



© C. Abramowitz



**Partenariat avec France Inter**  
Retrouvez ce dossier dans « La tête au carré » de Daniel Fievet.

**JEUDI 26 AVRIL DE 14 À 15H.**

© iStock

# MALADIE DE PARKINSON :

## de nouvelles pistes de recherche

**Ces dernières années, les progrès de la recherche ont permis d'améliorer la prise en charge des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.**

Mais on peine encore à traiter les autres symptômes, et surtout, on ne sait toujours pas freiner la progression des lésions cérébrales qui en sont à l'origine. Plusieurs stratégies de neuroprotection sont à l'étude. Les chercheurs travaillent aussi à la découverte de biomarqueurs qui permettraient de diagnostiquer la maladie plus tôt.

— PARRAIN : D<sup>R</sup> ERWAN BÉZARD —

## Épidémiologie de la maladie (France)

- **2<sup>e</sup> maladie neurodégénérative** la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer
  - **2<sup>e</sup> cause de handicap moteur** chez l'adulte après les AVC
  - Environ 160 000 personnes **traitées**
  - Âge moyen au diagnostic : **55 ans**
  - **1,5 fois plus d'hommes atteints** que de femmes
- (Source : Santé publique France)

**P**lus de 160 000 Français souffrent de la maladie de Parkinson. Si certains facteurs de risque ont été identifiés, principalement l'âge ainsi que quelques susceptibilités génétiques ou l'exposition à des pesticides, on ne sait pas encore ce qui la déclenche. L'une des caractéristiques de cette pathologie est la disparition progressive dans le cerveau de certains neurones qui produisent de la dopamine. Or le rôle de cette molécule est fondamental car elle régule la motricité et les émotions. Elle permet aussi au cerveau d'effectuer plusieurs tâches à la fois.

### Un diagnostic clinique

La maladie se traduit par une grande diversité de symptômes qui varient non seulement d'un patient à l'autre mais également au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. « On distingue trois grands types de symptômes d'ordre moteur : la difficulté et la lenteur à initier un mouvement (akinésie), une rigidité excessive des muscles (hypertonie) et enfin des tremblements intermittents au repos », détaille le P<sup>r</sup> Wassilios Meissner, neurologue au CHU de Bordeaux. À ces symptômes peuvent s'ajouter

Chaque malade présente une quinzaine de symptômes.

sommeil, tristesse, troubles de l'attention, troubles cognitifs de type exécutif (difficultés à changer de stratégie), perte de l'odorat, constipation, troubles urinaires, etc. En moyenne, on estime que chaque malade présente ainsi une quinzaine de symptômes tous types confondus.



### POINT DE VUE DU PARRAIN DU DOSSIER

DR ERWAN BÉZARD

Directeur de l'Institut des maladies neurodégénératives, Université de Bordeaux  
CNRS UMR 5293

#### Des facteurs de protection contre la maladie de Parkinson ont été identifiés. Quels sont-ils ?

Des études épidémiologiques menées sur de larges populations ont en effet permis d'identifier des facteurs de protection. Il s'agit principalement du tabac, du café mais aussi des anti-inflammatoires non stéroïdiens type ibuprofène, et probablement les œstrogènes, qui sont des hormones féminines. De fait, l'exposition à l'un ou plusieurs de ces facteurs diminuerait le risque d'être atteint par la maladie de Parkinson.

#### Ces facteurs ont-ils des conséquences sur l'évolution de la maladie ?

Non et c'est quelque chose de très important à retenir : à ce jour, aucune étude ne permet d'affirmer qu'une fois la maladie déclenchée, le tabac, le café ou les antioxydants (auxquels appartiennent les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ndlr) ralentissent la progression des symptômes. Et c'est le message que les malades doivent retenir : prendre des antioxydants ou fumer n'a aucun impact sur les manifestations cliniques et présentent par ailleurs, pour le tabac c'est évident, des risques pour la santé en général.

#### Des recherches sont cependant menées pour évaluer l'impact de la nicotine. Pouvez-vous nous en dire plus ?

Des études ont en effet porté sur l'efficacité de la nicotine mais les résultats sont contradictoires. Elle pourrait avoir un effet à long terme sur les dyskinésies (mouvements involontaires) consécutives au traitement par la L-dopa. Mais aucun effet de la nicotine sur l'évolution de la maladie en elle-même n'a pu être démontré. Et encore moins un effet neuroprotecteur. Avant de conseiller quoi que ce soit aux malades, il est donc nécessaire de mener de nouvelles études. Un essai clinique est d'ailleurs actuellement en cours aux États-Unis.

Le diagnostic repose à ce jour sur un examen clinique. Aucun test sanguin ni examen d'imagerie ne permet d'établir un diagnostic formel ou de suivre l'évolution de la maladie. Or les premiers symptômes ne se manifestent que lorsque 50 à 70 % des neurones à dopamine ont disparu. Mettre au point une méthode de diagnostic précoce permettrait de prendre en charge les malades plus tôt grâce aux traitements neuroprotecteurs en développement qui seront disponibles à l'avenir.

### Mieux comprendre la maladie

La maladie de Parkinson se caractérise par « la disparition lente et progressive des neurones dopaminergiques. Essentiellement présents dans la substance noire, ils projettent leurs terminaisons nerveuses dans le striatum où ils sécrètent de la dopamine, explique le Pr Meissner. Cette molécule joue un rôle

« L'alpha-synucléine est à l'origine de la dégénérescence des neurones. »

Pr Wassilios Meissner

↓ **Les neurones dopaminergiques** sont impliqués dans le contrôle des mouvements.

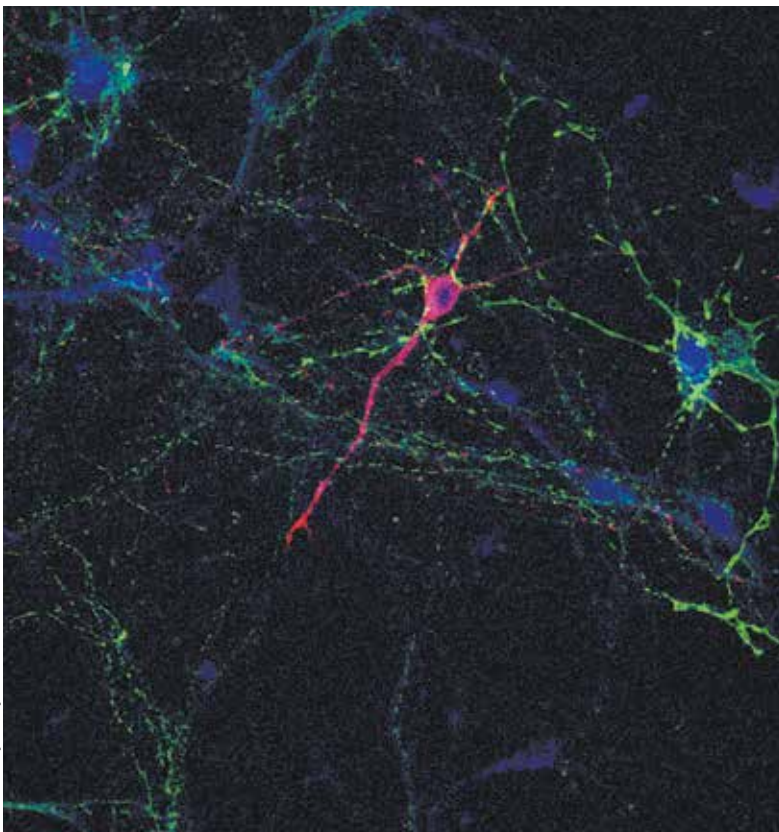


© iStock

### Les formes jeunes de la maladie

Chez environ 5 % des patients, la maladie de Parkinson est diagnostiquée avant l'âge de 40 ans. Elle présente alors certaines caractéristiques : une évolution plus lente et moins de risques de démence ou de problèmes d'équilibre. Elle est cependant plus sensible au traitement par la L-dopa, ces jeunes malades présentant alors un risque accru de développer des fluctuations motrices et des effets secondaires (dyskinésies). Les patients plus jeunes présentent aussi plus de troubles de l'humeur et de perturbations de la vie sociale. Ces formes précoces de la maladie peuvent être sporadiques, ou liées à des mutations génétiques et donc présenter un caractère héréditaire. Plusieurs gènes impliqués ont d'ores et déjà été identifiés, permettant de mieux comprendre les mécanismes de la maladie.

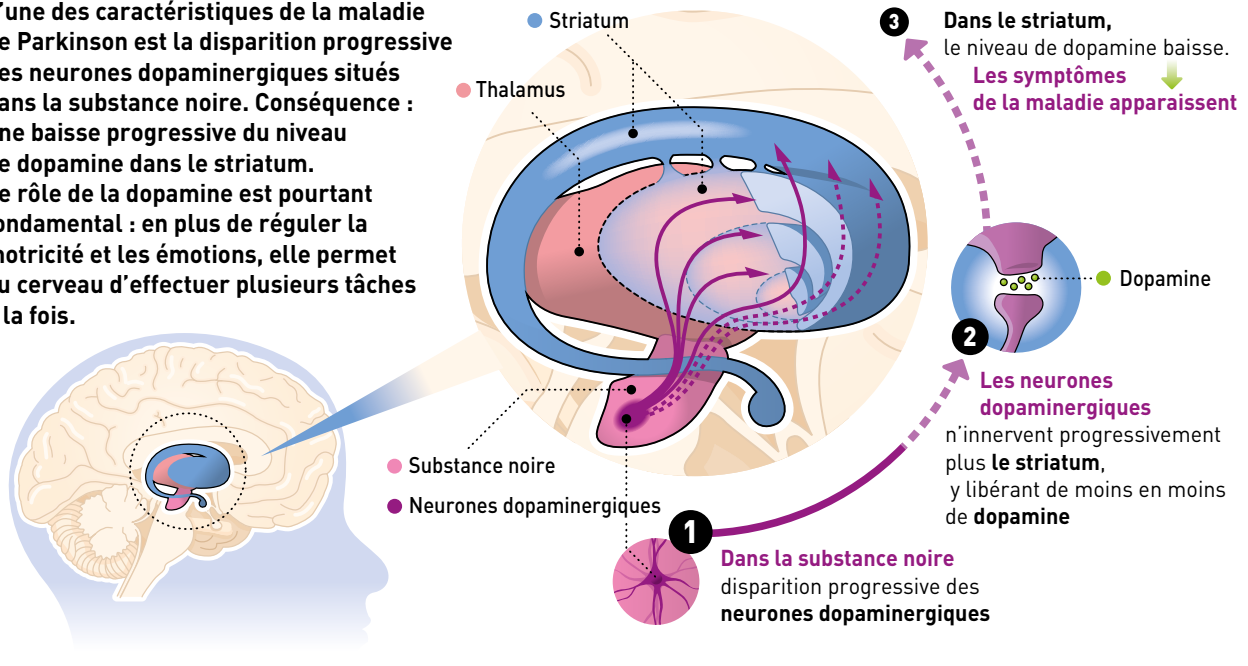
essentiel dans le contrôle des mouvements et des émotions. » Grâce à l'étude de formes génétiques très rares de la maladie, on sait aussi qu'une autre molécule est impliquée dans la physiopathologie, l'alpha-synucléine : elle s'accumule dans les neurones pour former des corps de Lewy. « Nous pensons que l'alpha-synucléine est à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Présents dans d'autres types de neurones de diverses régions du cerveau, les corps de Lewy sont aussi très probablement la cause des autres symptômes de la maladie. » En travaillant sur l'alpha-synucléine et



© Inserm-Clayson, Sylvie

## AU CŒUR DU CERVEAU D'UN MALADE

L'une des caractéristiques de la maladie de Parkinson est la disparition progressive des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire. Conséquence : une baisse progressive du niveau de dopamine dans le striatum. Le rôle de la dopamine est pourtant fondamental : en plus de réguler la motricité et les émotions, elle permet au cerveau d'effectuer plusieurs tâches à la fois.



© Lorenzo Timon

d'autres molécules qui sont liées à son métabolisme, les chercheurs tentent d'identifier des biomarqueurs qui permettraient un diagnostic précoce de la maladie. « On sait repérer l'*alpha-synucléine* dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien, mais on peine à identifier un seuil "universel" pour définir qui est malade et qui ne l'est pas. Les recherches portent donc aussi sur d'autres anomalies sanguines », explique le Pr Meissner. D'autres équipes évaluent quant à elles de nouvelles techniques d'imagerie IRM qui permettent d'étudier les connexions fonctionnelles entre les zones du cerveau. Il existerait en effet des différences entre le cerveau des personnes saines et celui des malades.

### Une prise en charge graduelle

L'objectif de la prise en charge de la maladie de Parkinson est de pallier le manque progressif de dopamine dans leur cerveau. Or « cette molécule ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, donc on ne peut pas l'administrer facilement aux malades. Mais son précurseur si ! Il s'agit de la L-dopa, qui est à

#### BARRIÈRE HÉMATO-ENCÉPHALIQUE :

frontière physiologique plus ou moins étanche entre la circulation sanguine et le système nerveux central.

#### PRÉCURSEUR :

molécule ou composé chimique servant de point de départ pour la synthèse d'une autre molécule.

la base du traitement de la maladie de Parkinson depuis 50 ans, raconte le Pr Jean-Christophe Corvol, neuropharmacologue à la Pitié-Salpêtrière (Paris). Comme cette molécule a une durée de vie très courte, les prises de médicaments sont répétées dans la journée, d'autant plus que la maladie évolue. » Le problème est qu'à long terme, environ 10-15 ans après le début du traitement, des fluctuations motrices peuvent apparaître, un effet "on-off" où les périodes de mobilité sont entrecoupées de blocages, ainsi que de mouvements involontaires anormaux (dyskénésies).

Pour compléter cette approche et tenter de gommer certains effets secondaires comme les fluctuations motrices, « on peut utiliser des agonistes de la dopamine, et notamment l'apomorphine, qui eux aussi traversent facilement la barrière hémato-encéphalique : ils se lient aux mêmes récepteurs que la dopamine et ont donc un effet comparable. » Mais ils sont moins bien supportés par les patients âgés et présentent des risques de confusion et de somnolence, ainsi que de comportements compulsifs

## La piste de la neuroéducation ?

Depuis quelques années, les recherches se multiplient pour évaluer l'intérêt thérapeutique de l'activité physique dans la maladie de Parkinson : non seulement elle améliore les symptômes moteurs, mais elle pourrait aussi avoir un effet protecteur sur les neurones contre la dégénérescence. D'après les recherches sur l'animal, certains exercices intenses stimuleraient même la régénération des neurones. Plusieurs études, dont une menée à l'hôpital Henri-Mondor (Créteil), tentent actuellement d'évaluer l'intérêt de cette approche physique appelée neuroéducation. « *Promouvoir l'activité physique auprès des patients est important car il y a un réel impact sur leur qualité de vie. Mais pour espérer un vrai bénéfice au niveau de la neuroprotection, il semble que 3 à 4 heures d'exercice intense soient nécessaires chaque jour. Pour la plupart des malades, c'est tout simplement impossible* », tempère cependant le D<sup>r</sup> Erwan Bézard.

© Pasielka/SPL/Phanie

(addiction au jeu, aux achats, au sexe...). On utilise aussi des molécules qui inhibent la dégradation de la dopamine.

Et quand cela ne suffit plus ? « *Il y a la stimulation cérébrale profonde (lire plus loin) ou encore les pompes à agonistes ou à L-dopa qui permettent de délivrer les médicaments en continu au niveau du système digestif pour qu'ils pénètrent rapidement dans le sang, explique le P<sup>r</sup> Corvol. Ces traitements de deuxième ligne ont pour objectif de mimer au mieux le rythme naturel de production de dopamine dans le cerveau afin d'en contrôler les fluctuations. Plusieurs équipes étudient d'ailleurs l'intérêt de ces stratégies plus tôt au cours de la maladie.* »

---

« Des recherches intéressantes sont en cours sur la stimulation cérébrale profonde "adaptative" »

P<sup>r</sup> Elena Moro

---

De nombreuses recherches portent aussi sur des médicaments capables de diminuer les dyskinésies ainsi que sur de nouvelles formulations de L-dopa (inhalisée, sous-cutanée, à diffusion retardée...) et des agonistes. Enfin, « *il faut aussi travailler sur les symptômes non moteurs de la maladie qui sont nombreux, complexes et peu spécifiques. Le problème, c'est que nous ne disposons pas toujours des bons modèles pour les premières recherches précliniques.* »

### Intervenir directement dans le cerveau

Mise au point par des équipes françaises il y a 30 ans, la stimulation cérébrale profonde consiste à implanter des électrodes dans le cerveau. Ces électrodes délivrent un courant électrique de faible intensité qui a pour effet de corriger le manque de dopamine. « *Elle est réservée aux malades chez qui les fluctuations*



→ **Électrodes d'un stimulateur cérébral** implantées dans le cerveau pour le traitement de la maladie de Parkinson (stimulation cérébrale profonde).

*motrices et les dyskinésies dues à la L-dopa sont importantes et qui peuvent supporter une telle opération, ce qui représente environ 15 % des malades, précise le Pr Elena Moro, neurologue au CHU de Grenoble. Des recherches intéressantes sont en cours sur la stimulation cérébrale profonde "adaptative" : l'intensité du courant de stimulation variera en fonction de l'activité des neurones, et donc de l'état clinique du malade, afin d'optimiser l'efficacité de la stimulation et d'en réduire les effets secondaires, en particulier les troubles de la voix et les mouvements involontaires. »*

Autre piste : la thérapie génique, évaluée actuellement par l'équipe du Pr Stéphane Palfi au CHU de Créteil. L'idée est de rétablir la production physiologique et continue de dopamine là où elle fait défaut grâce à l'injection de différents gènes directement dans le striatum.

## TÉMOIGNAGE



**Pr David Devos,**  
neurologue et pharmacologue, Inserm,  
Université et CHU de Lille.

## Des pistes de traitements prometteuses

« Nous menons trois projets d'innovation thérapeutique. Le premier est un essai clinique (FAIRPARK-II) mené auprès de 338 patients européens. Il évalue l'intérêt de piéger le fer en excès dans la substance noire pour limiter l'oxydation de la dopamine, qui favorise la mort neuronale. Si cela s'avère efficace, ce serait un premier traitement neuroprotecteur ! Le deuxième essai (DIVE) va tester une stratégie thérapeutique qui consiste à administrer de la dopamine en **anaérobie** directement dans le cerveau. Objectif : compenser la dopamine manquante en suivant le rythme naturel afin d'éviter les multiples prises astreignantes des médicaments oraux et leurs complications (fluctuations, dyskinésies). L'essai débutera dans deux ans. Notre troisième projet (GIFT) est une biothérapie basée sur le contenu de **plaquettes** de donneurs sains. Nos études chez l'animal ont montré que lorsqu'on administre cette préparation directement dans le cerveau, les neurones dopaminergiques survivent et créent de nouvelles connexions entre eux. Il faut désormais évaluer ce phénomène chez l'homme. »

**ANAÉROBIE :**  
se dit d'un environnement qui ne contient pas d'oxygène.

**PLAQUETTES :**  
éléments sanguins impliqués dans la coagulation et la cicatrisation.

Les premiers résultats chez l'homme sont prometteurs. Reste à évaluer précisément les doses et fréquences optimales des injections. Et le type de patients à qui ces dernières bénéficieront le plus. Mêmes interrogations pour la thérapie cellulaire : « *Il y a une trentaine d'années, on a commencé par faire des greffes de neurones dopaminergiques fœtaux dans le striatum de patients, avec des résultats très mitigés. Grâce à la possibilité de produire des*



© iStock

neurones dopaminergiques à partir des **IPS** ou des cellules souches embryonnaires, on dispose désormais d'une source illimitée et fiable de cellules pour la transplantation. Ce qui a permis de relancer les recherches par de nombreuses équipes à travers le monde », résume le Pr Afshaneh Gaillard (laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques, Université de Poitiers).

### Protéger les neurones

Aussi diverses soient-elles, toutes ces approches ne visent qu'à traiter les symptômes et non à enrayer la maladie. Le véritable graal, c'est la neuroprotection, c'est-à-dire empêcher les neurones dopaminergiques de disparaître, voire inverser ce processus. « Beaucoup de pistes ont été explorées dans les années 1990-2000 avec de nombreux échecs, raconte le Pr Corvol. Il a fallu revenir aux sources pour mieux comprendre les mécanismes essentiels de la maladie. » Ainsi, les recherches fondamentales s'attellent à décrypter les processus de formation des corps de Lewy. C'est le cas notamment de l'équipe du Dr Erwan Bézard,

#### IPS :

cellules souches générées en laboratoire à partir d'une cellule adulte différenciée. On peut ensuite induire la différenciation des IPS en n'importe quelle autre cellule de l'organisme.

#### ANTICORPS :

molécule qui détecte et se lie à d'autres molécules de manière spécifique.

directeur de recherche Inserm à l'Institut des maladies neurodégénératives (Bordeaux). D'autres scientifiques travaillent à la mise au point d'**anticorps** capables de se lier spécifiquement à l'alpha-synucléine afin de l'inactiver et/ou de l'empêcher de s'agréger. C'est la piste de l'immunothérapie. « Des essais sont en cours chez l'homme. Il faut vérifier que cela permet réellement de limiter les symptômes de la maladie, voire sa progression. » D'autres équipes, enfin, travaillent sur les formes génétiques rares de la maladie : « Dans certains cas, des mutations clairement identifiées sont à l'origine de la maladie. En corrigeant les déficiences qu'elles provoquent, par une thérapie génique notamment, on espère pouvoir guérir les patients. Cela sera peut-être ensuite utile pour la prise en charge des formes plus courantes », résume le Pr Corvol. En France, tous ces essais chez l'homme sont possibles grâce à une structure unique en son genre, le réseau NS-Park/F-CRIN qui regroupe les 24 centres experts de la maladie de Parkinson de l'Hexagone et toutes les équipes de recherche clinique. « Ce réseau nous permet aussi d'attirer de nombreux essais cliniques internationaux », précise Erwan Bézard. ■

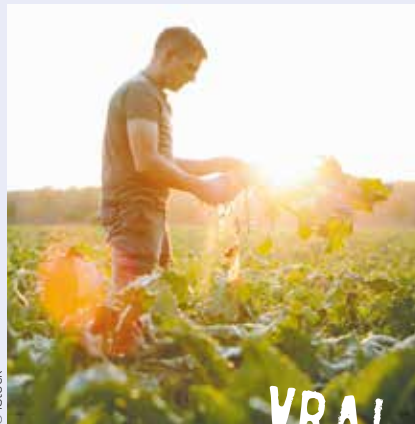
# VRAI FAUX

## Qui dit maladie de Parkinson dit tremblements.

**FAUX** Seuls deux tiers des malades de Parkinson présentent des tremblements, et encore, pas à tous les stades de développement de leur maladie. Cela signifie qu'un tiers des malades ne trembleront jamais. Par ailleurs, ces tremblements sont caractéristiques : ils se manifestent surtout au repos, et de façon asymétrique (un bras tremble plus que l'autre par exemple). D'autres maladies peuvent en revanche engendrer d'autres types de tremblements qui s'expriment plutôt lors des mouvements et de façon symétrique. Il s'agit par exemple du syndrome des tremblements essentiels et d'autres maladies neurodégénératives beaucoup plus rares.

## La maladie de Parkinson est héréditaire.

**VRAI & FAUX** La maladie de Parkinson est multifactorielle, c'est-à-dire qu'elle est liée à une interaction de facteurs génétiques (de type susceptibilité) et de facteurs environnementaux. C'est le cas pour la grande majorité des malades. Cependant, il existe en France quelques centaines de familles dans lesquelles plusieurs personnes sont atteintes de maladie de Parkinson. Il s'agit de formes héréditaires qui sont très rares et qui se déclenchent en général plus tôt. Elles sont liées à des mutations affectant des gènes spécifiques, comme le gène de l'alpha-synucléine, de la parkine, le gène LRRK-2 ou encore le gène de la glucosylcérosidase.



© iStock

## La maladie de Parkinson peut être reconnue comme une maladie professionnelle.

C'est en effet possible pour les agriculteurs car de nombreuses études ont mis en évidence une relation entre cette maladie et l'exposition professionnelle aux pesticides. Ainsi, en 2007, une étude américaine a démontré que le risque de maladie de Parkinson est 1,7 fois plus élevé chez les sujets exposés aux pesticides que chez les personnes non exposées. En France, un décret du 4 mai 2012, entré en vigueur en juillet de la même année, valide cette reconnaissance officielle. Mais pour confirmer le diagnostic et le lien avec l'exposition aux produits phytosanitaires, une authentification par un neurologue est requise. Par ailleurs, l'exposition doit avoir duré au moins dix ans, et la maladie doit avoir été diagnostiquée moins d'un an après la fin de l'exposition.

## La danse est une activité physique recommandée pour les malades de Parkinson.

**VRAI** Des études ont démontré les bienfaits de la danse pour les malades atteints de Parkinson, et tout particulièrement les bienfaits du tango. En effet, c'est une danse plutôt lente, qui nécessite parfois des appuis sur un seul pied, avec un équilibre extrême. En cela, elle ressemble beaucoup à la marche ! Elle offre par ailleurs des points d'ancrage auditifs – la musique – et physiques – le partenaire –, qui facilitent le travail. Plusieurs études, menées par des chercheurs de l'Université McGill au Canada et une équipe de l'Université de Washington, notamment, ont démontré que le tango améliore l'équilibre des malades de Parkinson plus efficacement que d'autres danses de salon.

## La maladie de Parkinson est une cause importante de handicap.

**VRAI** La maladie de Parkinson est la 2<sup>e</sup> cause de handicap acquis chez l'adulte, après les accidents vasculaires cérébraux. En effet, selon le stade d'évolution de la maladie, elle engendre de nombreuses difficultés dans la vie quotidienne. Les malades atteints de Parkinson peuvent percevoir des aides financières comme l'allocation pour adulte handicapé (AHA), l'allocation personnalisée d'autonomie (APA), l'aide à l'aménagement du domicile et/ou à l'emploi d'aides à domicile. Les renseignements doivent être pris auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH).



## EN SAVOIR PLUS

### LIRE



#### POUR ALLER PLUS LOIN

« **Les maladies neurodégénératives. Prévenir, traiter, aider au quotidien** » de Corinne Soulay et du Pr Bernard Bioulac. Éd. Quae, 206 p., 2016



« **Vivre avec la maladie de Parkinson** » est le journal d'un patient. Chacun des symptômes est décrit par le malade puis par des médecins qui en expliquent les manifestations et en exposent les traitements. Il est écrit par trois neurologues de l'hôpital Foch (Suresnes): Chantal Hausser-Hauw, Béatrice Jarraya et Frédéric Bourdain. Éd. Albin Michel, 336 p., 2016

### S'INFORMER

#### GUIDE

Un « **Guide parcours de soins, maladie de Parkinson** » a été rédigé en septembre 2016 par la Haute Autorité de Santé et le ministère de la Santé, dans le cadre de la prise en charge des affections de longue durée (ALD). Il est téléchargeable en ligne à l'adresse suivante.

[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf)



« **Mieux vivre avec la maladie de Parkinson** » est un guide pratique qui permet aux familles de mieux appréhender cette maladie qui touche tout l'entourage de la personne atteinte. Il développe notamment le rôle primordial de l'aidant et les structures d'entraide qui existent. Il est édité par l'organisme de conseil et d'orientation en EHPAD « Retraite Plus » en collaboration avec l'association France Parkinson.

[www.retraiteplus.fr/docs/upload/users/10/guide-parkinson-final-issu-tst.pdf](http://www.retraiteplus.fr/docs/upload/users/10/guide-parkinson-final-issu-tst.pdf)

### S'ENTRAIDER

#### FRANCE PARKINSON

L'association France Parkinson rassemble plusieurs milliers d'adhérents.

Elle soutient les malades et leurs proches, les informe et mène des actions en faveur de la recherche.

Elle organise aussi de nombreuses manifestations à travers la France.

Association France Parkinson, 18 rue des Terres-au-Curé, 75013 Paris. Tél : 01 45 20 22 20

Ligne d'infos et écoute : 01 45 20 98 96

e-mail : [infos@franceparkinson.fr](mailto:infos@franceparkinson.fr) /  
site Internet : [www.franceparkinson.fr](http://www.franceparkinson.fr)

#### FFGP

La **Fédération française des groupements de parkinsoniens** regroupe une trentaine d'associations locales en France. Elle est très impliquée auprès des malades et entretient des contacts étroits avec ses 3 000 adhérents.

Elle organise régulièrement des conférences dans toute la France.

54 boulevard de Vaugirard, 75015 Paris. Tél : 06 12 95 25 12 ou 01 43 22 34 46.

Permanences téléphoniques : 0 820 22 22 06.

<https://assoffgp.wixsite.com/ffgp/accueil>