

# 3

## LA MALADIE DE PARKINSON CLINIQUE ET RECHERCHE

## **MALADIE DE PARKINSON, ASPECTS CLINIQUES BONNES PRATIQUES**

**Professeur Pierre Pollak**

Neurologue au Chu de Grenoble  
Vice-Président du Comité scientifique  
de france parkinson

Appliquer les bonnes pratiques dans la gestion des patients souffrant de la maladie de Parkinson (MP) est ce que l'on appelle l'état de l'art. Tout patient parkinsonien devrait être pris en charge selon cet état de l'art, quel que soit son lieu de domicile en France. Cet objectif est malheureusement très loin d'être atteint et la France a dans ce domaine un retard considérable par rapport aux autres pays de même niveau de vie, où des réseaux de professionnels possédant une compétence spécifique dans la MP ont établi des connexions étroites avec des centres experts Parkinson localisés dans des hôpitaux universitaires (plus de cinquante aux USA). En effet, les découvertes de la recherche biologique et clinique dans le domaine de la MP ont été extrêmement riches et l'ont bouleversée dans sa prise en charge. Les progrès ont porté tout particulièrement sur les causes de la MP, d'ordre génétique et environnemental, sur la description clinique de la complexité des signes de la MP tout au long de son évolution et sur les thérapeutiques

tant physiothérapeutiques que médicamenteuses ou neurochirurgicales. De tels progrès nécessitent une formation spécifique d'un grand nombre de professionnels de santé : **la prise en charge doit être multidisciplinaire** en raison de la complexité de la MP et des nombreuses thérapies nouvelles. Ce grand nombre de soignants doit travailler en synergie autour du patient. Les acteurs principaux de cette coordination sont **le médecin référent et le neurologue**, lui-même en contact direct avec un centre expert, la plupart des patients parkinsoniens nécessitant à un moment ou à un autre de l'évolution de leur maladie l'avis hyperspécialisé d'**un neurologue expert « parkinsonologue »**.

Cet exposé vise à rapporter les principaux aspects consensuels des bonnes pratiques actuelles de la gestion clinique des patients souffrants de MP.

### Du premier signe au diagnostic

La MP survient insidieusement le plus souvent entre 50 et 70 ans et s'annonce schématiquement par deux ordres de symptômes. Il peut s'agir tout d'abord d'un **tremblement de repos** localisé le plus souvent à une main. Le diagnostic est alors facilement évoqué lorsque ce tremblement s'arrête lors d'une contraction musculaire de cette main tremblante. L'erreur la plus fréquente est de confondre le tremblement parkinsonien avec le tremblement essentiel, qui survient lors de l'action et non au repos et concerne les deux mains mais parfois de façon asymétrique. Cependant la distinction entre tremblement parkinsonien et essentiel n'est pas toujours aisée et requiert donc un avis expert. D'autres confusions sont possibles avec une dystonie tremblante ou des myoclonies plus ou moins rythmiques. Le symptôme initial peut aussi être **une gêne motrice d'un membre supérieur**, avec douleurs, raideurs, gêne pour les mouvements fins. Dans ce cas, l'erreur fréquente est la confusion avec une cause rhumatologique. Le syndrome parkinsonien n'est parfois évoqué qu'après des mois de traitement inefficace anti-inflammatoire et antalgique.

Un examen clinique par un neurologue permet alors de reconnaître les qualités caractéristiques de la rigidité et de l'akinésie parkinsonienne. L'existence d'une micrographie est typique, si le membre supérieur concerné est du côté dominant.

La survenue du premier signe de la maladie **avant 50 ans** n'évoque pas d'emblée pour le médecin traitant la possibilité d'une MP du fait de sa rareté qui correspond à moins de 10% des cas. Ces formes de maladie à début précoce soulèvent des questions médicales et sociales spécifiques qui relèvent d'une prise en charge d'emblée multidisciplinaire : fréquence des formes génétiques, début possible par une dystonie focale, gravité des complications motrices de la L-dopa, indications thérapeutiques parfois sophistiquées comme les médicaments injectables et la neurochirurgie, impact précoce sur la vie professionnelle, familiale et sociale.

D'**autres modes de début**, plus atypiques comme une dysarthrie, une instabilité ou un trouble de la marche sont possibles mais doivent rendre prudent quant à l'étiologie du syndrome parkinsonien souvent différent de la MP. De nombreux patients relatent *a posteriori* l'existence de **signes avant-coureurs** de la MP mais dont la faible spécificité ne pouvait permettre de diagnostiquer la MP. Il s'agit par exemple d'une apathie voir d'une dépression souvent interprétée comme réactionnelle à la période de la retraite, d'une hyposmie ou d'une constipation. Un trouble comportemental du sommeil paradoxal (marqué par la possibilité pour la motricité corporelle d'exprimer les rêves) est plus spécifique d'une maladie neurodégénérative, notamment la MP, mais peu sensible au tout début de la MP.

Dans les cas de diagnostic difficile de syndrome parkinsonien, il est possible d'effectuer une **scintigraphie cérébrale au Datscan®**. Cet examen est le reflet du nombre de transporteurs de la dopamine sur les terminaisons

nigro-striatales pré-synaptiques du striatum. Il quantifie donc la quantité de neurones dopaminergiques dans le striatum. C'est un examen sensible, car la perte neuronale précède l'apparition des premiers symptômes, mais ce n'est pas une preuve diagnostique de MP car nombre de maladies neurodégénératives peuvent s'accompagner d'une perte des neurones nigro-striataux. Cette scintigraphie, particulièrement coûteuse, ne remplace pas **la réponse au traitement dopaminergique**, témoin d'une lésion dopaminergique pré-synaptique et d'une intégrité des circuits neuronaux d'aval, caractéristiques de la MP. L'évaluation de l'effet d'un traitement dopaminergique est donc préférable. Il est moins coûteux, plus spécifique et, de plus, il permet d'améliorer le suivi : grâce à la répétition des consultations auprès du neurologue et médecin référent dans les premiers mois de la MP, **le processus d'annonce du diagnostic est facilité.**

Après avoir affirmé la présence du **syndrome parkinsonien** défini par la présence obligatoire d'une akinésie associée à une rigidité et/ou un tremblement de repos, il faut en élucider l'étiologie. Tout processus entravant le fonctionnement dopaminergique striatal ou une lésion des ganglions de la base est susceptible d'entraîner un syndrome parkinsonien. Parmi les **syndromes parkinsoniens secondaires** on peut citer les causes post-neuroleptiques, vasculaires, post-traumatiques, par hydrocéphalie chronique, post-encéphalitiques, anoxiques, toxiques, métaboliques... La MP est d'origine neurogénérative, et doit être distinguée des autres causes neurodégénératives des syndromes parkinsoniens, que l'on appelle les syndromes parkinsoniens "plus". Les plus fréquents sont l'Atrophie Multi-Systématisée, la Paralyse Supranucléaire Progressive, la Démence à Corps de Lewy, la Dégénérescence Cortico-Basale.

**La MP au début se caractérise** donc par un syndrome parkinsonien unilatéral et l'absence de tout autre symptôme neurologique. Un tremblement typique de repos est très évocateur et une excellente réponse aux médicaments

dopaminergiques confortera le diagnostic. La confirmation du diagnostic et la recherche des signes en faveur d'un syndrome parkinsonien non lié à la **MP nécessitent l'examen par un médecin spécialiste en neurologie**, indispensable donc, dès le début de la maladie et dans certains cas difficiles, par un parkinsonologue.

On peut schématiser l'évolution du patient souffrant d'une MP en **trois phases**. La première correspond aux premières années de traitement et dure entre un et dix ans en moyenne. Elle est souvent appelée phase de "lune de miel" car le patient continue de mener une vie quasi normale. La deuxième phase correspond au développement des complications motrices de la dopathérapie. Sa durée dépend du type de maladie et de l'âge du patient, de 1 à 20 ans, environ. La troisième phase, dite avancée, est celle de l'apparition progressive des signes qui ne répondent pas à la dopathérapie. Sa durée est extrêmement variable d'un patient à un autre, très liée à l'âge du patient (en général après 65 ans) et à la durée d'évolution de la MP.

### La phase initiale du patient parkinsonien traité

**Les bonnes pratiques thérapeutiques conseillent aujourd'hui de proposer un traitement antiparkinsonien dès le tout début** des symptômes parkinsoniens. Le choix thérapeutique est fonction de l'âge du patient, du tableau clinique et du terrain médical propre au patient. Le choix médicamenteux repose sur les IMAO B, les agonistes dopaminergiques ou la L-dopa. L'objectif initial est de permettre au patient de mener une vie autonome, de faire face aux contraintes professionnelles, de poursuivre une vie familiale et sociale comme il l'aurait fait sans MP. Cela signifie que le médecin doit s'attacher à obtenir un bénéfice médicamenteux sans effet indésirable, d'où des règles très précises de prescription médicamenteuse, qui sont du ressort du neurologue : savoir discuter pour chaque patient le choix de chacun des traitements antiparkinsoniens possibles, savoir initier la ou les thérapeutiques choisies en prévenant ou contrôlant les effets indésirables, savoir

détecter les tout premiers signes d'un syndrome de dysrégulation dopaminergique, les premières fluctuations motrices et dyskinésies.

Selon la pente évolutive de la MP et le type de symptômes, la durée de cette phase de "lune de miel" est éminemment variable. Elle peut ne durer que quelques mois. Prenons l'exemple d'un patient parkinsonien jeune avec de lourdes responsabilités professionnelles, qui développe un tremblement de grande amplitude du membre supérieur droit associé à une micrographie sévère, non amélioré par la rasagiline, ni par une dose modérée d'agoniste dopaminergique et ne tolérant pas des doses plus fortes à l'origine de somnolence et malaises. Rapidement mis sous L-dopa, seules des doses importantes lui apportent un soulagement compatible avec la poursuite de l'activité professionnelle. Mais ce patient développe au bout de six mois des fluctuations motrices et des dyskinésies. A l'opposé, voici l'exemple d'un patient parkinsonien qui débute un léger tremblement de cette même main droite à l'âge de 64 ans deux ans après sa retraite. Il n'est en rien gêné dans ses activités personnelles, sociales ou de loisir. Il est bien amélioré pendant deux ans sous IMAO B, cette amélioration se poursuit pendant trois ans après addition d'une dose modérée d'agoniste dopaminergique. La L-dopa est introduite au bout de six ans d'évolution et de faibles doses contrôlent l'invalidité motrice pendant encore de nombreuses années sans complications.

### La phase de pleine évolution

Elle est caractérisée par le développement progressif des complications de la dopathérapie chronique avec des fluctuations, d'abord détérioration de fin de dose puis chez les patients les plus sévères, souvent les plus jeunes, l'effet on-off signant la brutalité et l'imprévisibilité des fluctuations. Tout type de dyskinésies peut se développer, les dystonies de la phase off, notamment au petit matin au niveau des pieds avec hyperflexion douloureuse des orteils, flexion ou élévation de l'hallux varus de la cheville, puis lors de toute

phase off ; les dyskinésies de la phase on, soit de milieu de dose de type choréo-dystoniques souvent modérément gênantes voire non perçues par le patient, soit biphasiques de début et fin de dose, répétitives dystoniques ou balliques, beaucoup plus invalidantes. Tous ces types de dyskinésies peuvent se combiner chez un même patient et changer d'expression d'un moment à l'autre. Pour gérer au mieux le traitement de ces complications motrices, le patient et son entourage doivent être enseignés quant à la façon d'évaluer heure après heure de tels changements des performances motrices : par exemple tenir un cahier de jour où sont colligées les fluctuations de l'état moteur en fonction des horaires et doses des médicaments.

A ce stade de la MP, les bonnes pratiques consistent à savoir :

- a) prescrire un fractionnement adéquat de la L-dopa grâce à une parfaite connaissance de la galénique des diverses formulations, leur biodisponibilité et pharmacocinétique ;
- b) ajouter un ICOMT et/ou IMAO B ;
- c) adapter pour chaque patient, parmi tous les médicaments dopaminergiques, la dose respective de L-dopa et d'agonistes dopaminergiques selon leurs effets moteurs, affectifs et comportementaux, ce qui nécessite un dépistage systématique du syndrome de dysrégulation dopaminergique ;
- d) ajouter de l'amantadine pour son effet potentiel antidyskinétique ;
- e) conseiller et mettre en œuvre un traitement dopaminergique injectable par stylo-injecteur (injections multiples) ou mini-pompe portable (perfusion continue soit sous-cutanée d'apomorphine soit intra-jéjunale de Duodopa®) ;
- f) poser l'indication d'un traitement neurochirurgical, en général stimulation bilatérale des noyaux subthalamiques, plus rarement de la cible pallidale interne ou du noyau Vim du thalamus et de la radiochirurgie en cas de certaines contre-indications de stimulation.



## La phase avancée.

Les symptômes autres que la triade motrice des membres, sont habituellement dopa-résistants, c'est-à-dire persistants au mieux de l'effet de la L-dopa. Ils sont d'une extrême variété, en relation avec la diffusion des lésions de la MP en dehors des voies dopaminergiques mésostriatales, vers l'ensemble du système nerveux central (hormis le cervelet) et même à l'extérieur comme au niveau du système nerveux entérique. Ces symptômes peuvent entraîner une gêne majeure, le patient considérant alors son tremblement ou ralentissement moteur des membres comme une invalidité secondaire. La qualité de vie des patients est essentiellement détériorée par l'existence et la sévérité de ces symptômes. Leur reconnaissance, prise en charge et traitement nécessitent les conseils de nombreux soignants tant médicaux que paramédicaux. Cette **prise en charge multidisciplinaire** repose sur des personnels qui auront suivi une formation spécifique, dédiée à la MP, sans quoi ils ne sauront conseiller une prise en charge adéquate. Sans être exhaustif, on citera :

- les troubles de la marche, notamment le freezing ;
- l'instabilité, source de chute avec risque accru de fracture à cause de la fréquence de l'ostéoporose souvent non diagnostiquée ni traitée ;
- la dysarthrie avec hypophonie, entravant les possibilités de communication ;
- la dysphagie, avec ses risques de fausses routes et de pneumopathie d'inhalation ;
- les troubles nutritionnels, avec soit amaigrissement, soit plus rarement prise de poids ;
- les troubles de la régulation thermique, avec crises sudorales inappropriées, intolérance au chaud ou au froid, dermite séborrhéique ;
- douleurs diffuses, notamment des membres inférieurs et du rachis, liées à une baisse du seuil de perception de la douleur en addition aux troubles rhumatologiques ;
- les troubles du transit gastro-intestinal, provoquant des nausées, haut-le-cœur, retard de vidange gastrique, lenteur digestive, ballonnement et douleurs

abdominales, constipation pouvant aller jusqu'à la paralysie intestinale, difficulté d'exonération fécale...

- les troubles urinaires dominés par les urgences et à un stade plus avancé l'incontinence ;
- les troubles de l'érection et l'impuissance ;
- l'hypotension orthostatique pouvant entraîner des syncopes et empêcher la station debout ;
- les troubles du sommeil combinant une somnolence diurne de type narcoleptique et une insomnie nocturne avec trouble comportemental du sommeil paradoxal ;
- des troubles visuels, gênant la lecture ou la vision de la télévision ou vue floue voire double ;
- une apathie, faite d'une perte de motivation et pouvant s'aggraver d'une véritable dépression ;
- une anxiété majorée s'accompagnant éventuellement de crises paniques ;
- des illusions ou hallucinations généralement visuelles, ou un délire ;
- un affaiblissement cognitif le plus souvent de type frontal, pouvant entraîner un syndrome démentiel.

A ce stade de la maladie, les effets favorables et indésirables du traitement symptomatique **de chaque problème médical** doivent être soigneusement pris en considération. Un net bénéfice est souvent perçu par le patient lors de l'application à bon escient de médicaments tels le clonazepam, les anticholinergiques à tropisme vésical, la rivastigmine, la clozapine, de rééducation spécifique des troubles de la marche et de l'équilibre, de la parole ou des conseils hygiéno-diététiques. On est souvent amené à simplifier le traitement dopaminergique en faveur de la seule dopathérapie à dose modérée.

La plupart de ces symptômes, en particulier les troubles psychiatriques et les chutes sont souvent à l'origine d'hospitalisation à partir d'un service d'accueil des urgences. Une gestion adéquate par le **médecin urgentiste** est alors indispensable de façon à éviter les trop nombreuses erreurs telles que la suppression de la dopathérapie ou la prescription de neuroleptiques (hormis la clozapine).

Enfin une filière de soins adaptée vers des centres de **soins de suite et de long séjour** avec compétence en MP permettra la poursuite d'une prise en charge ciblée, adaptée à l'invalidité spécifique de chaque patient parkinsonien. Il s'avère que les fluctuations motrices, le freezing de la marche, l'importance de la régularité des horaires de prise de L-dopa et les symptômes psychiatriques ne sont aujourd'hui pas connus de la plupart de ces centres.



## DES PRIORITÉS POUR LA RECHERCHE !

**Professeur André Nieoullon**

Professeur à l'université de la Méditerranée,  
Institut de biologie du développement, Marseille  
Président du Comité scientifique  
de France Parkinson

**La maladie de Parkinson est d'abord une souffrance individuelle. Elle nécessite une prise en charge thérapeutique basée sur un échange et une relation de confiance au long cours entre un praticien spécialiste de la maladie et la personne atteinte par la maladie.**

L'objectif du traitement est en toute priorité de réduire la symptomatologie, dans sa complexité c'est-à-dire à la fois dans son hétérogénéité et dans l'aspect multiple de ses atteintes fonctionnelles, qui ne se réduisent pas à l'altération des capacités à se mouvoir, même si le plus souvent celles-ci dominent, mais concernent également des fluctuations de l'humeur, voire des aspects cognitifs des comportements.

Dans ce contexte, afin de lever des ambiguïtés encore trop fréquentes sur le travail des chercheurs, **la recherche doit être comprise comme une démarche ne visant pas à l'amélioration immédiate de l'état du malade en tant qu'individu mais ayant comme ambition de proposer à plus long terme** – souvent trop long pour le malade qui s'interroge et s'impatiente des “lenteurs de la recherche” –

**des concepts explicatifs de l'origine et des mécanismes de la maladie dans son ensemble**, afin de mieux comprendre les causes qui la produisent et les altérations cérébrales qui l'accompagnent et, partant, de mettre en œuvre le plus efficacement possible des stratégies thérapeutiques applicables au plus grand nombre. Au delà de ces traitements de caractère symptomatique, le but ultime est d'agir en amont de l'apparition des symptômes dont se plaint le malade pour que ceux-ci ne se produisent plus ou, alternativement, que, lorsque ces symptômes sont déjà présents, il soit possible d'arrêter ou au moins de ralentir le processus pathologique en cours dans une ambition curative.

Tel est le cadre de la démarche scientifique, associant étroitement chercheurs fondamentalistes et cliniciens au service de cette cause ! La maladie de Parkinson est exemplaire à cet égard. Elle est caractérisée dans ce domaine par le fait que la recherche transrationnelle est particulièrement efficace, ce qui signifie que les progrès thérapeutiques dont bénéficient les patients sont issus pour une partie importante, sans s'y réduire, des avancées d'une recherche fondamentale performante, en particulier dans notre pays.

### **De la difficulté de la recherche, liée aux caractéristiques propres de la maladie**

Le passage du terme « maladie de Parkinson » à celui de « syndrome parkinsonien » révèle à lui seul l'hétérogénéité de cette maladie. Dans un article récent publié dans *L'Écho* (septembre 2008), le professeur Pierre Pollak soulignait avec justesse **la diversité de l'expression clinique de la maladie**, avec comme clé de voûte l'akinésie associée ou non à un tremblement ou à une rigidité des membres, selon les cas. De même, la réponse aux médicaments dopaminergiques au début du traitement est un gage de spécificité vis-à-vis de l'atteinte dopaminergique de la substance noire, caractéristique de la maladie de Parkinson. On le voit, l'examen clinique amenant au diagnostic différentiel n'est pas si aisé et nécessite, de ce point de

vue, d'être encore approfondi. Cette hétérogénéité, on le verra, apparaît aujourd'hui dans les études génétiques, montrant de nombreuses mutations géniques, c'est-à-dire des causes ou des mécanismes différents en fonction des malades considérés, pour autant qu'une mutation ait été mise en évidence, ce qui n'est évidemment pas le cas le plus fréquent.

Au delà de cette hétérogénéité au plan clinique, **la deuxième difficulté pour une prise en charge de la maladie est son caractère insidieux d'installation.** L'une des caractéristiques de la maladie de Parkinson en tant que maladie neurodégénérative est liée au fait que les symptômes moteurs (akinésie, rigidité, tremblement) n'apparaissent qu'à partir du moment où une grande partie des neurones dopaminergiques est détruite. Ceci est en rapport avec une propriété de « plasticité » du système nerveux, qui a tendance à compenser pendant longtemps la perte neuronale par une hyperactivité réactionnelle des neurones restant intacts. Ainsi la perte neuronale, pour le moment inéluctable, ne se traduit pas au début par l'apparition des symptômes de la maladie, qui reste ainsi "silencieuse" pour le malade. De ce fait, une longue période prodromique peut intervenir avant que le malade soit amené à consulter, retardant d'autant la mise en œuvre d'une thérapeutique curative. **Tel est l'un des enjeux majeurs de la recherche : si dans un avenir proche – ce que nous espérons tous ! – nous sommes à même de proposer un traitement neuroprotecteur de la maladie de Parkinson, alors devons-nous être à même de détecter la maladie lors de cette phase prodromique pour optimiser notre action thérapeutique.** Cette particularité amène la recherche clinique à tenter de démasquer des signes annonciateurs de la maladie et les chercheurs fondamentalistes à tenter de mettre au point des marqueurs biologiques.

Dans le premier cas, la recherche s'oriente vers des signes cliniques diffus et de caractère quelque peu atypique. À cette heure, trois groupes de signes ont la faveur des spécialistes : des troubles de l'odorat, considérant que les malades parkinsoniens pouvaient avoir une mauvaise

olfaction ; des troubles digestifs, révélant une certaine paresse intestinale, associés à un tableau plus large de dysfonctionnements de la régulation de la pression artérielle, de la sudation ou plus globalement de l'adaptation au chaud et au froid ; des troubles du sommeil et en particulier de ce que l'on nomme le sommeil « paradoxal », c'est-à-dire un sommeil léger pendant lequel les patients parkinsoniens bougent, ce qui n'est pas le cas des autres sujets, en rapport vraisemblablement avec une atteinte précoce des centres nerveux qui bloquent normalement les mouvements dans cette phase de sommeil. Ce qui serait dès lors caractéristique d'une maladie de Parkinson débutante est la survenue simultanée de l'ensemble de ces signes, mais ceci reste à établir.

Dans le deuxième cas, la recherche porte sur des marqueurs de caractère biologique. Les avancées les plus récentes montrent qu'il est possible de visualiser relativement facilement la densité des terminaisons nerveuses sécrétant normalement la dopamine dans le cerveau par des méthodes d'imagerie cérébrale scintigraphique. Ici la difficulté porte sur le fait que ce type d'examen, qui peut effectivement révéler un processus dégénératif débutant, ne peut être généralisable au titre de diagnostic de la maladie de Parkinson, compte tenu notamment, mais pas seulement, de son coût. Néanmoins, si la détection des signes cliniques avait meilleure valeur de pronostic, alors cet examen prendrait tout son sens... à condition que l'on ait les moyens d'interférer, avant que la maladie ne s'exprime réellement, avec des traitements dès lors qualifiés de "neuroprotecteurs" qui s'opposeraient efficacement au développement de la maladie, ce qui n'est pas encore le cas ! S'agissant de marqueurs biologiques susceptibles de permettre un diagnostic à partir par exemple d'une simple prise de sang, nous sommes loin de pouvoir le faire mais l'ambition est là et plusieurs équipes travaillent légitimement dans cette direction, comme c'est le cas d'ailleurs pour d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, par exemple. Dans ce domaine, la caractérisation d'altérations protéiques en rapport avec le processus neuropathologique constitue

un réel espoir de pouvoir détecter des stigmates de ce processus dégénératif sous formes de protéines excrétées “anormales”, par l'utilisation d'anticorps spécifiques, à condition cette fois que ces méthodes puissent être d'une très grande sensibilité et d'une très grande spécificité.

**L'une des autres difficultés du traitement de la maladie de Parkinson est son caractère progressif évolutif.** Tant que nous n'aurons pas les moyens thérapeutiques de stopper ou de ralentir l'évolution de la maladie, il faut considérer qu'au fil des années la prise en charge du malade va devoir prendre en compte l'extension du processus dégénératif avec le fait qu'à ce moment-là il est, d'une part, sans doute moins spécifique des neurones dopaminergiques que dans les stades débutants de la maladie et que, d'autre part, les traitements médicamenteux au long cours (par exemple la dopathérapie) peuvent eux-mêmes avoir modifié la réactivité du malade aux médicaments, voire l'évolution elle-même de la maladie. Cette dimension évolutive est caractéristique de la prise en charge des patients quelquefois sur plusieurs décennies !

**Au total, l'abord en clinique des malades parkinsoniens requiert une expertise propre aux médecins neurologues spécialistes de la maladie. On voit qu'au delà de la prise en charge au quotidien des malades, des enjeux de recherche majeurs sont sous-jacents et constituent – avec l'optimisation des traitements et l'essai de nouveaux médicaments – le quotidien de ces chercheurs.** La détection précoce de la maladie est l'un des objectifs essentiels de la démarche clinique et à cet égard il faut souligner que les développements visant à caractériser les signes potentiellement prédictifs de la maladie passent aussi par la mise en œuvre d'études épidémiologiques approfondies sur des cohortes de patients débutant la maladie, avec l'objectif de repousser les limites de sa détection clinique. Mais l'une des grandes dimensions de cette recherche est certainement aussi l'approfondissement des connaissances sur les processus physiopathologiques, seul à même de nous permettre de mieux comprendre la maladie de Parkinson et donc de mieux la prendre en charge au plan thérapeutique. À



coup sûr, cette recherche clinique ne se limite ainsi pas aux aspects anatomocliniques, voire biochimiques et génétiques, mais se doit aussi d'intégrer une dimension fonctionnelle permettant de comprendre comment le cerveau des malades "s'adapte" aux contraintes créées par la lésion et quelles sont réellement ses capacités, en approfondissant l'approche des fonctions cognitives, notamment. Par exemple, des recherches d'ordre psychophysiologique ont pu montrer que les patients parkinsoniens souffrent d'un déficit d'anticipation et d'un ralentissement du traitement des informations au niveau cérébral, qui fait que leur mouvement est très dépendant des informations sensorielles et en particulier de la vision, résultant en un ralentissement patent des mouvements et en une difficulté de gestion de tâches simultanées, traduits aussi par ce que l'on nomme un déficit des fonctions dites "exécutives". Cette dimension analytique, envisageant de proposer des modes d'accompagnement et de rééducation spécifiques, est à développer.

### **La recherche de nouveaux médicaments et de thérapeutiques innovantes**

**Promouvoir la recherche pharmacologique - La maladie de Parkinson est souvent considérée, y compris par les institutions et à coup sûr de façon abusive, comme une pathologie disposant de médicaments efficaces.**

Cette assertion nécessite bien évidemment d'être nuancée, eu égard à la souffrance de nombreux de nos malades insatisfaits pour le moins de l'efficacité de leur traitement, voire handicapés par leurs effets secondaires. Certes la découverte de la dopathérapie à la fin des années soixante a été une étape décisive du traitement de la maladie de Parkinson, après que l'on a associé maladie de Parkinson et dégénérescence dopaminergique. De même, la mise au point des agonistes dopaminergiques est en rapport avec la caractérisation par les biologistes et les pharmacologues des récepteurs de la dopamine ; et celle des inhibiteurs de sa dégradation après la description du métabolisme du neurotransmetteur (IMAO et ICOMT). **À cette heure,**

**il n'existe pas réellement de nouveaux produits en développement dans le domaine de la transmission dopaminergique.** Les essais cliniques portent plutôt sur des agents agissant indirectement sur les mécanismes de régulation du mouvement, du fait de leur position dans les circuits neuronaux concernés dépendant primordialement de l'action de la dopamine. C'est d'ailleurs ce qui faisait l'efficacité des traitements anticholinergiques disponibles bien avant la découverte de la L-dopa et plus ou moins abandonnés du fait de leurs effets secondaires. Dans ce contexte plusieurs pistes sont à l'étude incluant des agents agissant sur divers systèmes de neurotransmission mais aucune de ces pistes n'a donné pour le moment de résultats cliniques satisfaisants. Clairement, la recherche en ce domaine se trouve un peu dans une impasse en dépit de résultats de la recherche préclinique parfois encourageants et il faudrait envisager un saut conceptuel majeur pour envisager des avancées significatives ; peut-être du côté de la signalisation intracellulaire neuronale plutôt que de celui de la signalisation interneuronale ? Néanmoins la recherche pharmacologique sur la maladie de Parkinson doit être privilégiée et l'industrie pharmaceutique ne doit pas se contenter des produits disponibles et doit faire preuve d'innovation dans ce domaine. **Promouvoir une nouvelle classe thérapeutique doit être une ambition partagée de l'ensemble des acteurs de la maladie de Parkinson !**

**Cette innovation est d'autant plus nécessaire que les médicaments antiparkinsoniens souffrent de graves limitations, qui affectent leur utilisation.** Que ce soit les fluctuations motrices ou les dyskinésies liées à des effets iatrogènes des médicaments, elles affectent la qualité de vie des malades et vont même jusqu'à accroître leur handicap. De même, chacun est sensibilisé aux graves déviations comportementales induites dans quelques cas par une utilisation inappropriée de certains agonistes dopaminergiques, amenant objectivement à des situations parfois jugées comme absolument dramatiques. Ici c'est vraisemblablement plus le contrôle de la prescription qui est en question et sans aucun doute possible ces

médicaments sont de bons médicaments, à condition de respecter les règles de leur utilisation. Il est dès lors nécessaire de proposer d'autres agents qui auraient par exemple l'efficacité de la L-dopa sans en avoir les inconvénients. Ceci passe par une meilleure connaissance de l'organisation des réseaux neuronaux sous-tendant le contrôle de l'action normale et dans les conditions pathologiques, et par celle des mécanismes de ces effets secondaires moteurs. **Quelques avancées ont été réalisées sur les aspects moléculaires de ces mécanismes à partir de modèles animaux mais tout ou presque reste à faire dans ce domaine afin d'aboutir rapidement à une solution clinique satisfaisante.**

**Mieux comprendre les mécanismes de la stimulation cérébrale pour en optimiser les résultats - Les traitements neurochirurgicaux sont également le fruit des avancées des connaissances des circuits neuronaux** impliqués dans le contrôle du mouvement, pointant initialement vers le thalamus comme cible des lésions pour le tremblement parkinsonien, puis, plus récemment, vers le noyau sous thalamique et vers le développement des stimulations intracérébrales avec le succès que l'on connaît grâce aux travaux pionniers d'Alim-Louis Benabid à Grenoble. L'ensemble de ces traitements doit beaucoup aux travaux des neurobiologistes, neurophysiologistes et neuropharmacologues, notamment. **France Parkinson soutient ces recherches dont les résultats sont incontestablement à l'entier bénéfice des patients. Aujourd'hui cette recherche sur les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Parkinson doit se poursuivre et s'amplifier.** C'est ainsi que, par exemple, de nouvelles cibles thérapeutiques pour les stimulations intracérébrales sont explorées et que l'attention des chercheurs ne se limite plus aux aspects symptomatiques de la sphère motrice, tellement invalidants, mais que leur intérêt s'étend à d'autres aspects des comportements. C'est par exemple le cas dans le domaine cognitif pour rechercher les éléments en cause dans une certaine "bradyphrénie", c'est-à-dire un ralentissement de

“l'idéation” du mouvement ou encore des fonctions dites “exécutives” (capacités à utiliser de façon transitoire des ressources permettant d'avoir des effets d'anticipation ou de gestion de tâches multiples), susceptible d'intervenir chez certains patients. C'est aussi le cas de la recherche de cibles visant à améliorer d'autres aspects moteurs, en particulier la marche, pour aussi éviter les chutes des patients, comme le noyau tegmento-pédonculo pontin, une structure des régions basses du cerveau impliquée dans la régulation de la locomotion. **De façon concomitante, les travaux fondamentaux basés sur des approches neurophysiologiques et d'imagerie fonctionnelle visent aussi à comprendre à partir de modèles animaux les mécanismes des effets des stimulations profondes intracérébrales,** qui restent paradoxalement encore très discutés. Ces travaux doivent être poursuivis et amplifiés en étroite synergie entre chercheurs fondamentalistes et cliniciens.

**Promouvoir le développement des thérapies cellulaires et des thérapies géniques** – La biologie moderne est faite de génétique et de biologie moléculaire. Ainsi, même si les perspectives thérapeutiques paraissent plus lointaines, **la voie de la thérapie cellulaire doit être soutenue, en vue de promouvoir notamment l'utilisation éventuelle de cellules souches pour suppléer à la destruction progressive des neurones dopaminergiques.** Les données les plus récentes montrent que ces cellules souches sont potentiellement pour certaines d'entre elles des cellules dopaminergiques dont l'utilisation, y compris dans une démarche d'autogreffe, pourrait permettre de rétablir dans certaines conditions une transmission dopaminergique rendue déficiente par la maladie. De même, **les travaux précliniques basés sur l'utilisation de virus neurotropes inactivés pour faire exprimer des gènes directement dans le cerveau par une approche neurochirurgicale sont extrêmement encourageants** et ouvrent de réelles perspectives thérapeutiques, même si de nombreuses expériences de contrôle sont encore nécessaires afin de s'assurer de l'efficacité de la manœuvre, à long terme notamment.

La France est l'un des leaders dans ce domaine et doit poursuivre dans cette voie de recherche prometteuse. Ces manœuvres visent aujourd'hui principalement à renforcer la transmission dopaminergique. **Demain, elles permettront peut-être de protéger les neurones dopaminergiques du processus pathologique !**

### **Connaître enfin les causes et les mécanismes de la maladie de Parkinson**

**Quelles causes? – Les causes de la maladie de Parkinson, dans son expression sporadique, ne sont pas connues.**

Certaines formes familiales révèlent une composante génétique, mais les cas de maladies monogéniques sont en général très rares, voire exceptionnels. D'un autre côté, du fait de la relation de causalité qui a été pressentie avec des facteurs environnementaux chez quelques patients, il a pu être envisagé que certains de ces facteurs, que ce soient des toxiques de type pesticides, des fongicides, des métaux lourds, voire des dérivés de substances addictives, joueraient un rôle dans le développement de ces maladies. À ce jour les rares études épidémiologiques ne sont cependant pas concluantes et il est peu probable que la majorité de ces maladies soit liée seulement à une exposition – fût-elle durable et à de fortes doses – de l'un ou l'autre de ces facteurs. Dès lors, ce type de recherche est à développer plus avant.

**La théorie qui prévaut pour rendre compte des cas sporadiques de maladies de Parkinson, de très loin les plus nombreux, est celle d'une interaction critique entre facteurs génétiques et environnementaux,** où l'expression différentielle de certains gènes favoriserait l'action des facteurs toxiques. Cette susceptibilité génétique à des facteurs environnementaux toxiques pour les neurones dopaminergiques rendrait alors compte du développement de la maladie chez certains individus et pas chez d'autres. En poussant d'ailleurs ce type de raisonnement, il est possible de postuler que si certains individus étaient plus sensibles à ces facteurs environnementaux, d'autres, au contraire, développeraient une forme de "résistance", qui

les protégerait... mais ceci reste à démontrer. **D'autres théories sont avancées pour expliquer le développement de la maladie de Parkinson.** Brièvement, parmi les plus fréquemment proposées on peut en retenir trois groupes : celles relatives à la présence de facteurs "endogènes" présents dans l'organisme et jusqu'au cerveau, faisant intervenir des agents toxiques pour les neurones comme les radicaux libres, qui stimulent le stress oxydant, ou certains neurotransmetteurs comme le glutamate, possible vecteur d'excitotoxicité ; celles relatives à un déficit de production ou d'action de facteurs énergétiques (atteintes mitochondriales) ou neurotrophiques critiques plus ou moins spécifiques, à un défaut du mécanisme de transport axonal rétrograde, à des altérations de l'adhésion cellulaire, ou encore à un déficit d'inactivation de certains neurotransmetteurs comme le glutamate, à nouveau ; celles enfin relevant du domaine immunologique, allant de pathologies auto-immunes qui impliqueraient des protéines membranaires de surface, à la question de l'inflammation actuellement très étudiée dans la maladie de Parkinson. Pour être complet, on peut évoquer encore les hypothèses dites abiotrophiques, selon lesquelles la dégénérescence neuronale pourrait correspondre à une exagération de la mort cellulaire physiologique... Il est alors intéressant de remarquer que si l'origine des processus neurodégénératifs paraît relever d'un nombre considérable de causes possibles, notamment d'ordre génétique ou faisant intervenir des signaux externes et internes, le mécanisme de la dégénérescence, quant à lui, pourrait s'exercer via des mécanismes cellulaires et moléculaires, véritables effecteurs de la mort neuronale, en nombre vraisemblablement beaucoup plus limité.

**Quels sont les mécanismes contribuant à l'établissement de la maladie de Parkinson ?** - Si l'on excepte les quelques très rares cas de mutations géniques causales de la maladie de Parkinson, l'un des stigmates les plus constants de la dégénérescence des neurones dopaminergiques est la présence d'agrégats d'une protéine particulière dont la fonction n'est pas

claire, l'alpha-synucléine au sein des corps de Lewy. Mais ceci n'est guère explicatif à ce stade des mécanismes de la maladie, sauf à comprendre d'une part les processus cellulaires et moléculaires conduisant à ces agrégats et, d'autre part, à déduire les conséquences de leur production sur la survie des neurones dopaminergiques. **De ce point de vue, notre connaissance de ces processus, pourtant forte de nombreuses années de recherche par les meilleures équipes internationales, ne permet pas d'avancer aujourd'hui des explications satisfaisantes et amène à explorer d'autres pistes de recherche.**

Dans ce cadre, même s'il est étonnant de constater qu'à ce stade des connaissances on ne sait toujours pas évaluer l'importance de l'apoptose, c'est-à-dire d'une forme de mort neuronale active, dite "programmée génétiquement", dans la maladie de Parkinson, il n'en reste pas moins que ce processus de mort cellulaire, majoritairement actif dans des processus développementaux, doit intervenir. Cette hypothèse fait intervenir des cascades de réactions géniques qui commencent à être bien identifiées. L'apoptose représenterait ainsi une sorte de "voie finale commune" dans le processus neurodégénératif et porterait dès lors à nouveau une forte valeur heuristique, l'apoptose étant un processus susceptible de régulations à la fois géniques et faisant intervenir des facteurs environnementaux. De ce point de vue, l'idée de facteurs inducteurs de l'apoptose s'opposant à des facteurs inhibiteurs (problématique des tumeurs) ouvre la voie à une réflexion prospective sur la mort neuronale dans la maladie de Parkinson et suggère la possibilité d'une activation de mécanismes à même de contribuer à une neuroprotection active s'opposant à la dégénérescence et, partant, qui ralentit, voire stoppe, l'évolution de la maladie.

Comme évoqué plus haut, la formation de radicaux libres est considérée comme l'une des principales causes de mort neuronale, en rapport plus généralement avec la "théorie du stress oxydant". De nombreux résultats soutiennent cette proposition. L'implication d'une réduction de l'oxygène moléculaire à l'origine de la

production de dérivés superoxydes est ainsi avérée dans de nombreux modèles expérimentaux. La concentration tissulaire de fer sous forme  $Fe^{2+}$ , par condensation avec le peroxyde d'oxygène, contribue également à la formation de radicaux hydroxyles (réaction de Fenton) ; ce type de réaction étant avancé dans le cadre de l'établissement de la maladie de Parkinson, en rapport avec la dégénérescence des neurones dopaminergiques et l'état pro-oxydatif de la substance noire. Dans ce cadre, l'action des radicaux libres et du stress oxydant est à rapprocher d'une hyperactivité de cellules dites microgliales formant l'environnement de ces neurones, qui la favoriserait. Ceci conduit à un état inflammatoire, suscitant l'intérêt de nombreuses équipes. L'identification récente d'une infiltration de lymphocytes, dans la substance noire de patients parkinsoniens renforce cette hypothèse et justifie les stratégies visant à protéger les neurones par l'administration de médicaments anti-inflammatoires. Plus directement, le stress oxydant peut aussi être rapproché d'une altération du fonctionnement mitochondrial, résultant en une réduction possible d'activité de la chaîne respiratoire. Cette atteinte mitochondriale pourrait présenter un caractère causal de certains processus neurodégénératifs. À titre d'illustration, trois des protéines décrites récemment comme mutées dans la maladie de Parkinson (Parkine, DJ-1, PINK1) ont une localisation mitochondriale, en faveur d'un rôle protecteur putatif contre la maladie.

Au cours des dernières années l'étape de dégradation physiologique des protéines, par une machinerie cellulaire spécifique nommée protéasome, est devenue aussi source d'intérêt majeure pour rendre compte de certains processus neurodégénératifs. De fait, ce que l'on désigne par l'ubiquitylation des protéines constitue un signal de leur dégradation par le protéasome. Ce processus dépend lui aussi de l'énergie cellulaire et requiert l'action séquentielle d'enzymes contribuant à l'addition de molécules d'ubiquitine sur des protéines substrat spécifiques. Cette cascade d'événements est sensible au stress oxydant et, dans le cas des neurones dopaminergiques et de la maladie de Parkinson, l'une des



enzymes de ce cycle, l'ubiquitine ligase 3, est identifiée à la parkine, protéine dont la mutation (PARK2) à transmission autosomiale récessive est associée à des formes juvéniles de la maladie. De même, la mutation PARK8, de caractère autosomial dominant, se traduit par une altération d'une autre protéine dénommée dardarine, ce qui affecterait la dégradation des protéines par le protéasome et favoriserait les dépôts d'alpha-synucléine.

**Tous ces processus ne sont pas indépendants. L'ensemble des hypothèses peut en effet être rassemblé dans une forme de théorie unificatrice, qui lie à la fois les déficits énergétiques mitochondriaux, le stress oxydant et les atteintes du protéasome et jusqu'à la voie de l'ubiquitine.** Ces processus sont indissociables et toute atteinte de l'une ou l'autre de ces étapes du métabolisme cellulaire va se répercuter sur les suivantes, pour se terminer par un processus apoptotique fatal pour la cellule. **Ici se trouve l'un des intérêts majeurs des études génétiques, en ce qu'elles permettent d'identifier des acteurs de la mort neuronale liés au processus pathologique et ainsi d'en mieux comprendre les mécanismes. Mais beaucoup reste à faire en ce domaine !**

**Le paradoxe de la neuroprotection** – Dans le contexte des maladies neurodégénératives en général, l'hypothèse est avancée de la mise en œuvre d'un traitement étiopathogénique, visant à interférer avec le processus évolutif de la maladie, avec l'ambition de le ralentir, voire de le stopper. Actuellement de tels traitements n'existent pas et l'ensemble des essais thérapeutiques impliquant dans ce domaine plusieurs centaines de molécules se traduisent par des échecs. Les causes de ces échecs sont multiples mais il existe objectivement un paradoxe, qu'il faut souligner, tenant au fait qu'au niveau pré-clinique des résultats extrêmement encourageants sont obtenus. Ceci tient vraisemblablement d'abord au caractère très imparfait des modèles animaux, qui ne reflètent que très partiellement la pathologie humaine. Il tient peut-être aussi au fait que les essais thérapeutiques actuels ont une méthodologie mal adaptée à la problématique de l'abord

d'une action au long cours sur l'évolution de la maladie.

**La caractérisation** – fût-elle partielle et imparfaite – **des mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson a conduit à proposer des stratégies à même de réduire la neurodégénérescence dans une démarche de « neuroprotection », sous-tendant le développement d'agents neuroprotecteurs.** Dans ce contexte, la démarche de neuroprotection vise à ralentir le décours de la mort neuronale en modulant les mécanismes en cause dans ces processus et, partant, l'évolution des signes cliniques de la maladie. Le concept de "disease modifier", basé sur l'amélioration des signes cliniques, a été ainsi introduit à partir de cette approche mécanistique en incluant, sans s'y réduire, celui de neuroprotection, plutôt axé sur l'effet cellulaire. En se basant sur les processus identifiés comme susceptibles de participer à l'une ou l'autre forme de mort neuronale évoquée ci-dessus, la démarche de neuroprotection putative la plus popularisée est celle visant à s'opposer aux effets délétères du stress oxydant par administration de substances antioxydantes. Dans ce registre, de très nombreux agents ont été proposés, sans réel succès scientifiquement avéré. D'autres stratégies proposent des supplémentations en œstrogènes, l'administration de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'agents anticalciques, d'inhibiteurs de l'apoptose ou basés sur la stimulation des processus énergétiques cellulaires. Enfin, des stratégies visant à stimuler la production de facteurs neurotrophiques, éventuellement par thérapie cellulaire ou thérapie génique, ont également été envisagées. Quelle que soit la stratégie envisagée, les résultats sont pour le moment décevants. **Est-ce à dire que les démarches entreprises sont vouées à l'échec et doivent être abandonnées ? Certainement pas. Mais peut-être faut-il aborder la question de la neuroprotection de façon moins mécanistique ou, alternativement, se donner les moyens d'une mesure des effets de ces traitements au long cours plus appropriée.**

## Conclusions

**La recherche sur la maladie de Parkinson, on le voit, est forte d'avancées considérables qui, dans la période récente, à l'échelle d'une ou deux décennies, ont amélioré objectivement la prise en charge thérapeutique des patients.** Notre pays a pris une place majeure dans ce combat contre la maladie de Parkinson, en particulier du fait de l'existence d'une communauté de chercheurs cliniciens et fondamentalistes importante, travaillant historiquement en étroite synergie. Ces progrès sont indéniablement liés aux travaux fondamentaux en particulier sur les mécanismes neuronaux à l'origine des mouvements anormaux dans une approche physiopathologique d'intérêt majeur, rendue possible par la connaissance approfondie des mécanismes physiologiques de l'organisation anatomique et fonctionnelle des structures cérébrales en question. Des travaux de ce type ont contribué à la découverte des stimulations profondes, à titre d'illustration. Les compétences les plus reconnues internationalement en biologie cellulaire et moléculaire et en génétique, alliées à une neuropharmacologie forte, ont permis par ailleurs d'agir de concert avec les chercheurs cliniciens. De même, les progrès et le développement de l'imagerie cérébrale fonctionnelle font de notre communauté l'une des plus performantes dans ce domaine.

**Fort de ces fondements, qui laissent entrevoir de réelles perspectives de mise en œuvre de thérapies innovantes, la dynamique de la recherche sur la maladie de Parkinson nécessite un soutien particulier.** Au plan clinique, les meilleurs chercheurs doivent pouvoir dégager plus de temps pour leur recherche axée sur l'amélioration du diagnostic précoce de la maladie, les nouveaux essais thérapeutiques médicamenteux et de stimulation associés à l'abord plus approfondi des aspects non moteurs de la maladie de Parkinson et jusqu'aux études bénéficiant d'une imagerie cérébrale fonctionnelle performante. En relation avec les biologistes, la génétique de la maladie de Parkinson doit poursuivre ses investigations, en renforçant ses coopérations internationales. L'abord de

la physiopathologie doit également constituer un axe fort de développement de la recherche et jusqu'à la mise en œuvre des essais cliniques de thérapie cellulaire et de thérapie génique. Approfondir les connaissances dans le domaine de la physiopathologie doit aussi se traduire par la poursuite des travaux visant à l'optimisation des méthodes de stimulation cérébrale profonde et par la prise en charge plus sélective des aspects non moteurs de la maladie.

**Enfin, la synergie avec l'industrie pharmaceutique devrait être accrue, afin de réfléchir à de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur des concepts novateurs** par rapport au cadre dans lequel nous réfléchissons aujourd'hui. Dans ce contexte et dans une perspective qui vise de plus soit au remplacement de cellules dopaminergiques, soit au développement d'approches de neuroprotection, y compris par thérapie génique, les travaux des biologistes doivent viser à produire et à utiliser de meilleurs modèles expérimentaux de la maladie de Parkinson afin de mieux connaître les causes possibles et les mécanismes de la mort neuronale, à la lumière notamment des données de la génétique et de l'épidémiologie, qui reste à renforcer. À cet égard, une meilleure utilisation des ressources liées aux banques de tissus humains et de données génétiques paraît essentielle à promouvoir. Au plan organisationnel enfin, **la mise en place d'une véritable politique de recherche sur la maladie basée par exemple sur la mise en œuvre d'un Gis, Groupement d'intérêt scientifique sur la maladie de Parkinson réunissant en réseau l'ensemble des équipes de notre pays concernées et associant les malades pourrait permettre de rationaliser les approches, partager mieux les informations, et donner une véritable visibilité au dispositif de recherche ainsi optimisé.**

