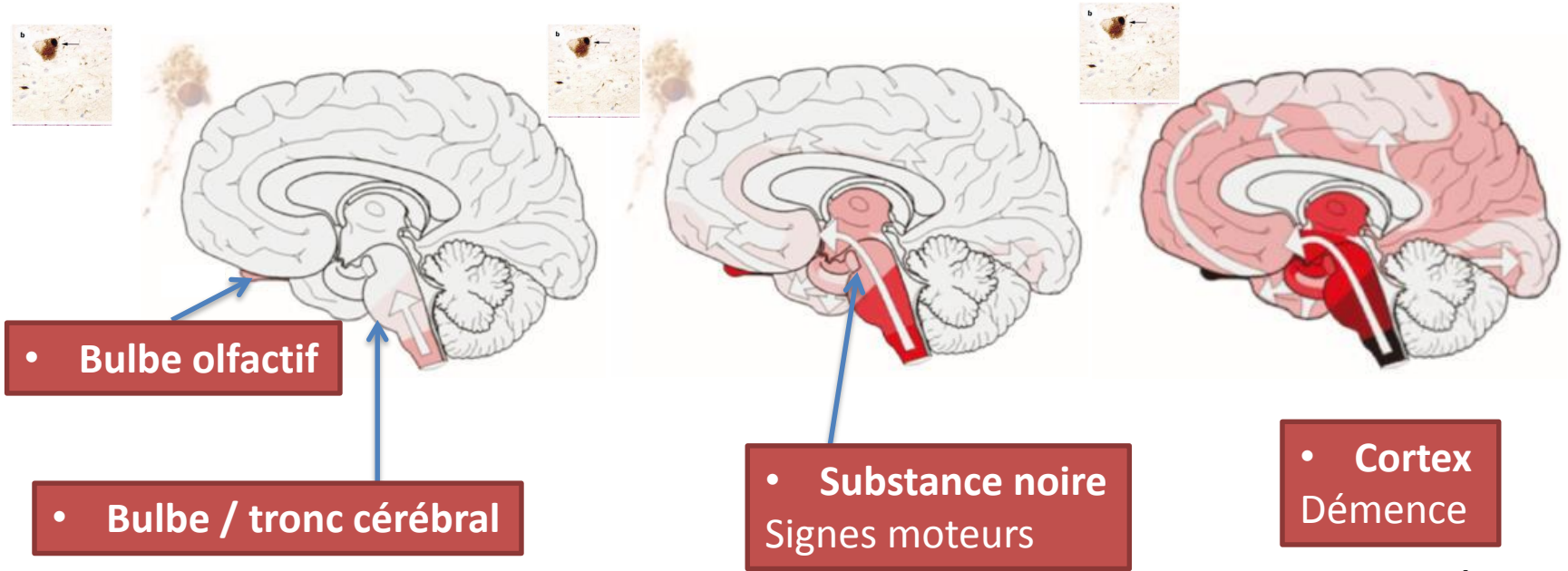
Angot et al. Lancet Neurol 2010
Kordower et al. Nat Med 2008
Li et al. Nat Med 2008

Peelaerts et al. Nature 2015
Brundin, et al. , Curr Op Neurology 2016
Volpicelli-Daley, Neuron 2011

Conséquences thérapeutiques

- Etat de l'art
  - L'objectif du traitement est de restaurer le fonctionnement du système dopaminergique
  - Traitement substitutif…
  - Ce traitement a des limites
- Le traitement idéal serait celui permettant de freiner l'évolution de la maladie
- Cibler l'alpha_synucléine

Maladie de Parkinson: Schéma de progression de la synucléinopathie



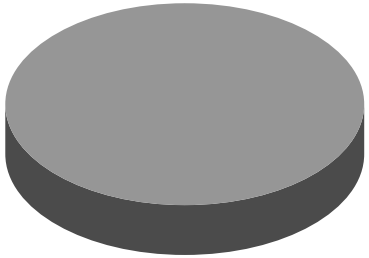
Braak and Braak (2003-2004)

- Lésions qui précédent l'apparition de la perte neuronale dans la substance noire
- Symptômes en rapport avec ces lésions (symptômes pré-moteurs)
  - Exemple trouble du comportement en sommeil paradoxal
- Intérêt dans le diagnostic « précoce »

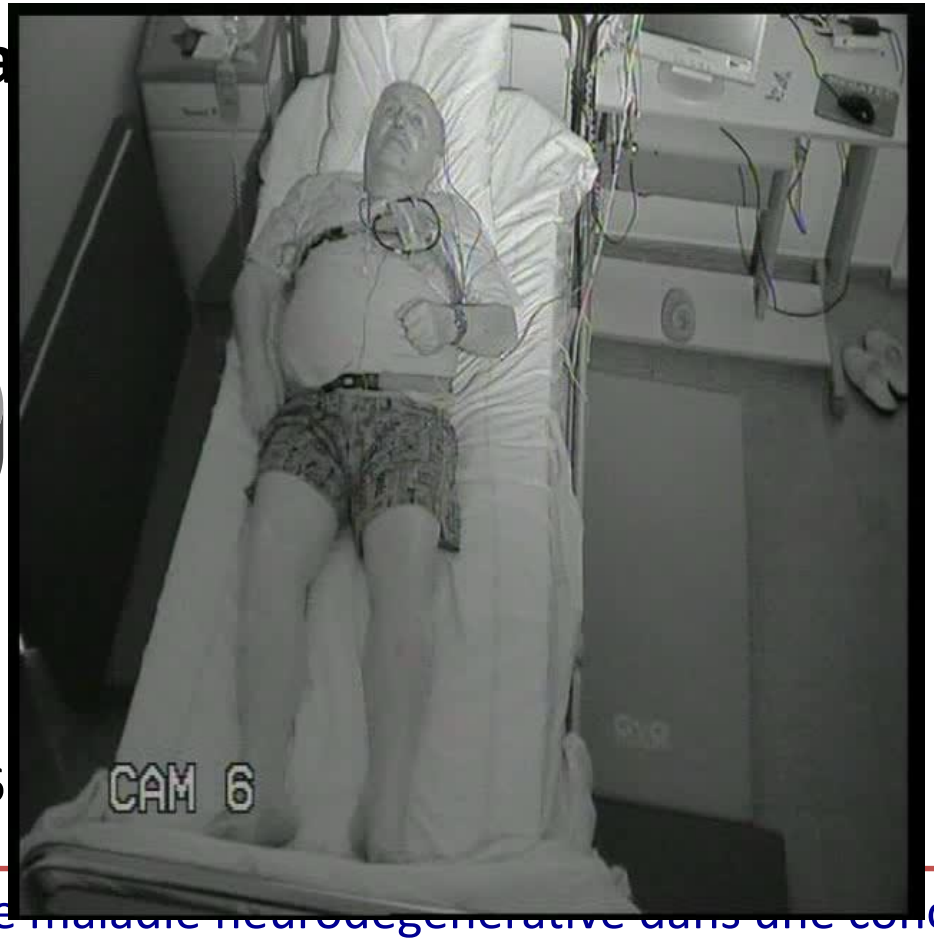
Signe paradigmatique: trouble du comportement moteur en Sommeil paradoxal

Merci à Isa

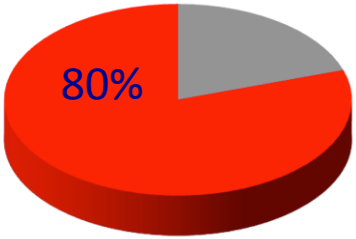
1986



Schenck, Neurology 1986



2008



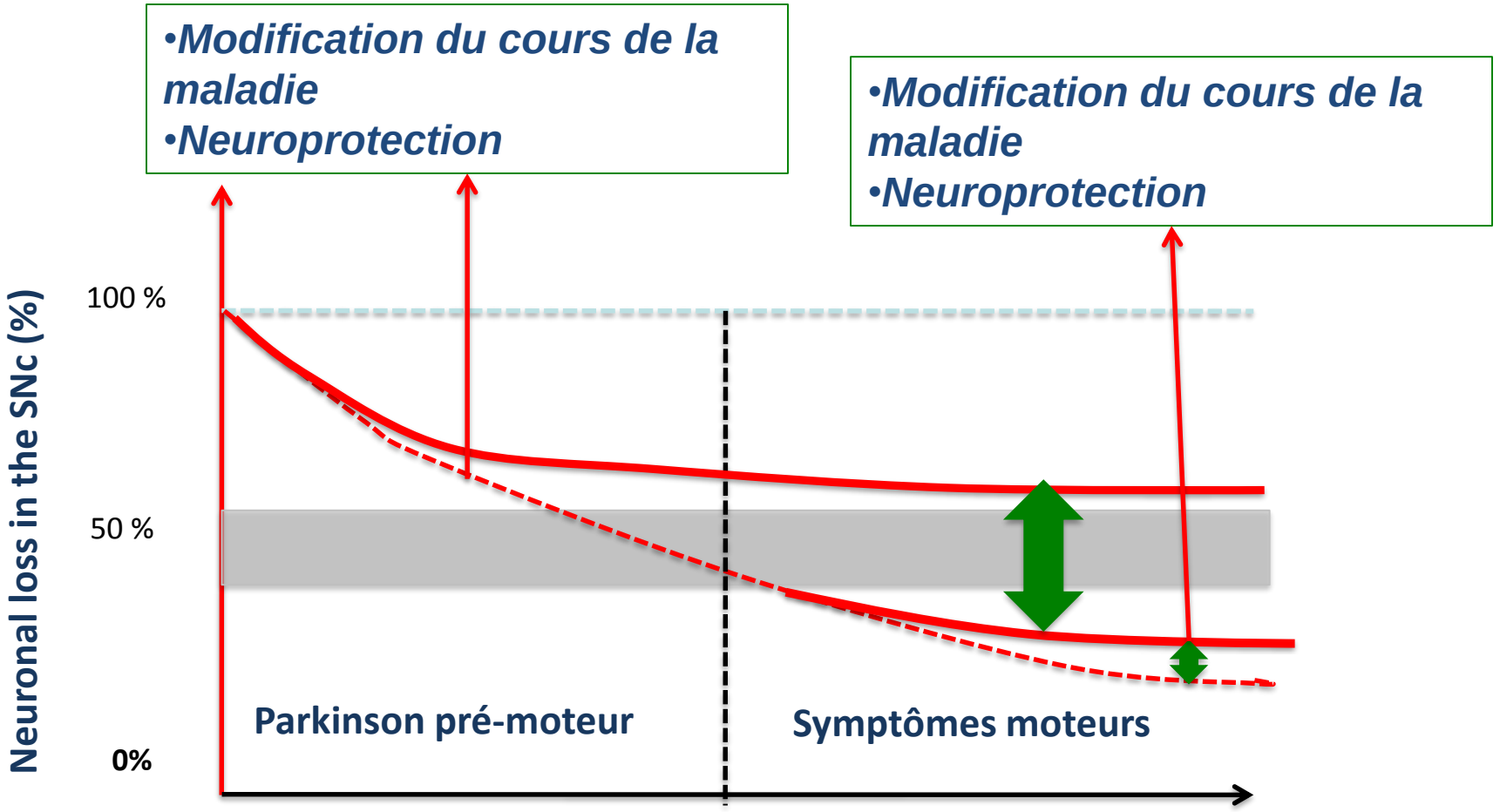
Schenck, 2008

Incidence d'une maladie neurodégénérative dans une cohorte prospective de 29 patients avec TCSP idiopathique

Iranzo, Lancet Neurol 2006

Postuma, Neurology 2009

Intervention à un stade précoce de la maladie de Parkinson: enjeu majeur



Stabiliser la maladie au stade le plus précoce possible pour éviter les étapes ultimes du scénario

Conclusions

- Il existe un dialogue entre la biologie et la clinique
- La biologie éclaire la clinique (classification des pathologies, mécanismes de la mort neuronale) et détermine des voies de recherche thérapeutique
- La clinique