

Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2013)

Heft: 109: Diffizile Suche nach der Ursache von Parkinson = La difficile recherche des causes du Parkinson = La difficile ricerca dell'origine del Parkinson

Artikel: La difficile recherche de traces

Autor: Rothweiler, Jörg

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-815484>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 22.12.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

La difficile recherche de traces

Dans la recherche des causes de la maladie de Parkinson, l'hypothèse s'impose de plus en plus au sein des communautés de chercheurs : la maladie pourrait trouver son origine dans l'appareil digestif et les protéines jouer un rôle particulier. Une revue de Jörg Rothweiler.

« Le Parkinson naît-il dans l'estomac ? » C'est sous ce titre que nous avons mentionné, au mois de juin 2010 (PARKINSON n° 98, p. 14) une découverte des chercheurs de l'Université de Technologie de Dresde. Ces derniers avaient réussi à simuler la progression du Parkinson chez l'animal à l'aide de roténone, un pesticide administré par l'intermédiaire d'une sonde gastrique à des souris, qui ont ensuite présenté des symptômes similaires à ceux de la maladie. Comme l'ont démontré des analyses de tissus, l'intoxication a déclenché chez les rongeurs la formation d'agrégats de protéine alpha-synucléine, et ce le long d'une ligne de neurones connectés par des synapses reliant le système nerveux entéral de l'intestin à la substance noire en passant par la moelle épinière – exactement de la même manière que chez les patients parkinsoniens.

Avec cette découverte, les chercheurs dresdois ont confirmé l'hypothèse des neuroanatomistes, qui postulent une diffusion systématique des processus pathologiques du Parkinson et d'autres maladies neurologiques progressives.

L'opinion des neuroanatomistes est confortée

Le Prof. Dr Heiko Braak est l'un d'entre eux. Depuis près de quatre décennies, ce chercheur dans le domaine cérébral recherche dans les tissus de défunts des indices de migration des effets pathogènes des troubles neurologiques le long des tissus nerveux entre le tube gastro-intestinal et le cerveau. Grâce à des analyses précises des cerveaux des défunts, il a élaboré pour le Parkinson, mais également pour la maladie d'Alzheimer, les dits stades de Braak. Ces derniers classifient les altérations pathologiques qui se déroulent au cours de l'évolution des différentes maladies (dans le cas du Parkinson, la répartition des agrégats d'alpha-synucléine) en stades de la maladie. Par ailleurs, M. Braak a recherché dans les cerveaux de très jeunes individus qui semblaient « en bonne santé » au moment de leur décès les premières altérations neurodégénératives identifiables, c'est-à-dire des marqueurs pour le diagnostic précoce. Il a démontré que les premières altérations sont souvent déjà décelables bien avant que les patients ne présentent les premiers symptômes. Particulièrement flagrant, le cas d'un enfant de six ans

décédé d'un empoisonnement du sang dans le cerveau duquel M. Braak a indubitablement décelé des altérations de type Alzheimer et la protéine tau mal « repliée » en cas d'Alzheimer, et donc pathogène.

Le Parkinson n'est pas seulement une maladie cérébrale

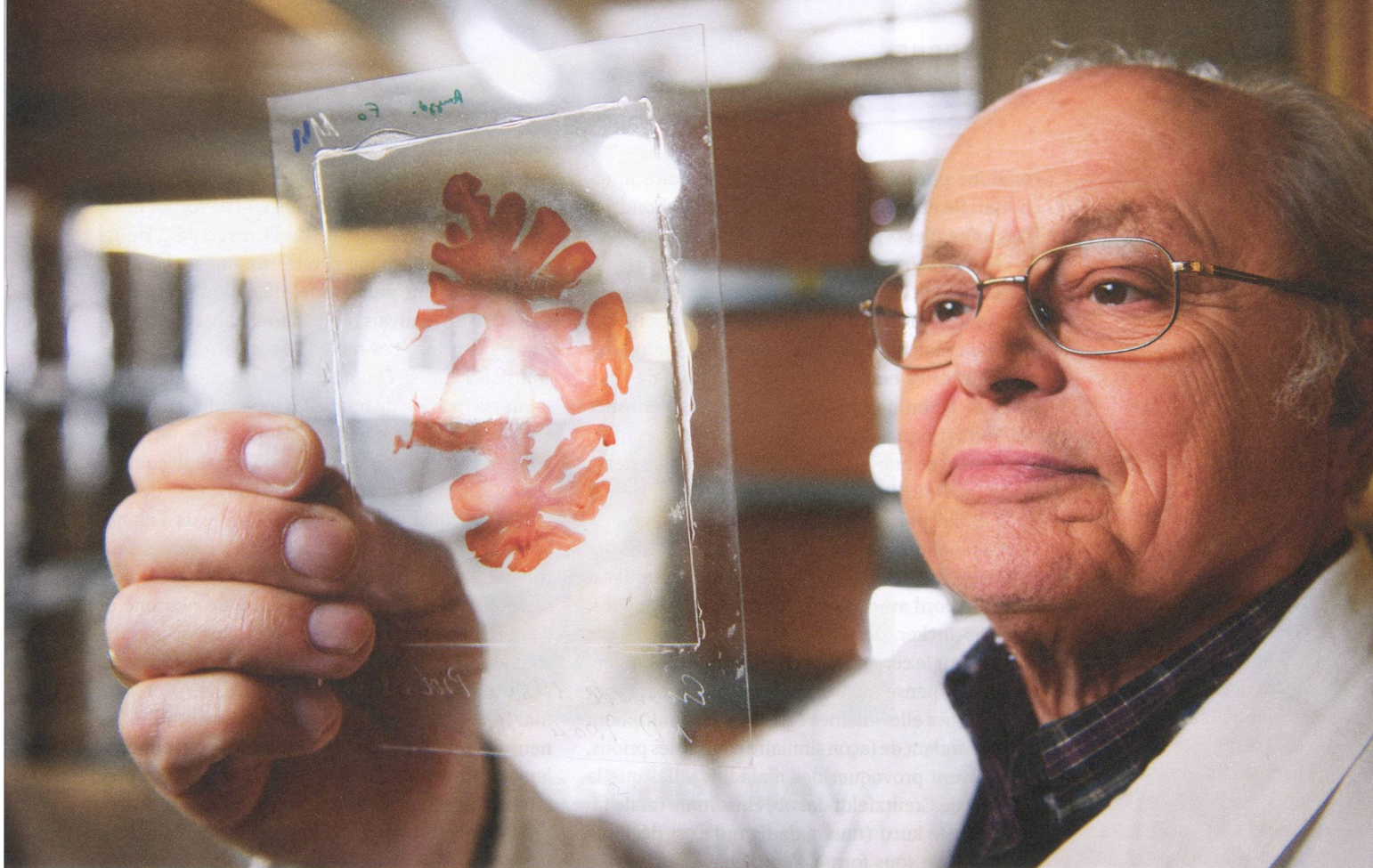
Les recherches de M. Braak ont en outre prouvé que la pathologie parkinsonienne va bien au-delà de la mort des neurones dopaminergiques dans la substance noire. Il est vrai que la carence en dopamine est responsable des symptômes moteurs de la maladie. Toutefois, en cas de Parkinson, d'autres parties du système nerveux sont également endommagées – ce qui explique la complexité de la maladie et la multitude de symptômes non moteurs.

M. Braak présume par ailleurs que le Parkinson trouve son origine dans le système nerveux du tube gastro-intestinal. En effet, il a déterminé par ses analyses que les agrégats de l'alpha-synucléine typiques du Parkinson (baptisés corps de Lewy) sont déjà identifiables à un stade très précoce de la maladie dans les cellules nerveuses de l'estomac.

La présomption de M. Braak est confortée par les conclusions des chercheurs de Dresde. Ils sont également d'avis que le Parkinson est déclenché par un initiateur externe pénétrant dans le système nerveux par le tube gastro-intestinal, dans le cas étudié la roténone, qui provoque des altérations pathologiques dans les tissus nerveux de l'estomac et met en branle un processus qui progresse pendant des années le long du système nerveux vers le cerveau et, une fois arrivé à destination, déclenche les premiers symptômes moteurs identifiables.

De nouveaux résultats étayent les théories avancées

Sur la base de l'idée de la migration de la maladie le long des voies nerveuses, les scientifiques dresdois ont peaufiné leur méthode et leur analyse dans les expériences sur des souris avec le pesticide roténone. Avec succès, comme en attestent les derniers résultats qui viennent d'être présentés dans la publication spécialisée Nature Scientific Reports. Ainsi, le groupe de chercheurs de Francisco Pan-Montojo, qui officie dans la clinique universitaire Carl Gustav



Carus à Dresde, sait à présent que l'intoxication des souris à la roténone renforce la sécrétion d'alpha-synucléine des neurones du tube gastro-intestinal des animaux, ce qui provoque la formation des agrégats de protéines pathologiques qui migrent ensuite le long des voies nerveuses jusqu'au cerveau. Quand les chercheurs ont sectionné les voies nerveuses décisives de la région gastro-intestinale, et ainsi empêché la poursuite de la migration des agrégats, la lésion du mésencéphale n'a pas eu lieu et les souris n'ont pas développé de symptômes parkinsoniens, ou seulement très légèrement.

Un autre soutien pour les théories de Braak et des chercheurs dresdois est venu de Marbourg. En effet, les scientifiques de la clinique neurologique de l'Université de Marbourg ont démontré à l'aide de vidéos IRM en temps réel que chez les patients parkinsoniens, la contraction gastrique est plus faible que chez les sujets sains dès les stades très précoces.

L'estomac, une porte ouverte

Mais pour quelle raison l'estomac serait-il justement la voie d'accès pour l'initiateur d'un trouble neurologique ? Les chercheurs ont aussi une réponse à cette question : dans les tissus nerveux du tube gastro-intestinal, quelques appendices de neurones (les axones) traversent la couche musculaire de la muqueuse gastrique pour atteindre les tissus conjonctifs, où ils terminent leur course entre les glandes gastriques tubulaires – c'est-à-dire à quelques millièmes de millimètres seulement de la surface interne de l'estomac. La muqueuse gastrique étant toujours lésée ou affectée par des maladies, l'initiateur peut pénétrer relativement faci-

lement dans les cellules nerveuses et lentement se frayer un passage vers le cerveau par l'intermédiaire des liaisons synaptiques des neurones. Par ailleurs, le fait qu'il ait – une fois dégluti ou introduit dans la gorge et le pharynx par le nez – beaucoup de temps dans l'estomac pour mener à bien son attaque fatale tourne à son avantage. En effet, le contenu de l'estomac n'est pas évacué dans l'intestin en continu, mais par portions, de temps en temps.

La recherche du facteur déclenchant

Jusqu'ici, tout est clair. Mais quel est cet initiateur ? Un poison comme le pesticide utilisé par les chercheurs dresdois, la roténone ? Un virus ? Ou peut-être un agent infectieux à base de protéine comme dans le cas de la maladie de la vache folle (ESB) – un prion ? Du reste, c'est le Prof. Dr méd. Stanley Prusiner, de l'Université de Californie à San Francisco qui avait émis l'hypothèse de son existence au début des années 1980. À l'époque, il a été moqué et traité d'hérétique par ses collègues. En 1997, il a reçu le prix Nobel de médecine.

Pour trahir la fin de l'histoire : personne ne croit à un virus. Les chercheurs de Dresde pensent que la roténone peut déclencher dans les neurones de l'estomac un mauvais repliement de l'alpha-synucléine, ce qui conduit à la formation de corps de Lewy. On sait que de telles altérations de la conformation des protéines (en cas d'Alzheimer, de la protéine tau, en cas de Parkinson de l'alpha-synucléine) peuvent être induites par l'environnement et favorisées par des facteurs génétiques.

L'hypothèse des Dresdois coïncide avec les autres résultats de recherche. Ainsi, l'on sait que la →

Un véritable pionnier de la recherche sur le cerveau :

le Professeur Dr Heiko Braak (75), chercheur invité au centre de recherche clinique de l'Université d'Ulm, a développé dans le cadre de plusieurs décennies de travail et à l'aide de milliers d'examen anatomiques un système permettant de classer en stades les altérations cérébrales en cas d'Alzheimer et de Parkinson. Il en est quasiment sûr : le Parkinson trouve son origine dans le système nerveux du tube gastro-intestinal, où des processus métaboliques pathologiques ou des protéines mal repliées qui deviennent elles-mêmes infectieuses jouent un rôle essentiel.

roténone perturbe la respiration cellulaire mitochondriale et donc endommage les mitochondries (de minuscules organites de la cellule qui font office de centrales énergétiques). Dans ce contexte, les chercheurs de l'Université de Tübingen ont découvert il y a environ trois ans que les protéines PINK1 et Parkin étaient responsables de l'évacuation des mitochondries endommagées en dehors des cellules. Si l'élimination échoue dans les neurones dopaminergiques de la substance noire, ceux-ci meurent – et une maladie de Parkinson se développe (cf. PARKINSON, n° 97, p. 11).

M. Braak présume que l'initiateur est un processus métabolique pathologique ou une protéine défectueuse qui devient elle-même infectieuse. Il est donc d'accord avec des chercheurs tels que le Prof. Mathias Jucker, de l'Institut Hertie de recherche clinique sur le cerveau de l'Université de Tübingen. Ce dernier pense même que les déclencheurs sont les protéines elles-mêmes : celles qui se multiplient et se répandent de façon similaire comme les prions, qui peuvent provoquer des maladies telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'insomnie fatale familiale et le kuru (une maladie qui s'est déclarée au XX^e siècle sous forme d'épidémie dans la tribu des Fore en Papouasie-Nouvelle-Guinée, déclenchée par l'endocannibalisme, c'est-à-dire la consommation de chair de parents décédés).

Point commun entre toutes les maladies à prions : les protéines deviennent pathogènes de par l'altération de leur structure secondaire, provoquent les mêmes altérations dans les protéines voisines (reproduction) et s'amoncellent en agrégats qui ont des effets nocifs sur les cellules. Malheureusement, les maladies à prions sont transmissibles, et dans certains cas (comme l'ESB) d'une espèce à l'autre, des bovins à l'humain.

Tirer les leçons des maladies à prions

Cette crainte est infondée en cas de Parkinson. Comme d'autres maladies dégénératives, le Parkinson est considéré (jusqu'à présent) comme non infectieux. Toutefois, les résultats de recherche des dernières années alimentent l'hypothèse selon laquelle l'action des protéines pertinentes pour la pathogenèse de telles maladies est similaire à celle des prions. Ainsi, le Prof. Mathias Jucker a pu démontrer que des souris en bonne santé présentent des altérations cérébrales de type Alzheimer quand on leur injecte dans l'abdomen une protéine pathogène issue du cerveau d'animaux affectés. Des alpha-synucléinopathies ont également pu être inoculées à des animaux sains. Cependant, et c'est rassurant, contrairement à l'ESB, aucune transmission n'a été possible en administrant le complexe pathogène de protéines par la bouche, le nez, les yeux ou directement dans le sang. Le Professeur Jucker ne souhaite pas pour autant exclure que les dépôts de protéines pathogènes puissent être générés par des substances présentes tout à fait normalement à la périphérie de l'organisme humain.

Comment un mauvais repliement peut-il se transmettre d'une protéine à une autre ? Le Prof. Dr méd. Claudio Soto, neurologue de l'Université d'Houston, au Texas, l'explique : une protéine mal repliée devient souvent plus immobile, ce qui rend plus plausible un mauvais repliement analogue des molécules voisines. Les molécules se serrent les unes contre les autres. Quand une masse critique est atteinte, la fixation de nouvelles molécules s'accélère en cascade et des agrégats insolubles se forment. Toutefois, ils sont mobiles. C'est ce qu'a découvert le Prof. Dr méd. Virginia Lee de l'Université de Philadelphie. Ainsi, chez l'animal les agrégats d'alpha-synucléine se trouvent d'abord dans les axones neuronaux. Ils peuvent être assimilés par les neurones des souris saines et migrer le long du neurone et de la fente synaptique vers les cellules voisines. Ils sont ainsi en mesure de progresser de la périphérie jusqu'au cerveau. De toute évidence, les protéines mal repliées, qui peuvent déclencher des troubles neurologiques tels que le Parkinson, peuvent également provoquer un mauvais repliement des protéines correctement formées. En outre, les transmissions par le biais des cellules et (seulement dans des conditions de laboratoire) d'animal à animal sont possibles.

Les protéines sont décisives

Les protéines semblent donc essentielles pour déterminer si quelqu'un sera atteint du Parkinson un jour. En effet, ces liaisons chimiques (présentes par milliers dans chaque cellule de notre organisme et actives à chaque instant pour des tâches spécifiques) déterminent si des processus vitaux extrêmement complexes se déroulent bien ou prennent une direction totalement erronée.

Le fait que la fonction des protéines soit également décisive pour l'apparition de maladies n'étonne pas le Prof. Dr hc Michael Przybylski de l'Université de Constance. Ce chercheur sur les protéines pense que si les gènes étaient les seuls responsables, le mystère d'Alzheimer et du Parkinson serait élucidé depuis longtemps. Bien sûr, les gènes jouent un rôle essentiel, explique-t-il. Cependant, ils ne peuvent pas expliquer à eux seuls pourquoi une maladie telle que le Parkinson ou Alzheimer se déclare la plupart du temps avec l'âge. De plus, M. Przybylski renvoie au fait que les chenilles et les papillons ont certes un génome identique, mais en définitive, c'est l'œuvre de la protéine qui leur confère des caractéristiques aussi différentes. De la même manière, seule l'analyse du « protéome », c'est-à-dire de l'ensemble des protéines, pourrait fournir les indications critiques pour la recherche des causes.

M. Przybylski s'applique lui-même depuis des années à dévoiler les secrets des protéines. Il a déjà de nombreuses découvertes à son actif. Vous trouverez davantage d'informations à ce propos en page 30 et 31. ■

Sources :

Pour rédiger son article, l'auteur s'est appuyé sur les contenus des sources suivantes : www.bio-pro.de, le portail Internet de la biotechnologie et des sciences du vivant de BIO-PRO Baden-Württemberg GmbH ; le magazine de la Société Allemande de Neurologie DGN 2012 ; *Bild der Wissenschaft*, y compris éditions spéciales ; *Deutsches Ärzteblatt* ; *Ärztezeitung* ; sites Internet de différentes universités et cliniques universitaires.