



Dossier

# Parkinson : ce protocole naturel freine la maladie

*Alors qu'aucun traitement officiel n'existe à ce jour, des scientifiques explorent de nouvelles pistes thérapeutiques qui agissent à la fois sur le microbiote et sur le cerveau. Et les premiers résultats montrent qu'il est possible d'éviter... et même de freiner la maladie grâce à des traitements naturels innovants.*



**Dr Antonello D'Oro** Médecin spécialiste en rhumatologie, formé en médecine nutritionnelle et fonctionnelle, il exerce cette spécialité depuis 15 ans à Genève. Le Dr D'Oro tient également un blog d'information sur la nutrition depuis de nombreuses années ([www.lanutrition-sante.ch](http://www.lanutrition-sante.ch)).

**A**vec la maladie d'Alzheimer, Parkinson est devenu le cauchemar de beaucoup de seniors. 150 000 personnes sont touchées, rien qu'en France. C'est en moyenne vers 60 ans que la maladie se déclare. Les symptômes commencent après que 60 à 80 % des cellules produisant la dopamine ont été détruites dans une région du cerveau qui s'appelle la *substantia nigra* (ou substance noire).

De plus, les personnes souffrant de Parkinson ont dans le cerveau des dépôts anormaux de la protéine alpha-synucléine.

On retrouve également une dysfonction au niveau des mitochondries liée à du stress oxydatif et une neuro-inflammation.

## La maladie des petits pas

La dopamine est un neurotransmetteur qui a de nombreuses fonctions, mais, dans la *substantia nigra*, elle gère surtout le mouvement. C'est pourquoi la maladie de Parkinson se manifeste par des atteintes liées aux mouvements telles que des tremblements, une rigidité musculaire, des difficultés à la marche (petits pas, perte du ballant des bras, etc.).

Les personnes souffrant de Parkinson ont souvent une réduction de l'expression faciale, peuvent parler lentement, ont une posture rigide ainsi que des problèmes de coordination pouvant par exemple entraîner des chutes. Certains vont développer

des atteintes cognitives, du comportement ou de l'humeur, pouvant aller jusqu'à la démence. Il n'existe pas de traitement qui guérisse la maladie de Parkinson.

L'approche classique comprend l'administration de certains médicaments qui vont augmenter ou mimer la dopamine. D'autres procédures plus complexes, comme un stimulateur envoyant des impulsions électriques dans la région du cerveau concernée, vont améliorer les symptômes.

## De nouvelles pistes pour expliquer Parkinson : insulino-résistance et diabète

De nouveaux constats scientifiques ont récemment été mis au jour pour expliquer la maladie de Parkinson, notamment une relation entre celle-ci et les troubles métaboliques.

L'augmentation de l'obésité dans notre société semble contribuer à l'augmentation des maladies neurodégénératives telles que la

maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. L'obésité peut promouvoir ces maladies par différents mécanismes reconnus pour leurs effets néfastes sur le cerveau, à savoir l'insulinorésistance et l'augmentation des cytokines inflammatoires<sup>1</sup>.

Des études confirment ainsi le rôle de l'insulinorésistance dans la maladie de Parkinson, ainsi qu'un lien avec le diabète de type 2. En effet, plus de 50 à 80 % des gens souffrant de Parkinson montrent une intolérance au glucose lorsqu'on les teste, et comme dans la maladie d'Alzheimer, on retrouve une réduction de l'entrée du glucose dans les parties atteintes du cerveau<sup>2</sup>. Une publication récente montre clairement un lien entre l'évolution des troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson et les problèmes de régulation de la glycémie (diabète, insulinorésistance)<sup>3</sup>.



50 à 80 % des gens souffrant de Parkinson présentent une intolérance glucidique

Récemment, des chercheurs ont estimé qu'agir sur l'insulinorésistance serait une nouvelle possibilité pour prendre en charge la maladie de Parkinson<sup>4</sup>. En effet, on sait que l'insuline joue un rôle en régulant indirectement l'activité dopaminergique et, a contrario dans le diabète, la mauvaise régulation de l'insuline peut contribuer à des dysfonctionnements de la sécrétion de dopamine par la *substantia nigra*.

De plus, autant le diabète que la maladie de Parkinson partagent des mécanismes pathophysiologiques communs tels que le stress oxydatif, l'inflammation et les dysfonctions des mitochondries. Dès lors, il n'a pas été surprenant d'apprendre récemment que des traitements antidiabétiques comme la metformine peuvent protéger du risque de maladie de Parkinson.

Une des explications serait que la metformine protégerait les mitochondries du cerveau en induisant des facteurs neuroprotecteurs<sup>5</sup> et en inhibant la formation de la protéine alpha-synucleine<sup>6</sup>.

Une autre révélation plus intrigante montre que la metformine modifie le microbiote intestinal en faveur de la bactérie *Akkermansiamuciniphila*. Cette bactérie a la capacité de réduire l'inflammation du tissu adipeux, d'aider à la perte de poids et de réduire l'insulinorésistance<sup>7</sup>.

À la place de la metformine, la prise de berbérine paraît être une alternative plus naturelle. Cette plante a également un effet neuroprotecteur, agit sur l'insulinorésistance et améliore l'état du microbiote. Des études récentes montrent son intérêt dans la prise en charge du Parkinson<sup>8-9</sup>. Le microbiote intestinal et les facteurs environnementaux sont également déterminants dans la pathogenèse de la maladie de Parkinson.

### Le rôle déterminant du microbiote intestinal

Des études récentes semblent montrer que l'origine de la maladie de Parkinson ne serait pas le cerveau mais l'intestin. En effet, les atteintes gastro-intestinales sont souvent précoces et apparaissent fréquemment avant les troubles neurologiques moteurs. Ainsi la constipation peut apparaître des années avant l'apparition des troubles neurologiques. Des études ont montré également

que les patients souffrant de maladie de Parkinson présentaient plus fréquemment une dysbiose intestinale<sup>10</sup> ou un SIBO (pullulation bactérienne de l'intestin grêle)<sup>11-12</sup>.



*Prevotella*, essentielles au processus digestif

L'importance de ces troubles digestifs est également corrélée avec la gravité des atteintes gastro-intestinales et motrices. De plus, une publication récente, sur un suivi de 2 ans, a montré que la progression de la maladie de Parkinson est la plus forte chez les malades dont la flore intestinale est la plus appauvrie ou qui s'appauvrit le plus vite dans le temps<sup>13</sup>.

Une autre étude analysant le microbiote chez 72 personnes souffrant de Parkinson a montré une augmentation de bactéries pathogènes et une réduction de bactéries amies telles que les *Prevotella*. Ces dernières favorisent l'absorption de vitamines B, essentielles pour la santé de notre intestin et de notre cerveau. Mais, surtout, ces bactéries aident à digérer les fibres prébiotiques et à produire des acides gras volatils (SCFA) comme le butyrate, indispensable à la santé de la muqueuse intestinale<sup>14</sup>.

Une publication récente similaire retrouve également dans le Parkinson une réduction des bactéries digérant les fibres par rapport à un groupe contrôle sain. Cette étude montre

également qu'il existe une nette corrélation entre la sévérité de la maladie de Parkinson et la diminution de ces bactéries amies, diminution souvent accompagnée d'un excès de bactéries pathogènes<sup>15</sup>.

## Des signes précurseurs jusqu'à 15 ans avant les premiers symptômes neurologiques !

D'autre part, un élément qui caractérise la maladie de Parkinson est l'augmentation de la synthèse de la protéine alpha-synucléine. Cette protéine s'accumule de façon caractéristique dans une région spécifique du cerveau du parkinsonien. Le plus intrigant est que cette protéine s'accumule en premier lieu dans l'intestin. L'atteinte intestinale serait plus précoce et indique qu'elle apparaîtrait avant l'atteinte neurodégénérative du cerveau. Ainsi, une publication dans la prestigieuse revue « *Cell* » a montré que le microbiote intestinal est déterminant dans l'expression de cette protéine pathologique. En effet, chez des souris manipulées génétiquement pour exprimer en excès la protéine alpha-synucléine, la production de cette protéine dépendait de l'état du microbiote<sup>16</sup>.

On le voit bien, la maladie de Parkinson est souvent associée à une inflammation chronique de la muqueuse intestinale ainsi qu'à une dysbiose intestinale avec augmentation de la perméabilité et des niveaux élevés de la protéine alpha-synucléine, tout cela pouvant apparaître plus de 10 à 15 ans avant les premiers symptômes neurologiques. Sur la base de ces constats, certains auteurs ont suggéré un algorithme pouvant expliquer la survenue chronologique des épisodes, dont l'atteinte neurodégénérative du cerveau, laquelle serait le résultat final d'une cascade d'événements partant de l'intestin<sup>17-18</sup>.

## La chaîne de contamination du microbiote

- a. Le facteur déclenchant initial pourrait être un polluant de l'environnement ou des pesticides qui déclencheraient une réponse immunitaire dans l'intestin.
- b. La réponse immunitaire excessive dépend de l'état du microbiote favorisant une perméabilité intestinale ainsi qu'une augmentation de l'expression et de l'agrégation de l'alpha-synucléine.
- c. La perméabilité intestinale et l'inflammation chronique

de l'intestin vont à leur tour favoriser une inflammation systémique fragilisant la barrière neuroméningée. D'autre part, l'expression excessive de la protéine alpha synucléine va être transmise, via le nerf vague, de l'intestin au cerveau.

- d. La neuro-inflammation et l'augmentation de la formation de l'alpha-synucléine dans le cerveau vont entraîner des atteintes neurodégénératives caractérisant la maladie de Parkinson.

## Pesticides et métaux lourds : le poids des polluants environnementaux

En plus du rôle déterminant du microbiote, il est retenu que la maladie de Parkinson est causée par des interactions complexes entre des prédispositions génétiques et des facteurs environnementaux.



*En 2013, la maladie de Parkinson a été reconnue officiellement comme pathologie professionnelle pour les agriculteurs*

Ces dernières années, un certain nombre d'études épidémiologiques et cliniques ont montré du doigt certains facteurs à risque comprenant l'exposition à des pesticides ou fongicides tels que le paraquat et le roténone, ainsi qu'à l'exposition à des métaux lourds tels que le manganèse, le plomb, le mercure, l'arsenic, le cadmium ou encore, et plus récemment, le bisphénol A<sup>19</sup>.

Ainsi, une étude du centre de toxicologie de Louvain a analysé toutes les études entre 1985 et 2011 concernant l'exposition aux pesticides, particulièrement chez les fermiers qui les manipulent. Les conclusions de cette étude sont que ceux qui utilisent régulièrement les pesticides contractent plus fréquemment la maladie de Parkinson<sup>20</sup>.

Aujourd'hui, des millions de tonnes de pesticides sont déversées sur nos terres, contaminant nos sources d'eau, nos maisons, et nombre de ces pesticides ont montré des effets neurotoxiques. On retrouve également des résidus de ces pesticides sur nos aliments.

Dans une publication de la Cornell University's, le Dr David Pimmentel estime que 73 à 90 % des fruits et légumes conventionnels contiennent des résidus de pesticides dont plus de 5 % de ces pesticides dépassent les normes admises par la FDA<sup>21</sup>. L'accumulation de ces substances dans notre cerveau créerait des dysfonctions des mitochondries responsables d'un stress oxydatif et d'une neuro-inflammation favorisant l'émergence de la maladie de Parkinson<sup>22-25</sup>, ainsi que d'autres maladies neurodégénératives.



*La maladie de Parkinson affecte les neurones qui contrôlent les mouvements, provoquant tremblements et difficultés à se mouvoir*

Toutefois, beaucoup de ces substances pourraient également affecter notre microbiote et secondairement provoquer des atteintes neurodégénératives. Si l'on prend l'exemple du manganèse, son excès est considéré comme un polluant neurotoxique dont le lien avec la maladie de Parkinson est reconnu<sup>26</sup>. Cela est d'autant plus préoccupant que le manganèse est fortement utilisé dans notre société (soudures, batteries, fertilisants, fongicides, additifs au diesel, vernis... il est même rajouté dans l'alimentation du bétail).

Une étude récente montre que l'administration de manganèse chez des souris n'a pas seulement un effet toxique sur le cerveau mais modifierait également l'état du microbiote<sup>27</sup>.

## Peut-on ralentir ou stopper l'évolution de la maladie de Parkinson ?

Le traitement habituel dans la maladie de Parkinson est basé sur la compensation de la perte de la sécrétion de dopamine des noyaux gris centraux, le but principal étant de traiter les symptômes neurologiques moteurs par l'augmentation des taux de dopamine. Le traitement symptomatique le plus utilisé est la lévodopa, précurseur de la dopamine. Environ 85 % des patients souffrant de Parkinson sont sous

lévodopa et environ 25 % sont sous un antagoniste de la dopamine<sup>28</sup>. Toutefois ces traitements ne stoppent pas la progression de la maladie et ont de multiples défauts, sans compter les nombreuses personnes qui ne répondent pas à ces traitements.

L'utilisation prolongée de la lévodopa induit d'importants effets secondaires tels que des dyskinésies (mouvements involontaires, grimaces ou clignements de l'œil) et de grandes fluctuations des réponses motrices, avec le risque à la longue de développer une résistance thérapeutique à la lévodopa<sup>29</sup>. De plus, la lévodopa ralentit la vidange gastrique et peut accroître les problèmes digestifs qui sont eux-mêmes un risque d'aggraver la maladie de Parkinson. La lévodopa tend également à augmenter la glycémie et à favoriser l'insulinorésistance. Ainsi, paradoxalement, la lévodopa traite les symptômes mais peut potentiellement aggraver la maladie de Parkinson<sup>2</sup>.



*Manger sainement atténue les symptômes de la maladie de Parkinson*

Il existe des alternatives en phytothérapie telles que le *Mucuna pruriens* (je reviendrai plus loin sur son efficacité).

Vous avez compris : les éléments clés de la maladie de Parkinson sont liés au stress oxydatif et à la neuro-inflammation, tout cela en relation avec l'état de notre microbiote et l'influence des toxines de l'environnement. Il est possible d'agir sur ces mécanismes et ainsi influencer l'évolution de cette maladie.

## Le rôle protecteur de l'alimentation

### Le modèle méditerranéen

Une étude récente évaluant les habitudes alimentaires de plus de 1300 parkinsoniens a montré que les personnes qui avaient le score d'activité le moins sévère étaient celles à l'alimentation la plus riche en légumes et fruits frais, en bonnes graisses (huile d'olive, huile de coco, noix, graines) et en poissons<sup>30</sup>. Ces aliments sont largement compris dans la diète méditerranéenne, diète également associée avec une réduction de l'incidence de la maladie de Parkinson<sup>31</sup>. A contrario, la consommation de produits laitiers (fromages, crèmes glacées, yaourts, etc.) était associée à une augmentation de la progression du Parkinson. Ces constats avaient déjà été relevés dans d'autres études<sup>32</sup>.

De plus, la consommation de fruits ou de légumes en boîte était également un facteur prédictif de progression du Parkinson, peut-être en raison de contaminants chimiques tels que les bisphénol A fréquemment retrouvés dans la paroi interne des boîtes, ainsi que l'aluminium qui est connu pour sa neurotoxicité<sup>33</sup>.

Les aliments frits sont également associés à une progression de la maladie, vraisemblablement en raison de la peroxydation des lipides

augmentant le stress oxydatif et produisant des substances toxiques pour le corps (acroléine). La consommation de sodas, spécialement ceux qu'on dit « light », était également associée à une progression de la maladie de Parkinson. Ceci peut être expliqué par les apports excessifs de sucres. Les sodas light sont même pires. On sait que l'aspartame peut être métabolisé en phénylalanine et en acide aspartique. Ces substances peuvent interférer avec le transport de dopamine dans le cerveau, augmenter l'hyperexcitabilité neuronale et favoriser la dégénérescence des neurones<sup>34</sup>. La consommation de la viande de bœuf est également en relation avec la progression de la maladie. On peut suspecter comme raison la richesse en graisses saturées et l'apport de fer (effet pro-oxydant).

La diète méditerranéenne, riche en légumes et fruits frais, en produits non transformés, en bonnes graisses (huile d'olive, huile de coco, noix, graines) et en poisson (pauvre en mercure), est favorable pour réduire l'activité du Parkinson. En revanche, les aliments riches en sucres, les aliments frits, les produits laitiers, les

aliments en boîte, les sodas light et la viande bovine semblent accélérer la progression de la maladie.

### Régime cétogène et produits dérivés

Ces dernières années, on parle beaucoup du régime cétogène. Pour comprendre son intérêt, il faut savoir que notre cerveau ne pèse que 2 % de notre poids corporel, mais utilise plus de 20 % de nos besoins caloriques. En cas de jeûne ou de famine, lorsque l'apport de glucose est limité, le corps a la possibilité d'oxyder dans le foie des acides gras et de les convertir en corps cétoniques. Ces corps cétoniques sont rapidement captés par les cellules de notre cerveau comme source d'énergie. L'avantage par rapport au glucose, c'est que ces corps cétoniques n'ont pas besoin d'insuline pour entrer dans les cellules, ni de système complexe enzymatique pour produire de l'énergie (ATP).

De plus, les corps cétoniques semblent plus efficaces que le glucose pour produire l'énergie de nos mitochondries. Plusieurs études ont montré l'effet neuroprotecteur des corps cétoniques dans diverses

maladies neurodégénératives<sup>35</sup>. Dans la diète cétogène classique, 80 % des calories proviennent du gras et les autres 20 % sont une combinaison de protéines et de glucides. Le ratio gras, protéines et glucides, est strictement calculé pour chaque portion d'aliment afin de maintenir le taux de corps cétoniques élevé. Son efficacité a été démontrée depuis longtemps dans les cas d'épilepsies rebelles et plus récemment dans la maladie d'Alzheimer ou le cancer<sup>36</sup>.

En 2005, le Dr VanItallie a publié une étude montrant les effets positifs d'une diète cétogène chez cinq patients souffrant de Parkinson. Après un mois de diète, on pouvait observer une amélioration de 43 % des symptômes, concernant aussi bien le tremblement de repos, le manque d'énergie, les troubles de la marche et de l'équilibre<sup>37</sup>. Ce type de diète reste toutefois difficile pour de nombreuses personnes et semble pratiquement impossible au long cours. C'est pourquoi d'autres stratégies ont été étudiées afin d'augmenter le niveau de corps cétoniques, à savoir les acides gras à chaînes moyennes.

L'huile de coco vierge est la source naturelle la plus riche en acides gras à chaînes moyennes, contenant environ 60 % d'acides gras pouvant produire des corps cétoniques. De plus, l'huile de coco contient de l'acide laurique qui est connu pour ses vertus antimicrobiennes avec un effet bénéfique au niveau de l'intestin. Cette huile reste stable à la cuisson, ce qui la rend facile à incorporer à diverses recettes. Plus on consomme d'huile de coco, plus on produit des corps cétoniques, la limite étant la tolérance digestive à sa consommation. La consommation d'huile de coco doit être accompagnée par une réduction des glucides pour éviter l'excès calorique et surtout des taux élevés d'insuline qui réduisent la formation de corps cétoniques.

### Des huiles innovantes qui augmentent les corps cétogènes

On trouve également sur le marché de l'huile MCT (*medium-chain triglyceride oil*) extraite de l'huile de coco, et dont la teneur en MCT est plus importante puisqu'on a enlevé les graisses saturées. Ce gras ne requiert pas les sels biliaires pour être digéré. Dès lors, il est mieux toléré que l'huile de coco en cas de problème hépatobiliaire. Le MCT n'est pas stocké comme gras mais converti en partie en corps cétoniques, le reste étant utilisé en énergie par le muscle, le cerveau ou le cœur. Plus récemment, des produits à base



de corps cétoniques (esters de cétones, sels minéraux de cétones) ont été mis sur le marché. Ces produits ont la capacité d'augmenter le niveau des corps cétoniques de façon plus importante (proche des niveaux d'un jeûne ou d'une diète cétogène) et seraient donc plus efficaces. Toutefois ils restent encore très chers.

## Les bonnes stratégies pour améliorer votre microbiote

Nous savons qu'aucun traitement médicamenteux actuel ne permet de freiner la progression de la maladie de Parkinson. D'autre part nous connaissons désormais le rôle déterminant du microbiote dans l'apparition et la progression de cette maladie. Dès lors, il devient évident qu'une prise en charge du microbiote est importante dans la maladie de Parkinson. La première constatation est la fréquence augmentée du SIBO (voir *Santé Corps Esprit* N°18, décembre 2017) dans la maladie de Parkinson (environ 30 %) et sa relation avec les troubles digestifs, mais également avec l'aggravation des troubles moteurs<sup>7</sup>. L'éradication du SIBO par une diète spécifique et des plantes antimicrobiennes est conseillée chez les parkinsoniens et permet d'améliorer l'état digestif et moteur<sup>38</sup>. Il faut tenir compte d'une récurrence fréquente du SIBO nécessitant l'emploi de prokinétiques<sup>39</sup>.

### Les probiotiques

L'utilisation de probiotiques semble intéressante. En effet, diverses études ont prouvé l'effet bénéfique des probiotiques sur l'amélioration de l'intégrité de la barrière intestinale, sur l'amélioration de l'immunité locale et le contrôle des bactéries pathogènes. De plus, certains probiotiques ont montré la capacité de stimuler la motricité intestinale (effet prokinétique)<sup>40</sup>. Toutefois, les études évaluant l'effet des probiotiques dans la prise en charge du Parkinson sont rares. Notez qu'une étude randomisée de 2016 montre que la consommation de lait fermenté contenant diverses souches de probiotiques améliore la constipation chez les personnes souffrant de Parkinson<sup>41</sup>. Malgré la faiblesse des études, les probio-

tiques peuvent être une stratégie positive dans le Parkinson en raison de leur capacité d'améliorer l'état du microbiote, de stimuler la fonction gastro-intestinale, de réduire le *leakygut* (perméabilité intestinale) et par conséquent le passage d'endotoxines bactériennes favorisant la neuro-inflammation. De plus, les probiotiques pourraient améliorer l'absorption de la lévodopa et réduire les troubles de l'humeur, tels que l'anxiété et la dépression, qui sont fréquents dans le Parkinson.



*La marche à petits pas s'accompagne souvent d'une difficulté à lever les pieds*

### Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des fibres solubles non digérées (FOS, GOS) qui stimulent la croissance ou l'activité de bactéries amies. En atteignant le côlon, les prébiotiques sont métabolisés – entre autres par les bifidobactéries – en acides gras volatils tels que le butyrate. Ces acides gras volatils sont essentiels pour l'intégrité de la paroi intestinale et la régulation immunitaire de la muqueuse intestinale. Les prébiotiques ont montré également des effets positifs sur l'immunité et sur la motricité intestinale. De plus, ils ont la capacité d'augmenter le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*)<sup>42</sup>, important pour la neuroprotection et la plasticité cérébrale. Étonnamment, malgré les

preuves scientifiques de l'effet des prébiotiques sur les troubles intestinaux, l'immunité et la protection du cerveau, ils restent peu étudiés dans la maladie de Parkinson<sup>41</sup>. Cela est d'autant plus étonnant que des études ont clairement montré dans le Parkinson une diminution de la production d'acides gras volatils<sup>43</sup>, et qu'une publication récente a mis en évidence un effet protecteur de l'administration de butyrate (acide gras volatil) dans la maladie de Parkinson<sup>44</sup>.

## Les compléments alimentaires neuroprotecteurs

### La DHA

Les acides gras oméga-3, et particulièrement la DHA, ont beaucoup été étudiés pour leur rôle neuroprotecteur. La DHA a un effet antioxydant et anti-inflammatoire en agissant sur le contrôle de l'acide arachidonique et ses métabolites. Au niveau cérébral, il augmente la synthèse du BDNF et favorise la neurogenèse<sup>45-46</sup>.



*La DHA ralentit la perte de neurones producteurs de dopamine*

Concernant le Parkinson, des études récentes ont montré que la DHA aurait la capacité de restaurer partiellement (sur des modèles animaux) le système dopaminergique abîmé<sup>47</sup> et également de réduire le stress oxydatif et l'accumulation d'alpha-synucléine dans le cerveau<sup>48</sup>.

D'autre part, il faut savoir que les membranes de nos neurones ont besoin de phospholipides, précurseurs nécessaires pour la formation et la protection de nos neurones. L'acide gras DHA est un de ces précurseurs, mais également la choline et l'uridine (uridine monophosphate). Ainsi, des chercheurs ont étudié l'effet protecteur et préventif d'une diète enrichie en DHA et en uridine sur des souris qui ont reçu un pesticide (roténone) provoquant des lésions cérébrales et intestinales identiques à la maladie de Parkinson. Seules les souris bénéficiant de la diète n'ont pas souffert de lésions intestinales et cérébrales<sup>49</sup>.

Encore plus étonnant, la même équipe a utilisé en thérapie cette diète riche en précurseurs synaptiques (DHA, uridine, prébiotiques) sur des souris auxquelles on avait injecté dans le cerveau le pesticide provoquant la destruction des cellules dopaminergiques, avec troubles moteurs cliniques. Pour la première fois, une étude a pu démontrer qu'une diète spécifique a permis de restaurer partiellement l'activité dopaminergique de la substance nigro-striée<sup>50</sup>.

### La coenzyme Q10

Il devient scientifiquement évident que le stress oxydatif et la dysfonction des mitochondries contribuent fortement à la pathophysiologie de la maladie de Parkinson. La coenzyme Q10, un puissant protecteur de la mitochondrie, est réduite de façon importante dans les cellules du cerveau d'un parkinsonien<sup>51</sup>. L'administration de coenzyme Q10 dans la maladie de Parkinson a montré des effets variables et peu significatifs<sup>52</sup>. Une explication de ce manque d'efficacité pourrait venir du fait que, depuis peu seulement, on a pu démontrer que sa forme réduite (ubiquinol-10) a réellement un effet neuroprotecteur et non pas sa forme oxydée (ubiquinone-10)<sup>53</sup>. Une autre explication suggérée dans une étude récente de 2018 semble indiquer que

la coenzyme Q10 pourrait réduire la progression du Parkinson, principalement si elle est initiée de façon prophylactique, à savoir avant le début de la maladie<sup>54</sup>.



*La coenzyme Q10 pourrait réduire la progression de la maladie*

### Polyphénols et autres neuroprotecteurs

Les dommages causés par l'oxydation et la neuro-inflammation sont donc les cibles qu'on doit viser si l'on veut ralentir ou éviter les atteintes neurodégénératives. Diverses substances ont la capacité d'activer une protéine appelée Nrf2 à l'intérieur du noyau de la cellule. Cette protéine

lance la production d'antioxydants parmi les plus puissants de l'organisme tels que le glutathion, ainsi que des enzymes détoxifiantes. Les chercheurs ont compris le rôle potentiel thérapeutique de l'activation de la voie Nrf2 comme challenge essentiel pour la protection des maladies neurodégénératives<sup>55</sup>, particulièrement dans la maladie de Parkinson<sup>56</sup>.

Les phytonutriments capables d'activer cette voie comprennent divers polyphénols dont les plus étudiés sont la curcumine, le resvératrol, la quercétine, le sulforaphane, etc. Pour la curcumine, par exemple, de nombreuses études récentes ont confirmé l'effet neuroprotecteur sur des modèles de maladie de Parkinson<sup>57 58</sup>.

Idem pour le sulforaphane<sup>59</sup>, la quercétine<sup>60</sup> et l'extrait de thé vert<sup>61</sup>, etc. Cela nous indique l'importance de consommer régulièrement des légumes, des fruits frais et des épices. La prise de polyphénols tels que la curcumine, l'extrait de thé vert, la quercétine, etc. peut être envisagée même si la plupart des études ont été faites sur des modèles animaux. Il existe des compléments combinant ces diverses substances, ce qui est plus intéressant d'un point de vue financier.



*Les polyphénols de thé vert annuleraient l'action de deux neurotoxines impliquées dans le développement de la maladie*

## Mon protocole pour freiner l'évolution de la maladie de Parkinson

### A. Alimentation méditerranéenne

Favoriser une alimentation riche en légumes et fruits frais (pauvre en sucres), en produits non transformés, en bonnes graisses (huile d'olive, huile de coco, noix, graines) et en poissons (pauvres en mercure).



*Des fruits, des légumes et de bonnes graisses*

Éviter les aliments riches en sucres et farines raffinés, les aliments frits, les produits laitiers, les aliments en boîte, les sodas light et la viande bovine.

### B. Augmenter les apports en corps cétoniques

Une diète cétogène permet d'augmenter la production des corps cétoniques de façon significative. Toutefois, sa mise en pratique reste difficile, surtout au long cours. On peut proposer en alternative une diète pauvre en glucides avec adjonction d'huile de coco vierge ou d'huile MCT. Il faut commencer progressivement. Au début, 1 cuillerée à thé 2 à 3 fois par jour avec des aliments, puis augmenter de 1 cuillerée à thé tous les 3 jours, selon tolérance. On peut monter jusqu'à 1 à 2 cuillerées

à soupe 3 fois par jour pour l'huile de coco ou 4 cuillerées à thé (= 20 ml ou grammes) 3 fois par jour pour le MCT. Exemple d'huile MCT (Cetolike MCT oil de Therascience ou Bulletproof Brain Octane Oil).

### C. Prise en charge du microbiote

- **Traiter le SIBO** au cas où le test respiratoire au lactulose est positif. Il s'agit d'une cure d'environ un mois associant une diète FODMAPS pauvre en glucides avec des plantes antimicrobiennes.
- **Prendre des probiotiques.** Il est préférable de prendre une combinaison de plusieurs souches de bifidobactéries et de lactobacilles. Au cas où les probiotiques classiques sont mal tolérés, on peut essayer des probiotiques du sol, quelquefois mieux tolérés et plus efficaces (exemple : Prescriptassist).



*Topinambours, riches en prébiotiques*

- **Consommer des prébiotiques.** Dans l'alimentation, choisir quotidiennement des aliments riches en prébiotiques (patates douces, poireaux, topinambours, pois chiches, etc.). Il faut augmenter la quantité selon la tolérance digestive. La fibre d'acacias est un prébiotique bien toléré au niveau intestinal (exemple : Prébiosoft chez Nutrixeal).

### D. Neuroprotecteurs

Un certain nombre de substances ont la capacité de nourrir et protéger les cellules du cerveau contre les toxines, le stress oxydatif et la neuro-inflammation. Ces produits se sont montrés utiles dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Il s'agit principalement de :

- **La DHA**, 800 mg par jour (exemple DHA 200 de Bionutris). On peut éventuellement l'associer avec de l'uridine monophosphate, 150 à 250 mg, 1 à 2 fois par jour avec de la nourriture.
- **L'Ubiquinol** 200 mg/j (exemple : Ultra Q10 ubiquinol 100 mg de Nutrixeal).
- **La curcumine** 500 mg 2 fois par jour (exemple : Curcumactif 2 de Nutrixeal).

D'autres polyphénols comme le resvératrol, l'extrait de thé vert ou la quercétine sont également intéressants. Ne pas oublier que le thé vert, par son action sur la dopamine décarboxylase, augmente les taux de dopamine (300 à 400 mg par jour). De plus, en phytothérapie diverses plantes ont montré des effets intéressants dans les maladies neurodégénératives (exemple : ginseng, ginkgo biloba, thé vert, bacopammonieri etc.), sans parler de plantes psychotropes comme le cannabis.

En résumé, pour freiner ou arrêter l'évolution de la maladie de Parkinson, il est nécessaire de prendre en charge les divers facteurs qui influencent cette maladie, à savoir l'alimentation, le microbiote et l'environnement. Il est également nécessaire, par des compléments et des corps cétoniques, d'améliorer la neuroprotection contre le stress oxydatif et la neuro-inflammation, ainsi que de soutenir la santé de notre microbiote.



## Les alternatives naturelles aux médicaments

Les médicaments donnés par les neurologues traitent uniquement les symptômes et ne permettent pas d'influencer l'évolution de la maladie. A contrario, les recommandations données dans cet article ont pour but d'agir sur le développement de la maladie et d'en freiner l'évolution.

Des alternatives naturelles aux médicaments classiques (Madopar, Sinemet) peuvent être intéressantes dans les formes encore peu évoluées, avant ou à la place d'un médicament classique à base de lévodopa.

### Les fèves (*Vicia faba*)

La plupart des neurologues savent que les fèves (*Vicia faba*) contiennent de la lévodopa, mais en quantité faible. Les fèves germées dans le noir ont une plus haute concentration de lévodopa. On peut même, si l'on en consomme en excès, avoir des effets secondaires (dyskinésies). L'association avec la carbidopa permet d'en diminuer les doses et de réduire les effets secondaires.

Dans une étude<sup>62</sup>, des chercheurs ont ainsi comparé deux groupes : l'un prenait un traitement classique de Sinemet (levodopa/carbidopa), alors que l'autre mangeait 100 à 200 g de fèves germées cuites avec 25 à 50 mg de carbidopa. La réponse clinique et le taux plasmatique de lévodopa à 40 minutes ont montré une amélioration clinique similaire, mais l'effet était plus long avec les fèves germées (285 minutes) qu'avec le traitement classique (75 minutes).

Sur Internet, il existe un produit bien commercialisé nommé Atremorine (5 g de poudre d'Atremorine correspondent à presque 5 g de poudre de *Vicia faba*). L'efficacité de ce produit n'est pas clairement démontrée. L'équivalent en l-dopa n'est pas strictement indiqué et rien ne justifie

son coût important (la boîte de 75 g coûte 48,50 euros). La germination des fèves semble une alternative plus intéressante et moins coûteuse. Une fève germée contiendrait environ 2 mg de l-dopa. Pour de plus amples informations pratiques, consultez le site : [www.favabeans.parkinsonsrecovery.com](http://www.favabeans.parkinsonsrecovery.com)

### Le *Mucuna muriens*

Une autre alternative est la prise de *Mucuna muriens*, provenant d'une graine d'Amazonie. C'est une variété de haricot qui pousse sous les tropiques. Il contient une bonne concentration de lévodopa, ce qui en fait l'un des traitements naturels symptomatiques les plus importants pour la maladie de Parkinson. Plusieurs études randomisées ont permis de confirmer une efficacité égale à celle d'un médicament classique. L'extrait de mucuna aurait plusieurs avantages par rapport à des traitements classiques (Madopar, Sinemet). Avec le mucuna, par exemple, la fenêtre thérapeutique est plus large, ce qui indique que la substance peut être utilisée à des dosages plus élevés avec moins d'effets toxiques. L'effet dit « on » (réductions des symptômes) est plus rapide par rapport au Sinemet (25 minutes versus 54 minutes) et la durée d'action est nettement plus longue (environ 204 min). Même à haute dose, il y a moins d'effets secondaires (nausées, douleurs abdominales) que chez les patients recevant des doses équivalentes en médicaments.

Toutefois, les médicaments classiques (Sinemet et Madopar) ont l'avantage d'avoir une lévodopa synthétique combinée avec une substance qui augmente nettement son efficacité. Ce sont des inhibiteurs de la dopa-decarboxylase (carbidopa et benserazide). Le mucuna ne contient que de la lévodopa naturelle sans inhibiteurs de la decarboxylase, ce qui fait que l'on doit augmenter de 4 à 5 fois la dose pour obtenir un effet

équivalent au médicament. Ainsi une tablette de Madopar (250 mg lévodopa et 50 mg benserazide) induit le même effet clinique que 1000 mg de lévodopa naturel du mucuna. Alors, lorsqu'on sait que la plupart des mucuna vendus sur Internet ont de faibles concentrations de lévodopa, on comprend qu'il est difficile d'obtenir une efficacité thérapeutique. Un patient qui prend 4 tablettes de Sinemet ou de Madopar et qui veut passer au mucuna devrait ainsi consommer 4000 mg de levodopa naturelle, ce qui équivaut à 120 g de graines en poudre, ou par exemple 40 capsules de Solbia (100 mg de lévodopa naturelle par cps). On comprend que le coût serait alors énorme.

Comme le suggère le Dr Rafael Gonzalez (neurologue et auteur d'un livre sur les remèdes naturels du Parkinson), on pourrait doubler ou tripler l'efficacité du mucuna en l'associant avec de la carbidopa, ce qui aurait l'avantage de réduire la dose à consommer ainsi que les effets secondaires. Il faut toutefois trouver une carbidopa vendue seule (exemple : Lodosyn), ce qui ne se trouve pas dans tous les pays. Une alternative serait d'ajouter de l'extrait de thé vert qui est un polyphénol, également inhibiteur de la decarboxylase (comme la benserazide ou le carbidopa). Son adjonction au mucuna pourrait augmenter sa biodisponibilité<sup>63</sup>. Quoiqu'il en soit, pour ces traitements symptomatiques même naturels, il serait judicieux de les établir avec un neurologue (ou avec son accord) afin qu'il gère cliniquement l'efficacité et la tolérance du traitement. Bien entendu, il est possible de combiner ces plantes avec des traitements classiques afin de réduire les doses de médicaments.

Dr Antonello D'Oro

## Références :

1. Spielman LJ « Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration » J Neuroimmunol 2014 15;273:8-21
2. Aviles-Olmos « Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection » Brain vol 136, No2 (2013) :374-384
3. Yang L « Multiple Evidences for Association between Cognitive Impairment and Dysglycemia in Parkinson's Disease: Implications for Clinical Practice. » Front Aging Neurosci 2017 Nov 3,9 :355
4. Athauda D « Insulin resistance and Parkinson's disease : a new target for disease modification » Prog Neurobiol 2016 Oct-Nov ;145-146 :98-120
5. Fitzgerald JC « Metformin reverses TRAP1 mutation-associated alterations in mitochondrial function in parkinson's disease » Brain 2017 Sep 1 ;140(9) :2444-2459
6. Katila N « Metformin lowers alpha-synuclein phosphorylation and upregulates neurotrophic factors in the MPTP mouse model of parkinson's disease »
7. Lee H « Modulation of the gut microbiota by metformin improves metabolic profiles in aged obese mice » Gut Microbes 2017 Nov 20
8. Ribaud G « Preliminary studies of berberine and its semi-synthetic derivatives as a promising class of multi target anti-parkinson agents » Nat Prod Res. 2017 jul 10 :1-7
9. Friedemann T « Neuroprotective effect of coptis chinensis in MPP and MPTP-induced parkinson's disease models » Am J Chin Med. 2016 ;44(5) :907-25
10. Parashar A « Gut microbiota : Implications in Parkinson's disease » Parkinsonism Relat Disord 2017 May ;38 : 1-7
11. Tan AH « Small intestinal overgrowth in Parkinson's disease » Parkinsonism Relat Disord 2014 May;20(5):535-40
12. Niu XL « Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in Chinese patients with Parkinson's disease » J Neural Transm 2016 Dec ;123(12)1381-1386
13. Tomomi Minato « Progression of Parkinson's disease is associated with gut dysbiosis : Two-year follow up study » PLOS One novembre 1, 2017
14. Shivani Ghaisas « Gut microbiome in health and disease: linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases » Pharmacol Ther 2016 Feb ;158 :52-62
15. Li W « Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features » Sci China Life Sci. 2017 Nov ;60(11) :1223-1233
16. Sampson TR « Gut Microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease » Cell, décembre 2016 1 ;167(6) :1469-1480

17. Arun T Nair « Gut microbiota dysfunction as reliable non invasive early diagnostic biomarkers in the pathophysiology of parkinson's disease : a critical review » J Neurogastroenterol Motil, 2018 Vol 24 No 1 Janv
18. Yarandi SS « Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system : how gut could play a role in neuropsychiatric health and disease » J Neurogastroenterol Motil 2016 ;22 :201-212
19. Landolfi A « Bisphenol A glucuronidation in patients with parkinsons's disease » Neurotoxicology 2017 Déc :63 :90-96
20. Van Maele-Fabry G « Occupational exposure to pesticides and Parkinson's disease : a systematic review and meta-analysis of cohort study » Environ Int. 2012 Oct 1 ;46 :30-43
21. Pimentel D « Environmental and economic cost of the application of pesticides primarily in the United States » Environment, Development and Sustainability 2005, 7 :229-252
22. Cheng YH « PBPK/PD assessment for parkinson's disease risk by airborne pesticide exposure » Environ Sci Pollut Res Int. 2017 Déc 5
23. Bjoklund G « Metal and Parkinson's disease : Mechanisms and biochemical processes » Curr Med Chem 2017 Nov 29
24. Chen T « Effects of commonly used pesticides in China on the mitochondria and Ubiquitin-proteasome system in Parkinson's disease » Int J Mol Sci 2017 Nov 23 ;18(12)
25. Pouchieu C « Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study » Int J Epidemiol 2017 Nov 9
26. Neely MD « From the cover : manganese and rotenone-induced oxidative stress signatures differ in iPSC-derived human dopamine neurons » Toxicol Sci 2017 Oct 1 ;159(2) :366-379
27. Shivani Ghaisas « Gut microbiome in health and disease : linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systematic and neurodegenerative diseases » Pharmacol Ther 2016 February ;158 :52-62
28. Crispo J « Trends in inpatient antiparkinson drugs in USA, 2001-2012 » Eur. J Clin. Pharmacol, 2015.
29. Lee « Many faces of parkinson's disease non-motor symptoms of parkinson's disease » J Mov Disord 2015 8, 92-97
30. Hindawi « Role of diet and nutritional supplement in Parkinson's disease progression » Oxidative Medicine and cellular Longevity, 2017 article ID 6405278
31. R.N. Alcalay « The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease » Movement Disorders 2012 vol 27, pp 771-774
32. W Jiang « Dairy food intake and risk of Parkinson's disease : a dose response meta-analysis of prospective cohort studies » European Journal of Epidemiology, 2014, vol 29, pp 613-619
33. J. Campdelacreu « Parkinson disease and Alzheimer disease : environmental risk factor » Neurologia, 2014 vol. 29, pp. 541-549

34. K. Rycerz « Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurones » *FoliaNeuropathologica*, 2013, vol 51, pp 10-17.
35. Lei E « Fatty acids and their therapeutic potential in neurological disorders » *Neurochem Int.* 2016 May ;95 :75-84
36. Augustin K « Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders » *Lancet Neurol* 2018 Jan ;17 :84-93
37. VanItallie TB « Treatment of Parkinson diseasewithdietinducedhyperketonemia : a feasibilitystudy » 2005, *Neurology*Vol 64 :728-730
38. Fasano A « The role of small intestinal bacterialovergrowth in Parkinson'sdisease » *MovDisord* 2013 Aug ;28(9) :1241-9
39. Barbosa JL « The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterialovergrowth syndrome in patients with Parkinsonsdisease » *Expert Opinion Pharmacother* 2015 ;16 :2449-64
40. Ojetti V « Effect of lactobacillus reuteri on methane production in patients affected by fonctionnal constipation. A retrospectivestudy » *EurRev Med PharmacolSci* 2017 Apr ;21 :1702-1708
41. Barichella M « Probiotics and prebioticfiber for constipation associatedwith parkinson disease : an RCT » *Neurology* 2016 Sep 20 ;87(12) :1274-80
42. Savignac HM « Prebioticfeedingelevates central brainderivedneurotrophicfactor,N-methyl-D-aspartatereceptorsubunits and D-serine » *Neurochem Int* 2013 Dec ;63(8) :756-64
43. Unger MM « Short chainfattyacids and gutmicrobiotadifferbetween patients withparkinson'sdisease and age-matchedcontrols » *ParkinsonismRelatDisord* 2016 Nov ;32 :66-72
44. Liu J « Sodium butyrate exerts protective effectagainstParkinsons'disease in mice via stimulation of glucagoin likepeptide-1 » *J NeurolSci* 2017 Oct 15 ;391 :176-181
45. Echeverria F « DHA, a fundamentalfattyacid for the brain :Newdietary sources » *ProstaglandinsLeukotEssentFAttyAcids* »2017 Sep ;124 :1-10
46. Hashimoto M « n-3 fattyacids and the maintenance of neuronal functions » *Nihon YakurigakuZasshi* 2018 ;151 :27-33
47. Coulombe K « Partial neurorescueeffects of DHA following a 6-OHDA of the mouse dopaminergic system » *J NutrBiochem* 2016 Apr ;30 :133-42
48. Coulombe K « Impact of DHA intake in a mouse model of synocleinopathy).
49. Perez-Pardo P « Gut-brain and brain-gut axis in Parkinson'sdiseasemodels : Effects of uridine and fishoildiet » *NutrNeurosci* 2017 Mar 9 :1-12f
50. Perez-Pardo P « Promisingeffects of neurorestoratediets on motor, cognitive and gastrointestinal dysfonction aftersymptomdevelopment in a mouse model of parkinson'sdisease » *Front AgingNeurosci* , 2017 Mar 20 ;9 :57

51. Hargreaves IP « The coenzyme Q10 status of the brainregions of Parkinson'sdisease patients » *NeurosciLett.* 2008 Dec 5 ;447(1) :17-9
52. Zhu ZG « The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson'sdisease : a metaanalysis of randomizedcontrolled trials » *NeurosciSci*, 2017 Feb ;38(2) :215-224
53. Yoritaka A « Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson'sdisease » *ParkinsonismRelatDisord* 2015 Aug ;21(8) :911-6
54. Attia HN »Neuroprotectiveeffects of coenzyme Q10 on paraquat-inducedParkinson'sdisease in experimentalanimals » *BehavPharmacol* 2018 Feb ; »9(1) :79-86
55. Esteras N « Nrf2 activation in the treatment of neurodegenerativediseases : a focus on itsrole in mitochondrial bioenergetics and function » *BiolChem* 2016 May :397(5) :383-400
56. Morroni F « Comparison of Adaptive NeuroprotectiveMechanisms of Sulforaphane and its Interconversion Product Erucin in in Vitro and in Vivo Models of Parkinson'sDisease » *J Agric Food Chem* 2018 Jan 31 ;66(4) :856-865
57. Sharma « Curcumin affords neuroprotection and ihnibits alpha synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model » *Inflammopharmacology*, 2017 Oct 12
58. Wang XS « Neuroprotective properties of curcumin in toxin-base animal models of Parkinson's disease : a systematic experiment literatures review » *BMC Complement Altern Med.* 2017 Aug 17 ;17(1) :412
59. Izumi Y « Neuroprotective effect of an NRF2-ARE activator identified from a chemical library on dopaminergic neurons » *Eur J Pharmacol* 2018 Jan5 ;818 :470-479
60. Bahar « Quercetin Attenuates manganese-Induced neuroinflammation by alleviating oxidative stress trough regulation of apoptosis, iNOS/NF-kb and HO-1 NRF2 pathways » *Int J Mol Sci.* 2017 Sep 15 :18(9)
61. Xu Q. « Epigallocatechin gallate has a neurorescue effect in a mouse model of Parkinson disease » *J Nutr* 2017 Oct ;147(10) :1926-1931
62. Kempster PA « Motor effects of broad beans (*vicia faba*) in parkinson's disease : single dose studies » *Journal of Asia Pacific Clinical Nutrition*,2,85-89
63. Gonzalez-Maldonado R « The clinical effects of mucuna and green tea in combination with levodopa-benserazide in advanced parkinson's disease » *Mov Disord* 2016 ;31 Supple 2,pp.S639