

Une maladie sporadique

Les causes exactes de la dégénérescence neuronale sont incertaines, mais **l'âge reste le principal facteur de risque**. La dégénérescence des neurones dopaminergiques serait favorisée par **des facteurs génétiques et environnementaux** et les mécanismes précipitant cette dégénérescence sont vraisemblablement multiples. Il pourrait s'agir de l'accumulation de radicaux libres, d'un déficit énergétique ou métabolique, ou encore d'un processus inflammatoire. Ces différentes pistes sont à l'étude.

Il existe une **susceptibilité génétique** à la maladie de Parkinson, mais elle est relativement faible. A ce jour, 21 variants génétiques associés à la maladie ont été identifiés en étudiant le génome de grandes cohortes de patients. L'Inserm a participé à ces travaux dans le cadre du consortium international GEOPD (pour *Genetic Epidemiology Of Parkinson's Disease*) ou IPDGC (pour *International Parkinson's Disease Genomics Consortium*). Cependant, aucun de ces variants n'a d'effet suffisamment fort pour être prédictif de la maladie à un niveau individuel : un sujet qui présente le profil génétique le plus défavorable voit son risque de développer la maladie multiplié par un facteur seulement égal à 2,5.

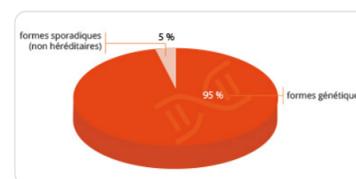
La maladie de Parkinson n'est donc généralement pas une maladie héréditaire.

Cependant, il existe environ **5% de formes génétiques**, liées à des mutations affectant

des gènes spécifiques. Certains ont été identifiés, comme le gène de l' α -synucléine, le

gène LRRK-2 (leucine-rich repeat kinase 2) ou encore le gène de la glucocerebrosidase (GBA).

Toutefois, ces mutations ne sont pas systématiquement associées au développement de la maladie. Des études en cours essaient d'identifier les facteurs qui "protègent" les sujets porteurs d'une de ces mutations qui ne développent pas la maladie.



Du côté des **facteurs de risque environnementaux**, le rôle de l'exposition aux **pesticides** est bien établi. Des études de cohorte ont notamment été conduites par des chercheurs de l'Inserm, en collaboration avec la Mutualité sociale agricole. Elles ont montré l'existence d'un risque accru de maladie de Parkinson chez les agriculteurs exposés aux insecticides de type organochlorés. La maladie de Parkinson fait d'ailleurs partie du **tableau des maladies professionnelles du régime agricole**.

Il existe aussi des **facteurs environnementaux qui semblent protecteurs**. C'est le cas du tabac ou encore du café, peut être en raison de leur effet stimulant sur les neurones à dopamine.

L'interaction entre les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques est aujourd'hui un grand champ d'investigation.

Une maladie chronique lentement évolutive

La maladie de Parkinson est une **maladie chronique**, d'évolution **lente et progressive**, dont le début est insidieux. La phase préclinique de la maladie, avant l'apparition des premiers symptômes, dure probablement plusieurs années. Pendant cette période, le cerveau compense la baisse de dopamine par des processus de plasticité, permettant un fonctionnement cérébral normal. **Les patients restent asymptomatiques jusqu'à ce que 50 à 70% des neurones à dopamine soient détruits** et que le cerveau ne soit plus en mesure de compenser.