

Parkinson (maladie de)

La deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la destruction d'une population spécifique de neurones, les neurones à dopamine de la substance noire du cerveau. Les traitements actuels permettent de contrôler les symptômes moteurs associés à la maladie, mais ils sont sans effet sur les autres symptômes et sur la progression de la dégénérescence. Les chercheurs développent des stratégies neuroprotectrices visant à enrayer cette progression. Ils cherchent aussi comment repérer les patients à risque, pour leur administrer au plus tôt ce type de traitement.



Comprendre la maladie de Parkinson

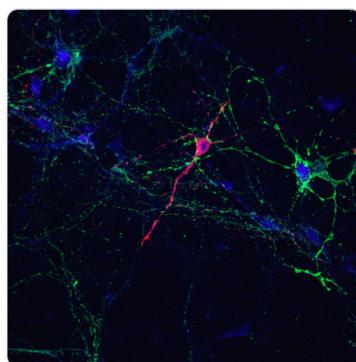
La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer. Elle constitue en outre une cause majeure de handicap chez le sujet âgé.

Rarissime avant 45 ans, la maladie de Parkinson touche des sujets plus âgés, avec un pic autour de 70 ans : 1 % des plus de 65 ans sont concernés. Au total, entre 100 000 et 120 000 personnes sont touchées en France, et environ 8 000 nouveaux cas se déclarent chaque année. Et compte tenu du vieillissement de la population, l'incidence de la maladie progresse.



Dégénérescence des neurones à dopamine

La maladie de Parkinson se manifeste spécifiquement par la **dégénérescence progressive des neurones à dopamine dans la substance noire du cerveau**. La disparition de ces cellules s'accompagne de **perturbations des réseaux de neurones qui leurs sont associés** dans différentes zones du cerveau : au niveau du **striatum**, du **thalamus**, du **noyau sous thalamique**...



Les neurones dopaminergiques sont impliqués dans le contrôle des mouvements. Quand certains sont détruits, on voit apparaître les

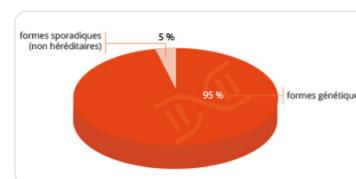
La dégénérescence des neurones à dopamine est en outre associée à la présence de **corps de Lewy**, dans la substance noire et dans d'autres zones du cerveau. Ils correspondent à des amas pathogènes formés par une protéine : **l'α-synucléine**. Naturellement présente chez les sujets sains, cette protéine est retrouvée au sein des amas pathogènes sous une forme "malade", présentant un problème de conformation qui favoriserait son agrégation anormale. Il a

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.

Une triade de symptômes moteurs

Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose sur l'existence de **trois principaux symptômes** moteurs. Ils ne sont pas forcément tous présents en même temps et peuvent être d'intensité variable. Ils restent longtemps asymétriques, ne touchant qu'un côté du corps. Il s'agit de :

- L'**akinésie**, une lenteur dans la mise en œuvre et la coordination des mouvements. Elle interfère avec toutes les activités de la vie courante, y compris la marche.
- L'**hypertonie**, une rigidité excessive des muscles. Elle peut toucher tous les muscles du corps, y compris le rachis. Elle provoque notamment une posture penchée vers l'avant.
- Les **tremblements**, survenant au repos, affectant surtout les mains et les bras. Ils peuvent être intermittents et ne sont pas systématiques, épargnant environ 30% des patients.



Des symptômes non moteurs

La maladie de Parkinson se manifeste également par des symptômes non moteurs, résultant probablement des répercussions de la maladie sur des structures cérébrales non dopaminergiques :

- problèmes de sommeil
- perte d'odorat (anosmie)
- troubles cognitifs
- troubles de l'équilibre
- douleurs
- constipation
- mictions urgentes
- dépression...

Il est possible que certains de ces symptômes apparaissent avant les symptômes moteurs et soient annonciateurs de ces derniers. C'est notamment le cas des **troubles du comportement en sommeil paradoxal** (mouvements brusques voire violents accompagnant les rêves) : des études suggèrent que les personnes touchées par ces troubles présentent un risque accru de développer la maladie de Parkinson.

Plusieurs stades d'évolution

Il existe plusieurs stades de la maladie de Parkinson, reflétant l'évolution de sa sévérité :

- Stade I : **premiers signes unilatéraux**, ne gênant pas la vie quotidienne.
- Stade II : signes encore unilatéraux, mais entraînant une **gêne**.
- Stade III : **signes bilatéraux**, posture modifiée, pas de handicap grave, autonomie complète.
- Stade IV : handicap plus sévère, marche encore possible, **autonomie limitée**.
- Stade V : marche impossible (fauteuil roulant, alitement), **perte d'autonomie**.

Traiter les symptômes moteurs

La prise en charge de la maladie de Parkinson consiste à **compenser le déficit en dopamine** par :

- un apport exogène en **précurseurs de la dopamine (L-dopa)**, ou grâce à des molécules qui miment son effet au niveau des neurones (**agonistes de la dopamine**).
- **en inhibant les enzymes qui dégradent la dopamine** du cerveau (inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B, inhibiteurs de la C-O-méthyltransférase qui potentialisent les effets de la L-dopa).

L'efficacité de ces traitements sur les symptômes moteurs est bonne, tout au long de la maladie. Néanmoins, ces médicaments n'empêchent pas la progression de la dégénérescence neuronale : pour préserver l'efficacité du traitement, **les doses doivent donc être adaptées au cours de l'évolution de la maladie.**

Par ailleurs, ces traitements ne sont **pas efficaces sur les symptômes non moteurs** qui résultent souvent de perturbations autres que dopaminergiques. La recherche de nouveaux traitements ciblant les symptômes qui ne sont pas sensibles aux médicaments dopaminergiques est donc un défi pour les années futures

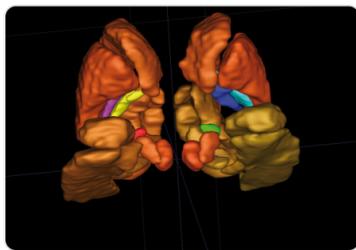
Des complications motrices après 5 à 10 ans de traitement

Généralement après cinq à dix ans de traitement, **des complications contre lesquelles il est difficile de lutter** surviennent. Les patients connaissent des "**phases on-off**" au cours desquelles l'efficacité du traitement dopaminergique varie selon les moments de la journée : des périodes de mobilité sont entrecoupées de phases d'**akinésie** (blocage des mouvements, avec des difficultés à la marche et des risques de chute).

Ces patients doivent également faire face à des **dyskinésies**, c'est à dire à des mouvements anormaux et involontaires. Ces effets indésirables, en rapport avec l'administration intermittente de L-dopa et des pics de concentration dans le cerveau, peuvent être très invalidants.

La stimulation cérébrale profonde

C'est précisément à ce stade de la maladie, chez des patients concernés par des fluctuations motrices et des dyskinésies, que la stimulation cérébrale profonde a fait les preuves de son effet bénéfique. La technique consiste à **implanter des électrodes dans le noyau subthalamique**, afin d'émettre des impulsions électriques grâce à un boîtier implanté sous la peau. Cette approche thérapeutique concerne entre 400 et 500 personnes par an en France. Compte tenu de son caractère invasif, elle est **réservée aux patients présentant un handicap important lié aux fluctuations motrices ou aux dyskinésies**, et capables de supporter l'intervention (moins de 70 ans).



Structures cérébrales profondes en 3D des hémisphères droit et gauche du cerveau : en vert et en rouge, les deux noyaux sous-thalamiques (Unité Inserm 746 Visage : Vision, action et gestion de l'information en santé, Rennes)

L'**administration d'apomorphine par une pompe sous-cutanée** ou de **L-dopa en continue par sonde gastrique** sont des alternatives intéressantes permettant une stimulation continue par la dopamine. Elles peuvent notamment être proposées aux patients qui ne peuvent bénéficier de la stimulation cérébrale profonde.

Des mesures non médicamenteuses à ne pas négliger

- La **kinésithérapie** entretient les muscles et les articulations. Elle améliore la marche et l'équilibre.
- La **rééducation orthophonique** est parfois nécessaire pour prévenir ou corriger les troubles de la déglutition, les difficultés à parler ou encore la gêne à l'écriture.