

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

ANNE-LISE GIQUELLO

Présentée et soutenue publiquement le :

22 SEPTEMBRE 2004

LA MALADIE DE PARKINSON

Président : M. Jacques AUBRY, Professeur d'Immunologie

Membres du jury : M. Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie
Mme Claudine POLI, Pharmacien.

PLAN

Introduction

I. Maladie de Parkinson : diagnostic, physiopathologie, étiologie

A. Difficulté d'un diagnostic

- 1) Syndrome parkinsonien primaire
- 2) Syndromes parkinsoniens secondaires
 - syndrome parkinsonien iatrogène
 - les causes toxiques
 - la maladie de Wilson
 - syndrome parkinsonien vasculaire
 - les autres causes
- 3) syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives.
- 4) Démarche diagnostique générale

B. La maladie de Parkinson (MPI)

- 1) Histoire
- 2) Quelques chiffres
- 3) Physioanatomopathologie
 - a) Quelques rappels
 - b) Physiopathologie
 - α) Atteintes des voies dopaminergiques
 - β) Atteintes des autres voies monoaminergiques
 - γ) Atteintes des autres neurotransmissions
- 4) Clinique

C. Une étiologie contestée

- 1) Les altérations métaboliques
 - 1.1 Le modèle MPTP
 - 1.2 Ralentissement du processus de détoxification
 - 1.3 Altération du métabolisme mitochondrial
 - 1.4 Hyperactivité des cellules immunitaires
 - 1.5 Stress oxydatif et accumulation de fer
 - 1.6 Radicaux libres et apoptose
 - 1.7 Libération excessive de glutamate

2) Causes toxiques ?

- 1.1 Facteurs environnementaux
- 1.2 Les amphétamines (ectasy)

3) Origine génétique ?

- 1.1 Quelques cas
- 1.2 Anomalie du gène de l' α synucléine
- 1.3 Anomalie du gène de la parkine

II. Traitement par la L DOPA : révolution -déception

A. L DOPA : Véritable révolution

- 1) Découverte de la L DOPA
- 2) Anabolisme –récepteurs dopaminergiques.
- 3) Métabolisme

B. Dopathérapie ou « la lune de miel »

- 1) en terme de survie
- 2) en terme de clinique
- 3) peu d'effets indésirables

C. Modalité de prise

D. Dopathérapie : déception !

1) Limites liées au traitement :

- α) phénomène de compétitions
- β) ψ vie courte
- γ) dopamine : toxine endogène
- δ) psychose dopaminergique

2) Complications au long terme

- α) fluctuations motrices
- β) dyskinésies

3) Explication de l'échappement thérapeutique

- α) Une dégénérescence neuronale inéluctable
- β) rôle des récepteurs D₃

E) Moyens d'optimisation de la dopathérapie

- 1) Fractionner les prises
- 2) Aménager les horaires de prises par rapport aux apports protidiques
- 3) Addition d'un prokinétique
- 4) Modification de la forme galénique

⇒ formes LP

⇒ formes dispersibles

III . Alternative à la dopathérapie

① Alternative médicamenteuse

A) Les agonistes dopaminergiques

1) Les dérivés indoliques

- a) la bromocriptine
- b) la pergolide
- c) le lisuride
- d) le cabergolide

2) Les dérivés non indoliques

- a) le piribedil
- b) le ropinirole
- c) le pramipexole
- d) l'apomorphine

B) Autres traitements symptomatiques

- B1) l'amantadine
- B2) les inhibiteurs enzymatiques
 - inhibiteurs de la COMT
 - inhibiteur de la MAO
- B3) les anticholinergiques

C) Quelle stratégie adopter ?

- 1) La L-DOPA en monothérapie ?
- 2) Les agonistes dopaminergiques en monothérapie ?

3) Quelques résultats d'études effectuées avec les agonistes

- 3.1) Etude comparative ropinirole – L- DOPA
- 3.2) Etude comparative lévodopa – pergolide
- 3.3) Etude comparative lisuride/lévodopa/lisuride+lévodopa

4) Les facteurs d'un choix thérapeutique

② Alternative non médicamenteuse

1) Traitement des symptômes par chirurgie

- 1.1) Stimulation cérébrale profonde
- 1.2) Avantage de cette technique
- 1.3) Limites

2) Rétablir la sécrétion de dopamine par chirurgie

2.1) allogreffe neuronale ou thérapie

- 2.1.1) technique
- 2.1.2) résultats
- 2.1.3) l'avenir : xéno greffes ou cellules souches embryonnaires ?

2.2) la thérapie génique

- thérapie génique « ex vivo »
- thérapie génique « in vivo »

Conclusion

Bibliographie

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien, sa prévalence de 2 pour 1000 dans la population générale en fait le deuxième handicap moteur chez le sujet âgé.

Cette affection est une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale.

Le déficit en dopamine striatale qui en résulte est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de la maladie.

Il y a peu de temps encore, le diagnostic clinique était considéré comme l'un des exercices les plus aisés de la neurologie, ce qui est assez vrai à la phase d'état mais à un stade plus avancé, reconnaître l'affection peut relever d'un parcours du combattant d'autant que « les examens paracliniques restent souvent impuissant à livrer la clé diagnostique, même à l'œil le plus exercé » comme le souligne Alain DESTEE (Hôpital de Lille).

En effet la distinction entre la maladie de Parkinson idiopathique et les autres syndromes parkinsoniens peut être difficile mais l'évolution des connaissances cliniques et anatomo - pathologiques ont tout de même permis de mieux cerner les critères diagnostiques de ces différentes entités.

Les critères retenus dans la littérature sont les trois signes cardinaux : tremblements de repos, bradykinésie, rigidité auxquels s'ajoutent asymétrie, absence de signes atypiques et absence d'autres étiologies.

On ne connaît pas exactement ce qui cause la maladie. Certaines hypothèses offrent des pistes d'explications intéressantes, mais il faut savoir qu'elles ne permettent pas à l'heure actuelle d'en expliquer l'origine exacte. Certains chercheurs prétendent à une hypothèse environnementale toxique selon laquelle des produits de l'environnement favoriseraient l'apparition de la maladie.

L'hypothèse génétique, quant à elle découle de la découverte ces dernières années de gènes impliqués dans la maladie. Qui a tort ? Qui a raison ? La vérité se situe probablement dans la combinaison des facteurs toxiques et génétiques.

Une fois le diagnostic établi se pose la question du choix du traitement ; les moyens thérapeutiques se sont beaucoup enrichis au cours de ces dernières années.

Les anti - parkinsoniens de synthèse, la levodopa sous différentes formes, les divers agonistes dopaminergiques sont les armes principales, mais d'autres médicaments sont apparus en complément.

Il faut savoir qu'il n'existe pas de traitement même de la maladie, la prise en charge thérapeutique pallie uniquement au déficit en dopamine et aide à mieux vivre la perte d'autonomie.

Le traitement de base est la levodopa donnée en remplacement de la substance déficitaire mais le problème est que l'effet s'épuise au bout de plusieurs années et que des troubles secondaires paradoxaux comme des mouvements anormaux ou un arrêt brutal de son action viennent ternir le traitement.

Le traitement n'étant que symptomatique et l'évolution inéluctable, avant toute élaboration d'une stratégie médicamenteuse individuelle, le médecin devra répondre aux questions :

- Quels symptômes gênent le plus le patient ?
- Quelles cartouches thérapeutiques faut-il conserver ?
- Levodopa tôt ?
- Levodopa tard ?
- Association précoce aux agonistes dopaminergiques ?
- Agonistes en monothérapie ?

Le recul actuel concernant les thérapeutiques est suffisant pour que puissent être appréciées leurs indications et leurs limites.

Aujourd'hui les travaux physiopathologiques ont mis en exergue le rôle du noyau sous thalamique et ont permis de renouveler l'approche du traitement neurochirurgical stéréotaxique avec la stimulation cérébrale profonde et les greffes de neurones intrastriales. Ces ensembles conceptuels et pratiques, s'ils sont certes ouverts à de nouvelles évolutions, permettent à l'heure actuelle, à la Neurologie de se réévaluer aux bénéfices du patient.

PARTIE I

I – MALADIE DE PARKINSON : DIAGNOSTIC, PHYSIOPATHOLOGIE, ETIOLOGIE

A – Difficulté d'un diagnostic

« Tout malade qui tremble, présentant une hypertonie ou une akinésie n'est pas parkinsonien pour autant ». (Alain DESTEE- Hôpital de Lille)

En effet, faire le diagnostic d'une maladie de Parkinson implique d'abord de faire le diagnostic d'un syndrome parkinsonien.

Ces syndromes regroupent plusieurs entités pathologiques au premier rang desquels : la maladie de Parkinson idiopathique définie par des stigmates neuropathologiques qui lui sont spécifiques.

Malgré des progrès dans la validation des critères cliniques du diagnostic, ces affections demeurent de diagnostic difficile à la phase initiale. Une démarche diagnostique rigoureuse et logique s'impose, dès lors, passant par la reconnaissance du syndrome parkinsonien puis la recherche à l'interrogatoire et à l'examen clinique, ainsi qu'au cours de l'évolution, des signes pouvant faire douter du diagnostic de la maladie de Parkinson.

On distinguera donc trois grandes étapes :

- établir le diagnostic du syndrome parkinsonien
- faire le diagnostic différentiel de la maladie
- confirmer le diagnostic au cours de l'évolution de la maladie.

1) Le syndrome parkinsonien primaire

On parle de syndrome parkinsonien devant la présence de deux ou trois symptômes de la triade parkinsonienne définie par :

- les tremblements de repos
- l'akinésie
- la rigidité ou hypertonie

Ce **tremblement de repos** est atténué par les mouvements volontaires et disparaît pendant le sommeil. Lent et de faible amplitude, il prédomine aux extrémités, respecte le cou et le chef et est généralement aggravé par les émotions.

L'akinésie : le maître symptôme est caractérisé par un retard à l'initiation du mouvement et des anomalies de son exécution.

Elle s'exprime aussi dans l'écriture, au niveau de la face avec un visage figé, inexpressif et aminci.

L'ensemble de ces manifestations peut brutalement s'estomper à l'occasion d'une émotion réalisant alors des kinésies paradoxales.

L'hypertonie extrapyramidale : décrite comme plastique ou en tuyau de plomb (le membre restant fixé dans la position qu'on vient de lui donner), cédant par à-coups, elle est responsable d'un trouble de l'adaptation posturale majoré lors des épreuves poussées.

L'examen clinique cherchera donc à mettre en évidence les signes cardinaux du syndrome parkinsonien puis à rechercher les signes permettant de faire le diagnostic différentiel.

Si le diagnostic clinique du syndrome ne pose pas de réelles difficultés, il en va tout autrement de la maladie idiopathique.

Ainsi une étude publiée à partir des données de la banque de cerveaux de l'association britannique de la maladie, révèle que 44 % des diagnostics posés par des généralistes sont erronés et même avec les neurologues les plus expérimentés, 24 % sont faux.

Les principales causes de syndromes parkinsoniens

La reconnaissance des autres syndromes parkinsoniens repose avant tout sur l'anamnèse et l'examen clinique (les examens paracliniques et en particulier d'imagerie seront parfois utiles pour étayer des diagnostics spécifiques).

A ce jour, on distingue deux grands types de syndrome parkinsonien :

- **Les syndromes parkinsoniens secondaires** : les causes sont multiples et doivent être recherchées devant toute atypie de l'examen clinique faisant mettre en doute le diagnostic de la maladie.
- **Les syndromes parkinsoniens associés aux maladies neurodégénératives** : généralement appelés « Parkinson plus » devant l'existence de signes supplémentaires par rapport à la maladie en elle-même.

A - Mécanisme pathophysiologique des syndromes Parkinsoniens médicamenteux.

Classe pharmacologique	Mécanisme
neuroleptiques	blocage des récepteurs dopaminergiques D2
anticalciques (flunarizine, cinnarizine)	blocage des récepteurs dopaminergiques D2
Réserpine, tétrabenazine	déplétion dopaminergique presynaptique
Méthyl DOPA	1) blocage de la synthèse de dopamine 2) compétition avec la dopamine
Amiodarone	dysfonction mitochondriale ?
IRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine)	modifications des interactions entre sérotonine et dopamine

2) Syndromes parkinsoniens secondaires

➤ Le syndrome parkinsonien iatrogène

Il s'agit de loin la cause la plus fréquente du syndrome parkinsonien en dehors de la maladie proprement dite (15 % des syndromes).

La classe de médicaments la plus souvent incriminée étant celle des neuroleptiques avec le :

- NOZINAN,
- l'HALDOL,
- le LARGACTIL.

Ces derniers, par blocage des récepteurs dopaminergiques post synaptiques entraînent un syndrome parkinsonien DOPA-résistant. Ce syndrome peut se voir avec tous les neuroleptiques, prédomine chez les sujets âgés, survient dans les trois mois après le début du traitement et est non dose dépendant.

Le plus souvent bilatéral, à l'inverse de la maladie, à prédominance akinétohypertonique, il régresse à l'arrêt des neuroleptiques en plusieurs semaines.

En dehors des neuroleptiques dits « classiques », il faudra se méfier des neuroleptiques appelés « atypiques », souvent des benzamides substituées, prescrits comme

- antiémétique avec le
 - PRIMPERAN
 - VOGALENE
 - DOGMATIL
- anti vertigineux dans les manifestations de la ménopause
 - SIBELIUM

Les autres classes de médicaments incriminés sont :

- les anti-histaminiques avec le THERALENE
- certains hypnotiques comme le MEPRONIZINE
NOCTRAN
- les inhibiteurs des bouffées de chaleur dans le cadre du traitement hormonal substitutif AGREAL
- et encore l'alpha-méthyl DOPA, le lithium, l'amiodarone
- ou certains inhibiteurs calciques (cinnarizine et flunarizine)

Les principaux mécanismes pharmacologiques impliqués dans le déclenchement de ce syndrome parkinsonien iatrogène sont :

- le blocage des récepteurs dopaminergiques
- une déplétion dopaminergique présynaptique
- blocage de la synthèse de dopamine
- des modifications des interactions sérotoninergiques (*tableau A*)

Typiquement ce syndrome parkinsonien ne répondra pas au traitement dopaminergique utilisé dans le traitement de la maladie idiopathique.

➤ **Les causes toxiques**

De nombreux toxiques oxycarbonés, comme le monoxyde d'azote (NO), le disulfure de carbone, le cyanure ou encore le méthanol peuvent aussi conduire à l'émergence d'un syndrome parkinsonien en rapport avec des lésions au niveau du pallidum, aire motrice réglant le tonus et les mouvements automatiques.

Généralement les troubles moteurs séquellaires apparaissent en moyenne après trois semaines, et s'accompagnent d'autres troubles cognitifs, voire d'un état de mutisme akinétique total.

D'autres cas de syndromes parkinsoniens ont été décrits par suite d'intoxication au fer, au cuivre et au manganèse.

➤ **La maladie de Wilson**

Typiquement responsable d'un syndrome parkinsonien débutant chez le sujet jeune, associée à des mouvements anormaux, des troubles psychiques et intellectuels, cette maladie liée à un déficit en céruléoplasmine (protéine de transport du cuivre), se traduit par une diminution des concentrations de cuivre dans le sang, mais une élévation au niveau des reins, du foie et du cerveau expliquant une sémiologie neurologique.

C'est la première maladie à rechercher en cas de syndrome parkinsonien survenant avant 40 ans.

➤ **Syndrome parkinsonien vasculaire**

Il s'agit de la cause secondaire la plus fréquente après l'étiologie iatrogène (3 à 5 %). Voilà pourquoi devant un syndrome parkinsonien trois éléments doivent être recherchés :

- les facteurs de risques vasculaires
- les antécédents d'accidents cérébro-vasculaires
- les signes en faveur d'une maladie vasculaire.

Généralement, les présentations cliniques diverses du syndrome parkinsonien vasculaire s'organisent en un gradient allant des formes sémiologiquement proches de la maladie idiopathique à un ensemble de présentations différentes avec des signes neurologiques dits « en plus » tels que des signes pyramidaux, des troubles cognitifs et enfin des troubles moteurs peu ou pas sensibles à la lévodopa.

➤ **Les autres causes**

Des syndromes parkinsoniens peuvent apparaître après des lésions variées du système extrapyramidal dues à :

- certaines infections
- une lésion tumorale
- un hématome sousdural chronique
- l'apparition d'une sclérose en plaque

3 – Syndrome parkinsonien associé aux maladies neurodégénératives

Quatre grandes affections constituent les principales sources de confusion dans le diagnostic avec la maladie de Parkinson :

- . l'atrophie multi systématisée (AMS)
- . la paralysie supra nucléaire progressive (PSP)
- . la dégénérescence cortico-basale
- . la maladie d'Alzheimer

Cliniquement, il existe des éléments utiles pour le diagnostic comme

- une bilatéralité d'emblée
- la rareté du tremblement typique
- l'association à d'autres syndromes neurologiques
- une mauvaise réponse à la DOPA-thérapie.

4 – Démarche diagnostique générale

La démarche de l'interrogatoire et de l'examen clinique est donc tendue par la question principale : est-ce une maladie de Parkinson ou un syndrome parkinsonien ?

Il faut donc pour cela repérer les critères cliniques permettant d'exclure le diagnostic et réunir les critères cliniques et évolutifs caractéristiques le renforçant. Les critères les plus utilisés sont ceux de l'UKPDBB et reposent sur l'absence de critères d'exclusion ou la présence de critères d'inclusion et propose trois étapes dans le diagnostic (tableau B) :

- établir le diagnostic d'un syndrome parkinsonien défini, comme vu précédemment par :
 - bradykinésie
 - et au moins l'un des symptômes suivants : * rigidité musculaire
* tremblement de repos
* instabilité posturale
- recherche des critères d'exclusion :
 - Antécédents de traumatismes crâniens,
 - Antécédents d'accidents vasculaires
- recherche des critères confirmant le diagnostic de la maladie idiopathique (l'un des plus importants étant la bonne réponse à long terme à la levodopa, avec une amélioration de 50 % de la motricité. A l'inverse, la DOPA résistance sera admise après plus de 3 mois de traitement à plus de 1000 mg).

**LES CRITERES DE DIAGNOSTIC CLINIQUE
DE LA BANQUE DE CERVEAUX DE
L'ASSOCIATION BRITANIQUE DE LA MP**

Stade I : Critères pour le diagnostic de syndrome parkinsonien

- Bradykinésie

- Et au moins l'un des suivants :

- Rigidité musculaire

- tremblement de repos

- Instabilité posturale hors de troubles visuels,
Vestibulaires, cérébelleux ou proprioceptifs

Stade II : Critères d'exclusion de la MPI

- Antécédent d'accidents vasculaires cérébraux avec progression régulière des symptômes parkinsoniens
- Antécédent de traumatismes crâniens multiples
- Antécédent d'encéphalite
- Crises oculogyres
- Traitement neuroleptique au début des symptômes
- Plusieurs cas familiaux
- Rémission prolongée
- Symptômes strictement unilatéraux après 3 ans
- Paralyse supranucléaire
- Signes cérébelleux
- Atteinte autonome sévère et précoce
- Démence sévère avec troubles de la mémoire, du langage et praxie
- Signe de Babinski
- Tumeur cérébrale
- Réponse négative aux fortes doses de lévodopa
- Exposition au MPTP

Stade III : Critères supportant le diagnostic de MPI

(trois au moins sont nécessaires au diagnostic définitif)

- Début unilatéral
- Tremblement de repos
- Affection de type progressif
- Asymétrie persistante du côté initial
- Réponse excellente à la lévodopa (70 à 100 %)
- Induction d'une chorée sévère par la lévodopa
- Réponse à la lévodopa pendant 5 ans au moins
- Evolution clinique de 10 ans ou plus.

Tableau B

Cependant on peut remarquer que certains critères sont évolutifs. Cet aspect est à garder en mémoire car ce n'est parfois qu'au cours de plusieurs années d'évolution que d'autres signes, orientant vers un autre syndrome parkinsonien, peuvent apparaître.

Cette solution proposée par les Anglais reste donc séduisante avec tout de même la possibilité de revenir ultérieurement sur le diagnostic lors de la survenue de signes atypiques.

On notera que quelque soit le stade de la maladie, les examens complémentaires n'apportent pas actuellement de contribution significative au diagnostic positif de la maladie.

Cependant, certains d'entre eux, tels que les examens biologiques à la recherche par exemple d'une maladie de Wilson, l'imagerie cérébrale, des explorations urodynamiques, électro-physiologiques ou des tests neuropsychologiques peuvent être demandés s'il existe un doute suggérant un tout autre diagnostic.

B – La maladie de Parkinson idiopathique (MPI)

1 – Histoire

Longtemps perçue comme une maladie psychiatrique, ce que l'on appelait « *la paralysie tremblante* » ou « *agitante* » fut l'objet de recherches plus poussées par Sir James PARKINSON. C'est en 1817 que ce médecin londonien dépeint avec exactitude cette maladie pourtant connue depuis GALIEN.

Entre 1860 et 1890, le neurologue français Jean Martin CHARCOT a complété l'étude de cette maladie en insistant sur la « *rigidité* » des malades. C'est en 1962 que les neurologues français Oscar et Cécile VOGHT avancent l'hypothèse d'une substance chimique spécifique qui ferait défaut aux parkinsoniens.

En 1960 à Montréal, BARBEAU et Al. démontre que les parties atteintes du cerveau des parkinsoniens sont pauvres en dopamine.

2 – Quelques chiffres

C'est une maladie fréquente avec une prévalence de 2 pour 1000.

L'âge de début est en moyenne de 55 ans, elle est rare avant 40 ans et après 75 ans même si on a relevé des formes juvéniles (< 20 ans) ou très tardives.

Elevée au cinquième rang des grandes maladies neurologiques derrière les céphalées, les accidents vasculaires cérébraux, les neuropathies et l'épilepsie, elle représente la seconde cause des handicaps d'origine neurologique chez le sujet âgé.

Les deux sexes sont touchés de manière équivalente avec une discrète prédominance masculine.

A l'échelle mondiale, la maladie est diagnostiquée chez 305 000 personnes chaque année ; il semble que l'incidence soit plus élevée chez les sujets de race blanche que de race noire.

3 – Physioanatomopathologie

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative et comme les pathologies de ce type, elle se traduit par une destruction lente et progressive de certains neurones du cerveau.

Cette mort neuronale fait partie du processus normal du vieillissement mais dans le cas des maladies neurodégénératives la destruction se fait à un rythme accéléré et surtout de manière sélective : seules certaines sous populations de neurones sont touchées entraînant un dysfonctionnement cérébral propre à chaque maladie.

Dans la maladie de Parkinson ce sont les neurones d'une région du tronc cérébral, la substance noire ou Locus Niger qui dégénère.

a) Quelques rappels

Le système extrapyramidal est constitué :

Du **locus niger** : noyau situé dans la partie haute du tronc cérébral, il représente le site du corps cellulaire des neurones dopaminergiques. Il recrute les informations du cortex complétant une organisation en boucle.

Il exerce une action inhibitrice sur le striatum, et c'est un centre de mouvements associés.

Le **striatum** est constitué du noyau caudé et du putamen. Il intègre les informations et exerce à son tour une action inhibitrice sur le pallidum.

Le **pallidum** : structure effectrice influençant l'activité du thalamus et du cortex moteur, il induit le mouvement volontaire. A partir de l'intégration par le striatum des afférences provenant du thalamus et du cortex, le pallidum sous l'influence de la modulation inhibitrice du striatum induit les mouvements entièrement automatiques, tels que les expressions émotionnelles, comme la mimique ou les adaptations posturales permanentes du tronc et des membres lors de la marche, des gestes sportifs...

Les connections entre ces différents centres forment les deux boucles du système pyramidal. L'axone des corps cellulaires des neurones dopaminergiques du locus niger se distribue dans le striatum formant la voie *nigrostriée*.

La deuxième boucle appelée striatopallidothalamocorticale est constituée, elle, des neurones exerçant par l'intermédiaire de la dopamine un effet inhibiteur sur l'activité cholinergique des neurones du striatum.

b) Physiopathologie

La caractéristique constante de la physioanatomopathologie est la dépopulation en neurones dopaminergiques. En effet la majeure partie de ces neurones, dits pigmentés du fait de la présence de neuromélanine, dégénère progressivement et cette raréfaction est à son tour responsable du déficit en dopamine au niveau du striatum.

Cette lésion principale évaluée à 80 % de perte cellulaire se traduit par la présence de corps de LEWY définis par des inclusions cytoplasmiques situées dans les neurones lésés.

NB : on notera tout de même que ces corps de LEWY ne sont pas spécifiques de la physioanatomopathologie puisqu'on les retrouve dans le cadre d'autres maladies neurodégénératives telles que :

- la maladie d'ALZHEIMER
- les syndromes parkinsoniens post encéphaliques
- la paralysie supra nucléaire
- de même que chez le sujet âgé normal

Des travaux récents montrent que d'autres centres nerveux sont lésés et qu'il existe des déficits d'autres neurotransmetteurs (mono amine, acides aminés, neuropeptides, GABA, substance P, métenképhaline). En effet beaucoup de documents sont venus préciser le tableau neurobiochimique de la maladie démontrant :

- son caractère diffus, de nombreux systèmes de neurotransmission pouvant être atteints,
- son hétérogénéité, l'atteinte étant plus ou moins sévère selon les systèmes, les groupes cellulaires, les structures cibles au sein d'un même système.

α. - Atteinte des systèmes dopaminergiques

Les études des différents marqueurs dopaminergiques cérébraux montrent que toutes les voies sont atteintes au cours de la maladie et si les voies nigrostriatales sont les plus touchées, le déficit concerne également les voies mésolimbiques et mésocorticales intervenant probablement dans la genèse des troubles mentaux et de certains aspects de l'akinésie ; l'hypothalamus n'est lui aussi pas épargné.

La déplétion en dopamine striatale est plus marquée au niveau du putamen qu'au niveau du noyau caudé. Ceci a été mis en évidence par SCHERMAN en 1985 grâce à une étude post mortem de la fixation striatale d' α hydroxy tétrabenazine tritiée (α HTBT) ligand du transporteur situé sur les vésicules dopaminergiques.

Cette α HTBT peut être considérée comme marqueur de l'innervation dopaminergique puisque ce centre contient très peu ou pas de terminaisons sérotoninergiques ou noradrénergiques.

N	Sujets normaux	Malades parkinsoniens
	14	14
Age moyen du décès	75.5 ± 1.8	73.5 ± 1.4
Fixation de l'HTBT en mol/mg de protéine		
- Noyau caudé	646 ± 65	171 ± 32
- Putamen	748 ± 63	95 ± 9

Etude post mortem de la fixation striatale d' α dihydrotetrabenazine tritiée chez les sujets normaux et parkinsoniens (d'après Scherman et coll 1989).

La rapidité de la perte en neurones dopaminergiques chez le malade parkinsonien est environ deux fois supérieure à celle du vieillissement normal ; les signes cliniques de la maladie n'apparaissent que lorsque la perte en neurones et la déplétion en dopamine ont atteint 70-80 %.

En effet, l'atteinte de la voie nigrostriatale est longtemps masquée par des phénomènes compensatoires :

- au niveau présynaptique, les neurones dopaminergiques survivants sont hyperactifs, ce dont témoigne l'augmentation du turn-over de la dopamine et ce qui suffit à maintenir la neurotransmission dopaminergique.
- Puis au niveau post synaptique la densité des récepteurs striataux reste longtemps normale pour diminuer fortement à un stade avancé de la maladie.

Perte neuronale	< 70 %	70-80 %	> 80 %
Activité des neurones Survivants	++	++	+++
Sensibilité des récepteurs Psymatiques	N	N	↗
Transmission DOPAMINERGIQUE	Suffisante	Insuffisante	Insuffisante
Signes cliniques	absents	Début clinique	marqués

Mécanisme compensatoire de la perte neuronale au sein du système nigrostriatal (d'après AGID et coll 1987).

La sélectivité des lésions dopaminergiques permet donc de penser raisonnablement que les mécanismes pathogéniques sont liés au caractère dopaminergique mais aussi à d'autres systèmes de neurotransmission.

β- Atteintes des autres voies monoaminergiques

Les voies sérotoninergiques et noradrenergiques subissent elles aussi des pertes neuronales mais à un degré moindre ; de plus l'atteinte de ces voies est plus marquée chez le malade parkinsonien présentant des signes de démence.

γ – Atteinte des autres neurotransmissions

☞ On notera la diminution du nombre de récepteurs gabaergiques en rapport avec la dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriataux du fait que les taux de GABA et de dopamine sont négativement corrélés au niveau du putamen.

Pour résumer tous ces désordres de transmission, on retiendra que, suite à la diminution de la synthèse et de la libération de la dopamine au niveau du striatum, on observe une hyperactivité cholinergique relative. En effet, cette diminution de dopamine entraîne une levée de l'inhibition exercée sur le striatum responsable d'une hyperstimulation cholinergique striatale. A son tour le pallidum responsable de l'automatisme des mouvements est fortement inhibé d'où une akinésie prononcée spécifique. L'équilibre DOPA/Ac choline rompu, tremblements, rigidité et perte de coordination apparaissent.

4 – Clinique

De tous ces désordres neurologiques, il en découle une perte des gestes automatiques et associés responsables d'une dysharmonie motrice. On a résumé cette perte des mouvements qui s'effectue normalement par cette phrase laconique « *Le parkinsonien est condamné aux mouvements volontaires à perpétuité* », le malade doit commander de façon volontaire tous ces mouvements.

Le malade, à l'allure figée, est lent à se mouvoir ; certains ont une acathisie permanente les empêchant de rester en place.

La rigidité dont ils sont victimes est diffuse et tend à fixer les membres dans la position qu'on leur impose.

Le tremblement est fréquent, régulier (4 à 8/s.), dit de repos car il disparaît ou s'atténue lors des mouvements ou lorsque le malade maintient une attitude. Disparaissant pendant le sommeil, il est augmenté lors d'émotions ou d'efforts de concentration intellectuelle. La tête est parfois touchée avec des « *mouvements de lapin* » au niveau des lèvres.

Le plus souvent d'autres signes sont associés tels que :

- douleurs variées
- bouffées de chaleur
- sueurs, hypersécrétion sébacée
- salivation exagérée
- insomnie
- hypotension
- troubles psychiques fréquents et multiples
- l'affaiblissement global des fonctions intellectuelles est rare. L'état mental est en général intact et le malade souffre de son état. Dépressif, anxieux, la vie psychosociale du malade est modifiée par une réduction de son autonomie, une dépendance vis-à-vis des autres et la cessation des activités professionnelles.

C - Une étiologie contestée

1 – LES ALTERATIONS MATEBOLIQUES

1.1 Le modèle MPTP

L'identification d'une toxine le MPTP (méthylphényltetrahydropyridine) capable d'induire chez l'homme et le singe un syndrome dont les signes cliniques et neuropathologiques sont comparables à ceux de la maladie de Parkinson, a marqué deux avancées décisives démontrant d'une part :

- que la maladie de Parkinson peut être induite par une toxine environnementale
- d'autre part a permis l'étude d'un modèle expérimental indispensable à la recherche.

En 1977 un toxicoman de 23 ans a rapidement développé un syndrome parkinsonien sévère qui répondait favorablement à la dopathérapie, en rapport avec l'injection intraveineuse d'une substance toxique : le MPTP.

L'administration de cette dernière chez le singe a permis de reproduire expérimentalement le syndrome parkinsonien : chez l'homme comme chez l'animal, il y avait des anomalies neuronales semblables à celles rencontrées au cours de la maladie.

Ce modèle MPTP a permis de préciser les étapes de la toxicité sur les neurones dopaminergiques.

La MPTP est toxique parce qu'elle est modifiée dans l'organisme : après son passage dans le cerveau et après avoir été capturée par les cellules microgliales, elle atteint les mitochondries où la monoaminoxydase B la transforme en une molécule plus réactive, la MPP+, qui, une fois libérée, endommage les neurones dopaminergiques de la substance noire. La MPP+ inhibe la chaîne respiratoire mitochondriale des neurones. La crise énergétique qui en résulte est également responsable d'une augmentation de la production de radicaux libres entraînant la mort neuronale.

1.2 – Ralentissement du processus de détoxification

L'organisme humain détoxifie certaines substances (la MPTP entre autre) en les transformant. Ces modifications sont effectuées au niveau d'un système enzymatique : le cytochrome. Il existe dans la population deux types de personnes :

- ceux qui présentent un cytochrome agissant lentement
- les autres un système agissant rapidement.

Il semblerait exister une plus forte proportion de métaboliseurs lents chez les patients parkinsoniens. Le ralentissement de la transformation de certaines substances, lié à une détoxification lente se traduit alors par une accumulation de celles-ci, devenant ainsi toxiques.

Un autre mécanisme évoqué est celui d'une modification du métabolisme à l'occasion de l'exposition à une substance toxique. Chez le sujet dont le métabolisme de détoxification est normal, celui-ci peut transitoirement devenir lent après l'exposition à une substance particulière et ainsi provoquer l'accumulation passagère d'une substance toxique pour le neurone.

1.3 – Altération du métabolisme mitochondriale

De nombreux travaux suggèrent l'existence d'une altération du fonctionnement de la mitochondrie. Présente dans chaque neurone, elle a pour rôle la production d'énergie nécessaire à son bon fonctionnement, ainsi que la participation à l'élimination de certaines substances toxiques. Au cours de la maladie, on a relevé une diminution de l'activité biochimique de la mitochondrie dans le locus niger et le striatum.

Pour certains, ces modifications d'importance modeste, ne pourraient intervenir qu'en raison d'une atteinte associée à celle d'autres enzymes telles que l' α cétylglurate déshydrogénase, autre enzyme de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Pour d'autres, ces anomalies seraient en fait secondaires au traitement même de la maladie.

1.4 – Hyperactivité des cellules immunitaires ?

Normalement le cerveau empêche les cellules microgliales (cellules immunitaires cérébrales) de devenir trop actives ; elles produisent des radicaux libres, endommageant les neurones.

L'hyperactivité de ces cellules microgliales participerait à la destruction oxydative des neurones DOPA de la substance noire par production excessive de radicaux libres ou de monoxyde d'azote. Ce dernier s'échappant des cellules, pénètre dans les neurones voisins et participe aux réactions qui engendrent d'autres radicaux libres destructeurs.

1.5 – Stress oxydatif et accumulation de fer

Secondaire à la présence de radicaux libres en quantité trop importante, l'atteinte sélective des neurones dopaminergiques, plus vulnérables, s'expliquerait par leurs caractéristiques qui se prêtent au stress oxydatif.

Impliqué dans de nombreuses maladies neurodégénératives, le stress oxydatif augmenterait par suite d'une production de radicaux libres exagérée et/ou d'une diminution des mécanismes de défense contre les oxydants. On ignore encore si les radicaux libres déclenchent la mort des neurones du striatum ou si la production surabondante résulte de cette mort neuronale et si le stress oxydatif délétère se produit au début ou à la fin des mécanismes de neurodégénérescence.

Cependant, outre un dysfonctionnement mitochondrial, un deuxième élément générateur de radicaux libres a été mis en évidence au cours de la maladie : une accumulation de fer dans la substance noire des malades parkinsoniens. Ce fer serait libéré de ses sites de stockages par le radical superoxyde produit par les cellules microgliales superactivées. Ce fer favorise l'auto oxydation de la dopamine, donne la neuromélanine oxydante et cette dernière favorise la production de radicaux libres.

1.6 – Radicaux libres et apoptose

Outre les mécanismes en cause dans la mort neuronale dopaminergique, les étapes finales de leur dégénérescence commencent à être mieux connues. De façon récente, on a démontré que la destruction des neurones serait due au déséquilibre entre la production de radicaux libres et les mécanismes protecteurs. Celui-ci déclencherait le programme génétique de mort cellulaire ou apoptose.

De plus, d'autres cellules comme les cellules microgliales produiraient des messagers chimiques, comme le $TNF\alpha$, normalement impliqué dans le processus immunitaire et dont les récepteurs ont été retrouvés sur les neurones dopaminergiques, ce qui déclencherait l'apoptose de ces derniers.

1.7 – Libération excessive de glutamate

On pourrait aussi attribuer la maladie à une libération excessive de glutamate, neuromédiateur excitateur. En stimulant la production de monoxyde d'azote NO et la libération de fer, un excès de glutamate déclencherait la même cascade de réactions destructives.

Les chercheurs ont donc pu mettre en évidence, après autopsie de cerveaux de parkinsoniens, de nombreux indicateurs chimiques anormaux comme :

- la présence abondante de radicaux libres
- des concentrations élevées de fer
- une diminution de l'activité de l'enzyme nommée complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale des neurones lésés. Mais des questions restent ouvertes.

Quels sont les facteurs qui déclencheraient ces anomalies de métabolisme ? Les mécanismes d'apparition sont-ils toujours les mêmes ? La maladie résulterait-elle d'un ou plusieurs mécanismes ?

Au total si aucune étude ne permet d'impliquer formellement la responsabilité d'un toxique déclenchant ces cascades de réactions, le problème majeur reste l'établissement de la chronologie des différents événements, pour trancher entre les phénomènes primaires, causes de la mort neuronale et les phénomènes secondaires, conséquences de la destruction neuronale.

De façon théorique, la chronologie pourrait être la suivante : un agent étiologique génétique et/ou environnemental pourrait entraîner un dysfonctionnement mitochondrial et une production de radicaux libres oxygénés. Les perturbations neuronales entraînées, déclencheraient une activation microgliale, capable de produire des cytokines comme la TNF α à l'origine de la mise en route du programme d'apoptose.

2 – UNE CAUSE TOXIQUE

1.1 Facteurs environnementaux

Les premières études qui ont fait suspecter une cause toxique à l'origine de la maladie de Parkinson ont été les enquêtes épidémiologiques.

Dans un premier temps ces études ont suggéré qu'il existe un facteur ethnique associé à un facteur environnemental : le pourcentage de patients malades est bien inférieur en Chine comparativement à l'Europe ou aux USA.

Puis ces études ont suggéré par la suite que le pourcentage de patients atteints est

- plus important dans les zones rurales qu'urbaines
- et plus important dans les pays industrialisés

Ce risque serait lié :

- aux travaux de ferme
- à l'exposition aux pesticides, herbicides
- à une exposition à des résines plastiques, colles, peinture ou produits pétroliers

Tous ces résultats suggèrent donc l'intervention d'un facteur environnemental lié à l'industrialisation. Existe-t-il donc dans l'environnement des substances toxiques, de structure proche du MPTP capable de pénétrer par voie respiratoire dans l'organisme ?

Des études sur le paraquat et la roténone sont en cours.

Il est à noter que certains éléments plaident contre le rôle d'un facteur toxique environnemental, en particulier :

- la maladie est décrite bien avant l'ère industrielle
- aucune distribution géographique particulière n'existe
- aucune liaison directe de la maladie avec le niveau socio-éducatif qui influence le risque d'exposition.

D'autres tests pour expliquer l'apparent rôle de l'environnement sont en cours d'exploration, comme le rôle de l'alimentation mais les résultats restent cependant décevants.

Selon des enquêtes, seuls les résultats sur une consommation moindre de tabac chez le parkinsonien, ne sont pas contestés.

On notera que les résultats de ces études épidémiologiques doivent être considérés avec précaution du fait de l'incertitude quant à la période d'exposition et à l'ignorance sur la dynamique exacte du mécanisme de neurotoxicité.

1.2 Les amphétamines (l'ecstasy)

Publiés l'an dernier dans la revue Science, les travaux de RICAUT (de la Johns Hopkins University) ont fait grand bruit : ils établissaient pour la première fois un lien entre la consommation d'amphétamines (ecstasy) et les dommages qu'elles occasionnent au cerveau, similaires à ceux rencontrés dans la maladie de Parkinson.

En effet RICAUT de la Johns Hopkins University a évalué chez le singe l'effet de trois administrations successives de 2mg/kg (doses équivalentes à celles prises au cours des ravesparty) d'ecstasy à 3h d'intervalle. Deux semaines après cette exposition, de nombreux examens ont révélé, outre une toxicité sérotoninergique déjà démontrée, une toxicité dopaminergique sévère entraînant chez l'animal des symptômes similaires à la maladie de Parkinson.

Dans une autre expérience, les chercheurs ont donné aux singes une semaine avant et une semaine après la prise d'ecstasy de l' α méthyl parathyrosine (AMPT). L' α AMPT réduit progressivement la concentration de dopamine et permet de simuler le déclin progressif de la fonction dopaminergique qui survient avec l'âge.

Les chercheurs ont découvert que, après la prise d'ecstasy, l'AMPT entraîne plus de déficits moteurs qu'avant l'administration, ce qui suggère que l'ecstasy interfère avec les capacités motrices de l'homme vieillissant.

Cette toxicité de l'ecstasy ne serait vraie que chez les personnes consommant de l'ecstasy à 2-3 heures d'intervalle : des études antérieures utilisant des doses même plus élevées (5 à 10 mg/kg) à des intervalles de temps plus éloignés avaient révélé une très grande toxicité sérotoninergique mais aucun effet durable sur les neurones dopaminergiques.

Ces lésions neuronales, jointes au déclin normal de la fonction dopaminergique avec l'âge, peuvent donc conférer aux consommateurs d'ecstasy un risque accru de développer un syndrome parkinsonien.

Comme le note le docteur RICAUT « nous ne pouvons pas être totalement sûrs que les données animales soient généralisables aux hommes » mais néanmoins la neurotoxicité de l'ecstasy devrait par conséquent être envisagée dans le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson.

3) Une origine génétique ?

1.1 – Quelques cas

Dès le siècle dernier, certains auteurs avaient indiqué que la maladie était familiale dans 15 % des cas. Les premières études épidémiologiques n'ont cependant pas été convaincantes et demeurent de qualité critiquable.

Selon DUVOISIN 10 % des patients ont un antécédent familial de maladie de Parkinson. Ceci indique donc une prédisposition génétique.

Pour évaluer le rôle de l'hérédité, le niveau de concordance de la maladie (c'est-à-dire la présence de la même affection chez les jumeaux) a été étudié pour des paires de jumeaux mono et dizygotes.

Dans le cas des maladies héréditaires une concordance forte est observée chez les vrais jumeaux qui partagent le même patrimoine génétique. A l'opposé, la concordance est faible chez les jumeaux dizygotes qui ne partagent que 50 % de similitude de leur génome. Dans le cas de la maladie de Parkinson on n'a démontré qu'un faible taux de concordance (2 à 12 %).

En outre on a relevé l'existence de quelques cas familiaux de syndromes parkinsoniens, identiques cliniquement à la forme idiopathique dont la transmission est autosomale dominante.

En effet, GALBE en 1990 a rapporté des données cliniques concernant deux familles où la maladie semble se transmettre sur le mode autosomal dominant avec plusieurs points intéressants :

- la maladie est de début précoce (46.5 ans en moyenne) et d'évolution rapide (9.7 ans) entre (le début clinique et le décès du malade)
- les deux familles sont originaires du même village d'Italie. Pour chacune, certains membres ont émigré aux USA et on a trouvé des parkinsoniens aussi bien chez les migrants que ceux restés en Italie, mais la durée d'évolution est plus longue chez ces derniers, ce qui permet de penser que des facteurs environnementaux sont venus modifier l'évolution de la maladie.

De telles observations indiquent que l'anomalie d'un seul gène peut être à l'origine d'une authentique maladie de Parkinson. Ces dernières années plusieurs gènes responsables de formes héréditaires ont été identifiés. Il reste à noter que l'identification de ces gènes a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la maladie mais ces anomalies restent des cas exceptionnels.

1.2 – Anomalie du gène de l' α – synucléine

Une anomalie au niveau du gène responsable de la synthèse de l' α -synucléine localisée sur le chromosome 4 a été identifiée dans 13 familles italiennes et allemandes.

Les patients présentent une forme typique de la maladie à début précoce (vers 45 ans). Au sein de ces familles un individu a 50 % de risque de développer la maladie lorsque le père ou la mère est atteint, selon un mode de transmission autosomale dominante.

A ce jour, le rôle de l' α -synucléine reste inconnu bien qu'elle soit en quantité abondante dans les corps de LEWY, inclusions cytoplasmiques au sein des neurones atteints dans la maladie.

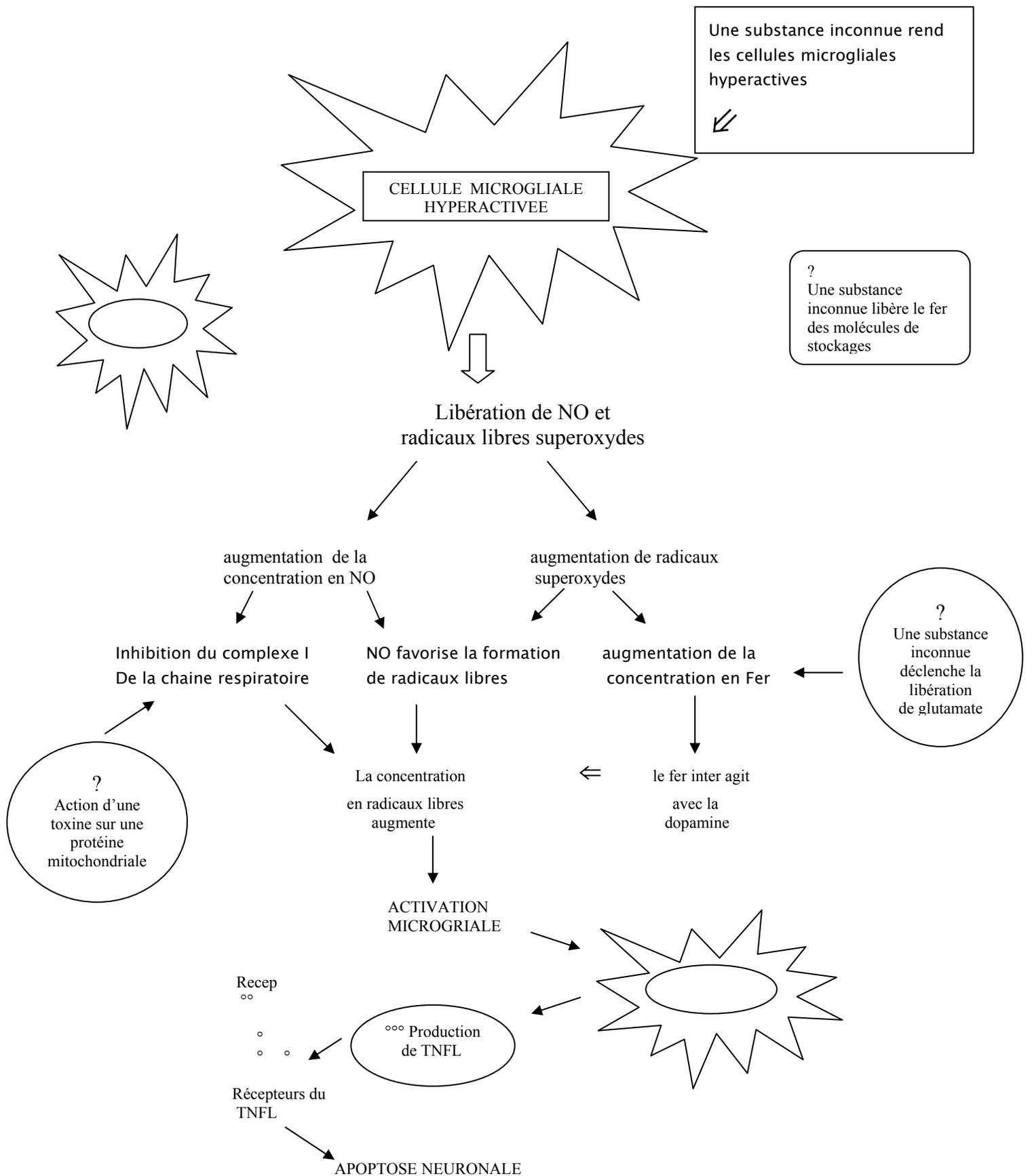
1.3 - Anomalie du gène de la Parkine

Une anomalie au niveau du gène responsable de la synthèse de la Parkine sur le chromosome 6 a également été retrouvée chez des patients dont la maladie a débuté précocement vers 30 ans.

Cette parkine joue un rôle dans les phénomènes de stabilisation du fonctionnement normal des neurones.

Les facteurs génétiques sont donc probablement plus importants qu'on ne le pensait. Il n'est donc pas possible d'exclure formellement que la maladie de Parkinson soit une maladie autosomale dominante à pénétrance faible.

Le plus probable est néanmoins qu'elle soit d'origine multifactorielle et pourquoi ne pas supposer qu'une anomalie génétique pourrait être responsable d'une plus grande sensibilité à un toxique environnemental responsable d'altérations métaboliques ?



Cascade de réactions cellulaires (chronologie théorique)

PARTIE II

II Traitement par la L DOPA : Révolution – déception

Avant les traitements modernes, l'évolution lente et progressive de la maladie se faisait vers l'aggravation et l'état grabataire : la survie moyenne était de 10 ans.

Aujourd'hui le traitement de la maladie de Parkinson s'est largement compliqué : différentes écoles s'affrontent confirmant ainsi que la thérapeutique n'est pas unique.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif ; le traitement initial fait donc appel à deux grandes possibilités thérapeutiques :

- **Les traitements neuroprotecteurs** :

en augmentant la survie neuronale, ils permettent de ralentir la progression de la maladie. Un grand nombre de substances ont montré leur efficacité in vitro (par exemple certains facteurs neurotrophiques ou antagonistes glutaminergiques) mais seuls antioxydants et inhibiteurs de la monoaminoxydase comme la sélégiline ont fait l'objet d'étude chez l'homme.

- **Les traitements symptomatiques** :

ils agissent quant à eux en restaurant le déficit dopaminergique et/ou en modulant les effets d'autres neurotransmetteurs (comme le glutamate, GABA et acétylcholine)

La L DOPA reste le traitement symptomatique de référence, les agonistes dopaminergiques représentant l'autre grande classe thérapeutique.

On notera que historiquement le premier traitement proposant l'extrait de belladone, visait à abaisser l'hyperactivité cholinergique.

A) DOPATHERAPIE : une révolution dans le traitement

1) Découverte

Découverte dans les années 60, la L DOPA (abréviation de dihydroxyphenylalanine) provient en grande partie d'une acide aminé (AA), la tyrosine constituant essentiel de la plupart des protéines.

Le dosage des concentrations de dopamine dans le système nerveux central laisse à penser à l'époque qu'elle devait être un neurotransmetteur à part entière et non pas simplement le précurseur de l'adrénaline et de la noradrénaline.

I. Carlsson, chercheur suédois fut le premier à faire la corrélation entre la dopamine et le tonus musculaire.

Il démontra en effet que c'est par l'effondrement des concentrations de dopamine cérébrale que l'on explique l'action de la réserpine, prescrite en pathologie humaine pour atténuer les délires psychiatriques et capable de provoquer une rigidité catatonique chez le rat.

Après avoir dosé le taux de dopamine dans le cerveau de patients décédés, retrouvé très faible, il démontra que la réserpine réduisait les concentrations de dopamine à l'origine de cette raideur musculaire.

2)– Anabolisme – récepteurs dopaminergiques

La voie naturelle de biosynthèse de la L DOPA utilise la tyrosine.

L'hydroxylation en méta du noyau benzénique de la tyrosine par la tyrosine hydroxylase produit le noyau pyrocatechol (dihydroxy 1, 2-benzène) commun aux catécholamines.

La décarboxylation en dopamine est ensuite réalisée par une autre enzyme : la DOPA décarboxylase.

Sa configuration associant deux groupements hydroxylés en 3 et 4 séparés d'un atome d'azote est indispensable à son interaction avec ses récepteurs et est responsable de son effet pharmacologique

On comprend dès lors l'action inhibitrice de deux enzymes qui agissent en modifiant sa structure et donc son activité :

- la catéchol – o –méthyl transférase (COMT) qui catalyse la méthylation du groupement hydroxyle en méta.
- La monoaminoxydase (MAO) responsable de l'hydrolyse du radical aminé primaire.

On dénote actuellement cinq sous types de récepteurs dopaminergiques, appartenant à la super famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires, regroupés en :

- deux formes structurelles du récepteur D1 avec D1A et D5 couplés positivement à l'adénylcyclase.
- trois formes du récepteur D2 avec D2, D3, D4 couplés négativement ou indépendants de l'adénylcyclase.

Il existe des interactions entre les sous types de récepteurs au niveau synaptique ; par exemple la stimulation des récepteurs D1 réduit l'affinité des récepteurs D2 pour la dopamine permettant un effet neuromodulateur.

La répartition encéphalique des divers sous types permet de présumer de leur implication dans divers processus fonctionnels.

Ainsi les récepteurs D1 sont ubiquitaires, corticaux et sous corticaux et seraient impliqués dans l'activité motrice et la mémoire du travail.

Les D2 sont essentiellement présents dans les ganglions de base et sont liés à la motricité.

Les D3 et D4 sont préférentiellement localisés au niveau du système limbique et pourraient être à l'origine de manifestations psychiatriques.

Le rôle des D4 et D5 reste à ce jour encore mal connu.

3) – Métabolisme

La dopamine ne franchissant pas la barrière hémato encéphalique (BHE), on administre son précurseur : la L DOPA, médicament le plus actif, est un précurseur de la dopamine capable lui de traverser la BHE et dont seul le stéréoisomère levogyre est actif.

La L DOPA est absorbée essentiellement au niveau du jéjunum où des phénomènes de compétitions se produisent avec des AA aromatiques issus de l'alimentation, par un mécanisme de transport satural pour le passage de la barrière intestinale, expliquant les variations intra individuelles d'activité du médicament.

La L DOPA se distribue largement dans tous les tissus y compris le cerveau où elle y est décarboxylée par la DOPA décarboxylase (DDC) en dopamine, molécule active stockée au niveau des neurones.

Néanmoins cette DDC est aussi présente dans les tissus périphériques et de ce fait seul 1 à 3 % de la dose ingérée gagne le cerveau et notamment le striatum.

L'importante destruction de L DOPA explique en grande partie les difficultés de mise au point d'un traitement par voie orale d'où la nécessité d'y associer un inhibiteur de la décarboxylase, permettant dès lors le franchissement de la BHE. On parle alors de la dopathérapie combinée associant

- L DOPA
- et inhibiteurs de la dopadécarboxylase (IDD) qui eux ne franchissent pas la BHE.

Cette association a permis de réduire considérablement les effets indésirables liés à la formation périphérique de dopamine à l'origine de vasoconstriction, vasodilatation, ou d'arythmies due à la stimulation des récepteurs α et β adrénergiques.

De plus la dopathérapie combinée permet de multiplier par un facteur dix la biodisponibilité de la dopamine au niveau du cerveau, et de diminuer les doses totales de L DOPA nécessaires à l'équilibration du traitement.

Aujourd'hui deux médicaments commercialisés contenant les deux molécules diffèrent par leur inhibiteur de décarboxylase associé (bensérazide ou carbidopa) et par la dose unitaire de L DOPA (tableau I).

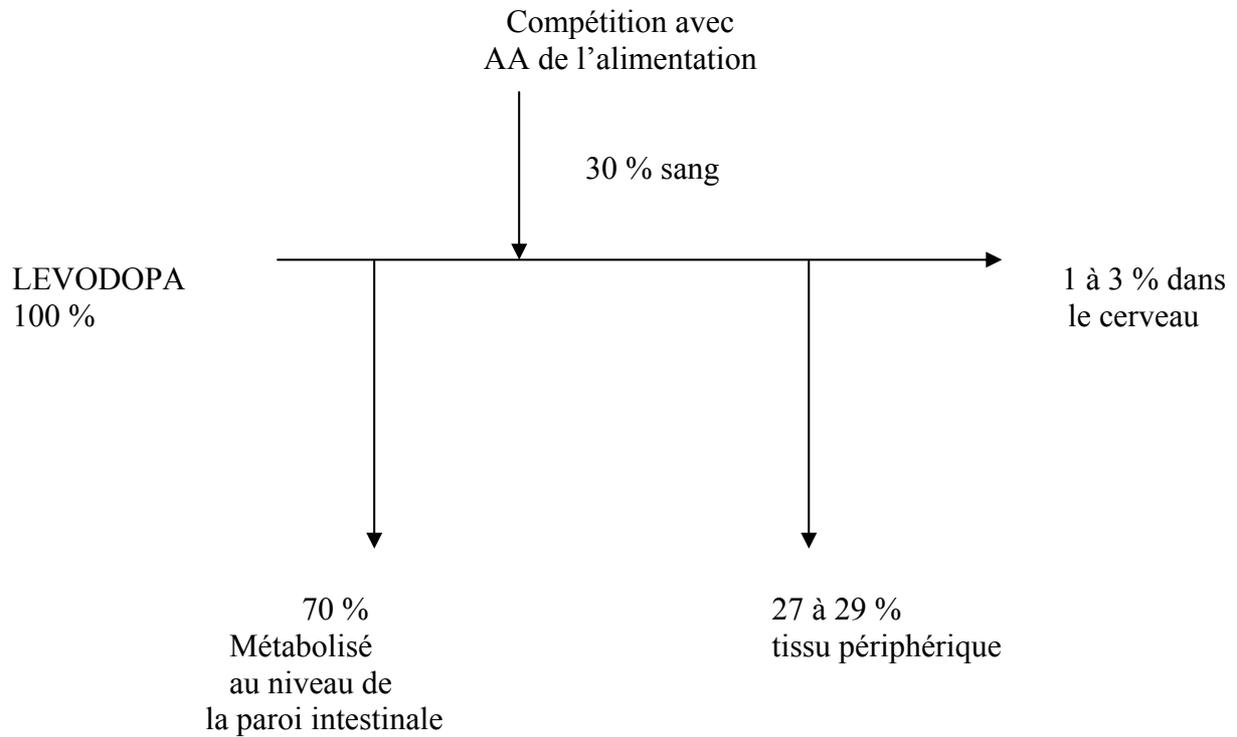
B) DOPATHERAPIE ou « lune de miel »

La L DOPA permet généralement une très nette amélioration ceci dès les premières prises, soit après plusieurs jours voire après deux à trois semaines de traitement à dose suffisante.

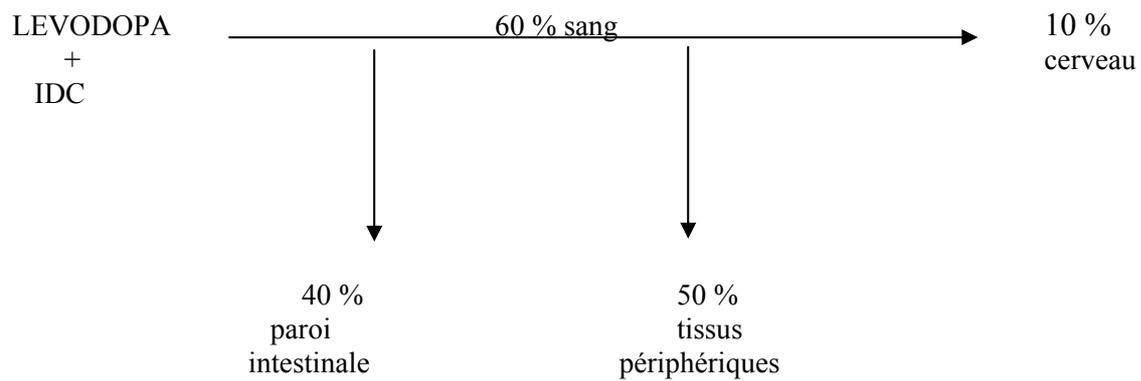
Son absence d'efficacité doit faire remettre en doute le diagnostic de la maladie de Parkinson.

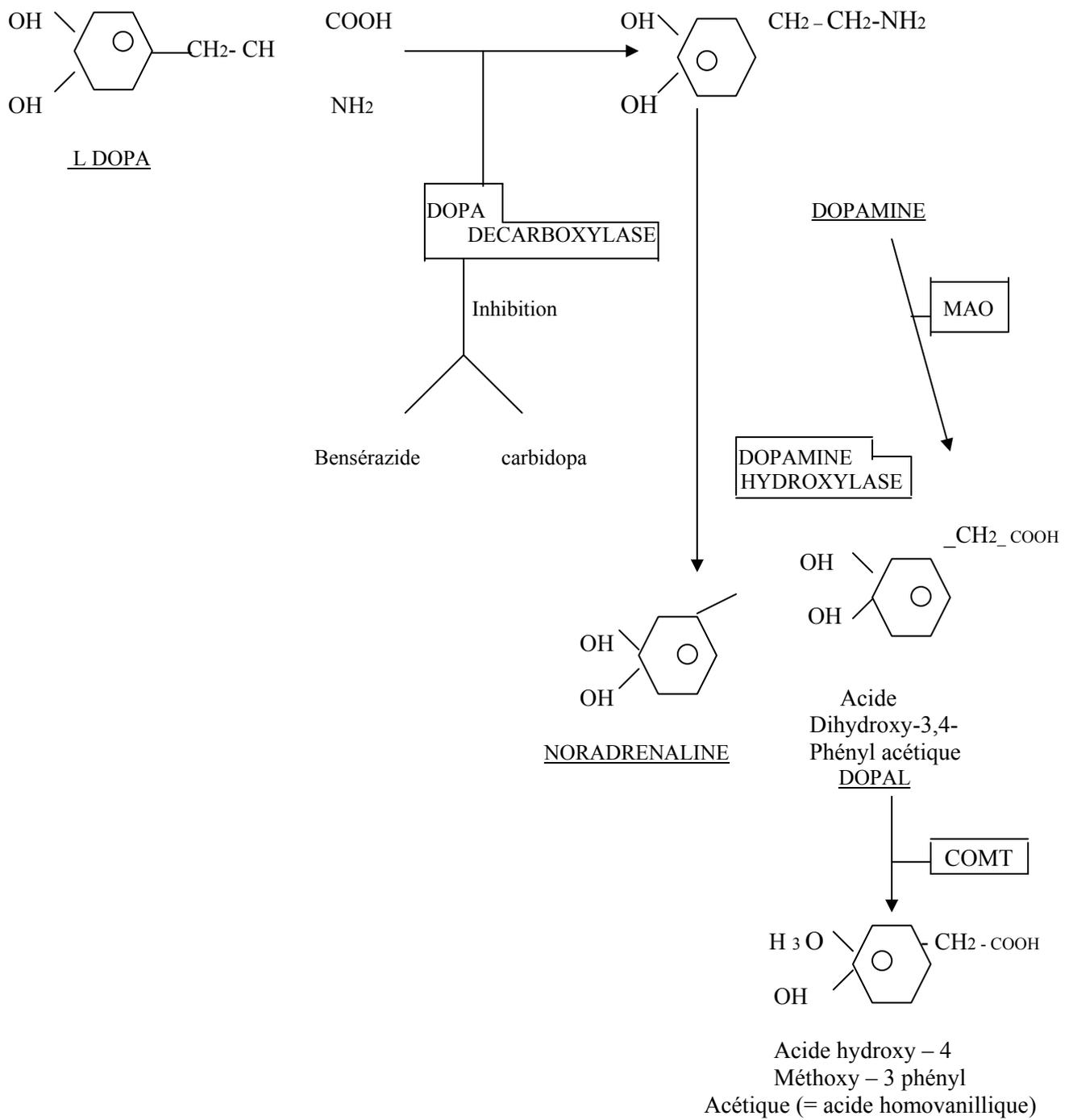
Efficace sur tous les signes de la triade, un peu moins sur les troubles de l'évolution, la mise en place de la dopathérapie fut une véritable révolution sur plusieurs aspects.

Métabolisme de la L DOPA



Métabolisme L DOPA – IDC (inhibiteur de décarboxylase)





Métabolisme de la L DOPA et inhibition

1) En terme de survie

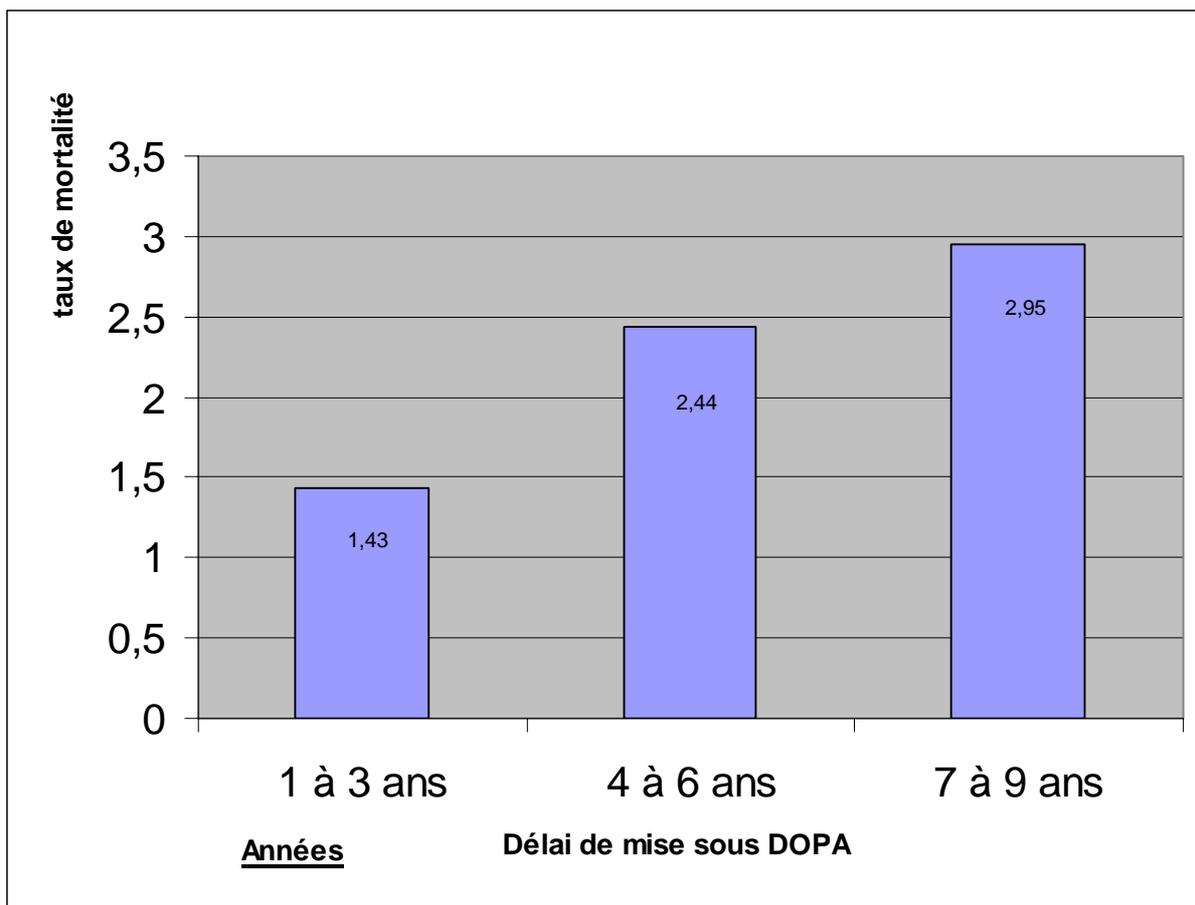
De nombreux travaux ont étudié les effets de la L DOPA sur l'espérance de vie des parkinsoniens. Clarke a montré que le taux de mortalité des patients atteints de la maladie de Parkinson a diminué notablement après l'arrivée de la L DOPA.

Une étude de cohorte a montré qu'avant l'introduction de la L DOPA (de 1949 à 1964) le taux de mortalité des malades était trois fois supérieur à celui de la population générale.

La plupart de ces cas ont été réétudiés après 6 ans de traitement par la L DOPA et ces derniers présentaient une diminution du taux de mortalité de 2,9 à 1,6 %.

Une autre étude de cohorte (Curtis et co. 1984) de 176 patients parkinsoniens a montré que le taux de mortalité était de 1,45 après 6 ans sous L DOPA mais remontait à 2,6 après 12 ans de traitement suggérant ainsi que le traitement n'avait que retardé le décès des patients.

D'autres études ont démontré que plus l'on retardait le délai de mise sous DOPA et plus le risque de mortalité était élevé, c'est le cas de l'étude réalisée par DIAMOND et all (tableau ci-dessous).



DIAMOND 1987

Mortalité après 15 années de Dopathérapie.

2) En terme de clinique

La L DOPA améliore nettement tous les signes de la triade parkinsonienne :

- tremblements de repos
- akinésie, symptôme le plus atténué par celle-ci
- et rigidité

3) Peu d'effets indésirables

A l'initiation du traitement, on observe peu d'effets indésirables et certaines de ces manifestations sont facilement accessibles à des traitements. Ces effets sont variables selon les patients et avec le temps, chez un même patient. Les principaux effets indésirables éventuels sont :

- **Nausées** : fréquentes en début de traitement ce qui justifie la prise quasi systématique (du moins pendant les premiers semaines de traitement) de médicaments préventifs de ces dernières avant chaque prise de L DOPA en particulier la domperidone (MOTILIUM), puissant agoniste D2 ne passant pas la BHE du moins aux doses prescrites.
- **Hypotension artérielle** : responsable de fatigues, vertiges voire de malaise lors du passage en position debout ce qui peut justifier l'association à un hypertenseur. En effet la correction de l'hypotension du début de traitement peut bénéficier de la midodrine (GUTRON ®) un alphaadrénomimétique d'action périphérique.
- **Troubles du rythme** : beaucoup plus rares, ils justifient la pratique d'un électrocardiogramme au moindre doute avant de débiter tout traitement par L DOPA.
- **Hallucinations** : accompagnées de confusion mentale, régressives à l'arrêt du traitement et elles surviennent essentiellement chez les patients âgés.

4) Rares contre indications

Les contres indications au traitement sont très rares, l'utilisation de la L DOPA étant discutée au cas par cas lors de la phase précoce d'un infarctus du myocarde ou de troubles psychiatriques graves.

5) Renforcements des autres voies

La L DOPA permet un renforcement des voies noradrénergiques. En effet, précurseur de l'adrénaline et la noradrénaline elle permet un renforcement des voies correspondantes, en partie elles aussi lésées dans la maladie de Parkinson.

C) Modalités de prise

La L DOPA doit être prise au moins trois fois par jour. L'absorption est meilleure 30 minutes avant les repas et ralentie en fin de repas.

On commence le traitement avec les doses les plus faibles possibles prises en fin de repas. L'horaire d'absorption est ensuite dicté par la réponse médicamenteuse, variable d'un patient à l'autre.

Le MODOPAR L P ® et le SINEMET L P ® sont moins influencés par l'alimentation mais leur posologie est parfois plus importante du fait de leur moins bonne absorption.

L'augmentation des doses se fait de manière très progressive afin de retarder l'apparition des effets indésirables.

Lors de l'oubli d'une prise le malade ne ressent pas les conséquences et il n'est pas nécessaire de doubler la dose lors du repas suivant.

En cas d'arrêt du traitement, les symptômes parkinsoniens réapparaissent au bout de plusieurs jours, le retour à l'état initial étant atteint en quelques semaines.

D) Dopathérapie : déception

L'instauration du traitement substitutif classique par la L DOPA transforme la vie du parkinsonien qui selon QUINN (revue neuro-psy Déc. 1997) entame avec ce traitement une véritable « lune de miel ».

Elle n'est malheureusement pas éternelle : après quelques années d'un résultat satisfaisant, les difficultés apparaissent. Elles sont dues en particulier aux troubles moteurs tardifs liés les uns, au traitement, et les autres à l'évolution même de la maladie.

1) Limites liées au traitement :

α) phénomènes de compétition

Les acides aminés neutres d'origine alimentaire peuvent entrer en compétition avec la levodopa au niveau des sites de résorption et de transport, dans le système nerveux central. A un stade avancé de la maladie lorsque la réponse à la L DOPA fluctue, les repas riches en protéines interfèrent de plus en plus avec l'absorption de la L DOPA la rendant de ce fait moins efficace.

β) Une ½ vie courte

La durée de vie de la L DOPA dans l'organisme est très brève, le pic de concentration maximale dans le sang se situe entre 30 minutes et 2 heures après l'absorption, et la concentration redevient presque nulle en quatre à six heures. Ce sont ensuite les neurones dopaminergiques survivants qui assurent l'amortissement de cette cinétique grâce à leur capacité de stockage et de sécrétion endogène de dopamine.

La réduction continue du nombre de neurones étant une constante de l'évolution de la maladie, après quelques années, la capacité de fixation de la dopamine devient quasi nulle et le malade ne répond plus à la dopathérapie.

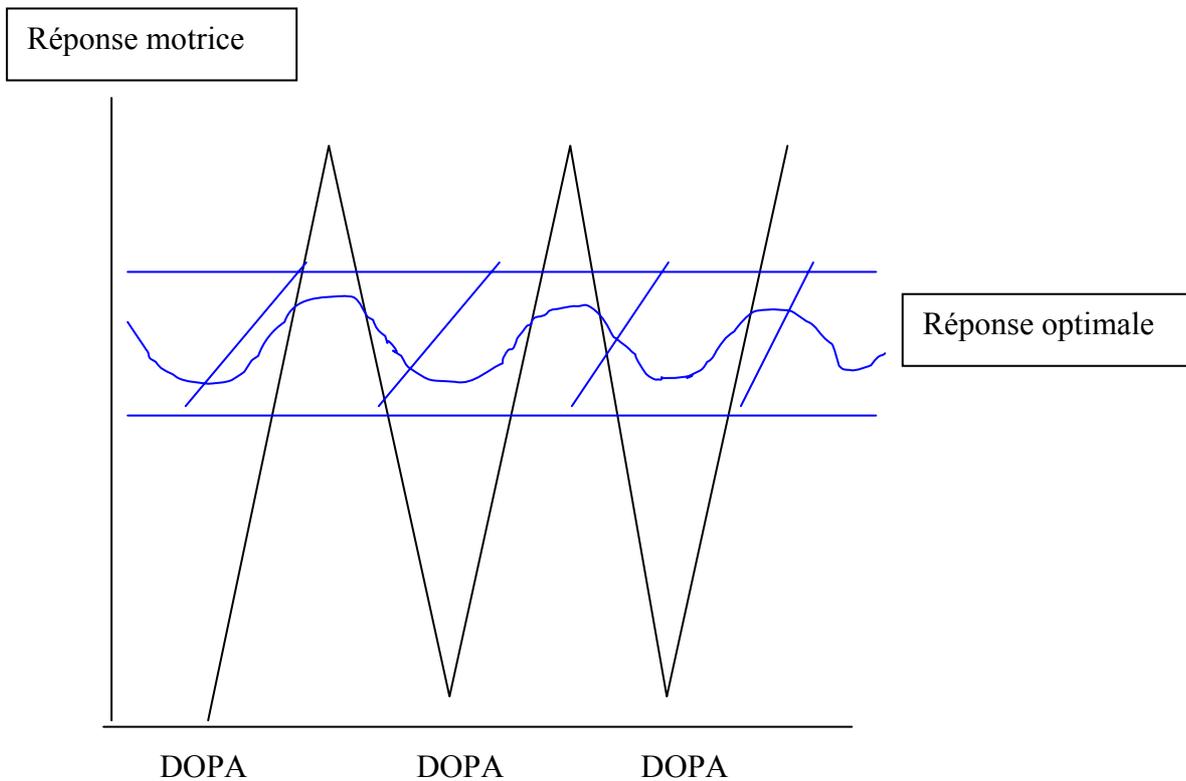


Figure 4 : Modification de la réponse thérapeutique au traitement par la L DOPA selon un mode discontinu (ici 3 prises par jour).

Plus tard l'état moteur tend à s'aligner sur les variations plasmatiques de L DOPA.

Dans les premières années, les capacités de stockages des neurones suffisent à maintenir la concentration plasmatique de la L DOPA : la réponse est optimale (tracé bleu).(figure 4).

γ) Dopamine, elle-même toxine endogène.

L'oxydation de la dopamine conduit à la production de superoxydes et radicaux libres, dont bons nombres de travaux ont mis en évidence leurs effets pathogènes.

Au sein du laboratoire de pharmacologie expérimentale, l'équipe de Monsieur H. ALLAIN a tenté de préciser ce qui détermine la toxicité de la dopamine, non pas en terme de concentration mais plutôt en fonction du schéma de libération de ce neurotransmetteur, l'idée étant qu'un relargage brutal même transitoire peut conduire à une mort cellulaire aggravant de ce fait la maladie.

L'hypothèse a été vérifiée in vitro chez le rat en ischémie transitoire cérébrale globale avec un modèle de relargage brutal et important : l'ischémie provoque ainsi une libération brutale de dopamine accompagnée simultanément de celle d'autres amines et AA excitateurs tel le glutamate ; le pic de dopamine passe alors de 1 à 4.

Selon l'équipe rennaise ce modèle pourrait mimer les phénomènes induits chez l'homme par l'administration chronique de lévodopa.

δ) Psychose dopaminergique

Les manifestations psychiatriques sont remarquables par la fréquence des hallucinations, surtout visuelles.

Elles sont généralement rencontrées en fin d'évolution ou lorsqu'il existe des troubles cognitifs associés.

Elles seraient liées à une stimulation excessive des neurones dopaminergiques, et touchent 20 % des patients traités sous L DOPA, essentiellement les sujets âgés de 65 à 70 ans évoluant vers un état démentiel.

2) Complications au long terme

Comme toute maladie neurodégénérative, les lésions progressent.

Par conséquent, le déficit dopaminergique augmente peu à peu ce qui se traduit par une majoration du syndrome parkinsonien au fil du temps.

L'évolution est marquée par la survenue de complications liées au traitement dopaminergique lui-même se traduisant par :

- des fluctuations motrices définies par la résurgence des signes parkinsoniens
- d'autre part des dyskinésies ou mouvements anormaux involontaires.

α fluctuations motrices

Les fluctuations correspondent à la réapparition de la symptomatologie parkinsonienne au cours du nycthémère.

Au départ c'est surtout à distance des prises médicamenteuses que le phénomène se manifeste : on parle alors **d'akinésie de fin de dose.**

Cette dernière est plus évidente en cas d'émotion, de stress, d'effort physique et s'atténue au contraire au repos ou au calme.

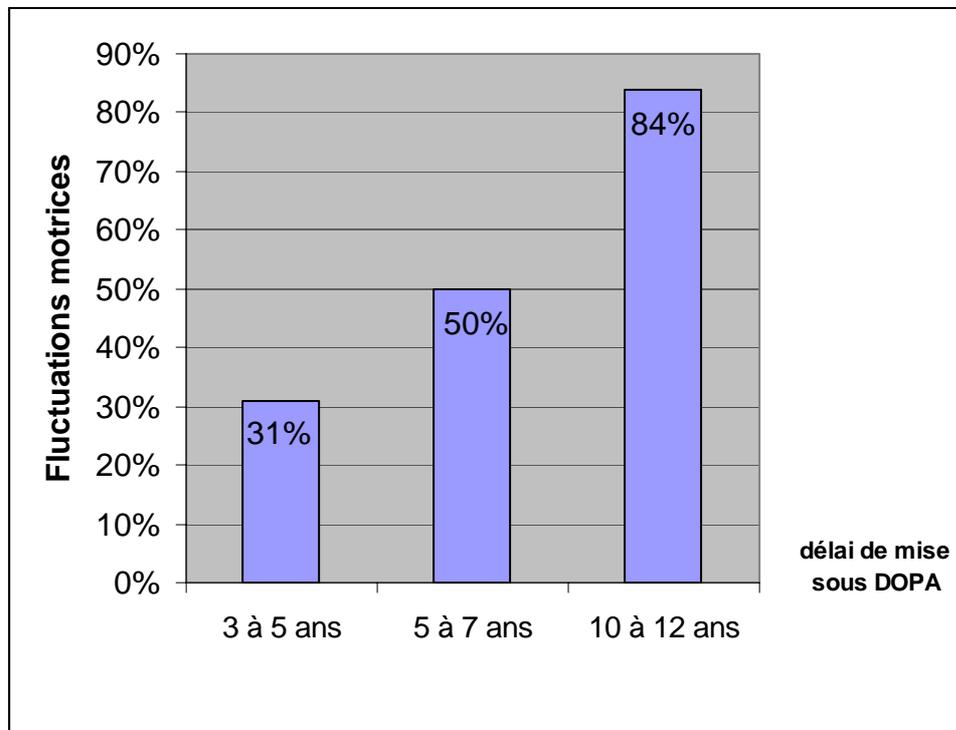
Puis avec l'évolution la réapparition de la symptomatologie est plus anarchique ; on parle alors de **phénomène « on-off »** avec passages assez brutaux d'un état non parkinsonien à un état pathologique sévère.

L'existence de ces deux états moteurs opposés et la brutalité du passage entre eux deux se fait rapidement en quelques secondes.

Imprévisible, ce phénomène touche 15 % des parkinsoniens sous dopathérapie et ceux qui ont une maladie à début précoce en souffrent le plus.

l'akinésie résistante ou insensible :

Cette période d'akinésie résiste à tout aménagement thérapeutique. Si chez certains elle survient de façon imprévisible et/ou occasionnelle, chez d'autres elle est régulièrement observée en fin d'après midi, de soirée ou parfois même le matin.



Incidence des fluctuations motrices chez le parkinsonien traité au long terme par la L DOPA (RINNE 83).

β Dyskinésies

Les dyskinésies correspondent à un phénomène tout à fait particulier dont la physiopathologie fait l'objet de nombreuses études.

En effet tout se passe comme si après quelques années de traitements (en moyenne 6 ans) le patient devient trop sensible au traitement dopaminergique.

Ainsi les phases d'améliorations s'accompagnent de mouvements incoordonnés, violents mal tolérés par le patient et souvent très invalidants, on distingue :

- **Les dyskinésies de milieu** de dose à l'acmé des concentrations plasmatiques de L DOPA.
- **Les dyskinésies de début ou fin de dose** ou dyskinésies biphasiques survenant lorsque les concentrations sanguines de L DOPA sont modérées ou en décroissance.

Elles s'accompagnent très fréquemment d'une recrudescence de tremblements, de phénomènes végétatifs désagréables, d'hypersudation profuse et de diverses manifestations d'angoisse.

- **Les dystonies d'extrême fin de dose** ou dystonies de période « off ». Elles apparaissent six à douze heures après une prise médicamenteuse lorsque les concentrations de L DOPA sont extrêmement basses mais non nulles.

Nosologie	Sémiologie	Physiopathologie
Dyskinésies de milieu de dose	-Mouvement choréiforme -Dyskinésie buccolinguofaciale - Dystonie céphalique - Anosognosie (précoce)	Excès de stimulation dopaminergique
Dyskinésies biphasiques	- Mouvements alternatifs répétitifs - Dystonie des membres inférieurs	Insuffisance de stimulation DOPA
Dystonies on - off	Dystonies des membres inférieurs (pied)	Insuffisance de stimulation DOPA

DYSKINESIES sous DOPATHERAPIE

A. DESTEE
Hôpital SALENGRO
Lille 1997.

Ainsi après quelques années d'évolution et de mise sous dopathérapie, fluctuations motrices d'efficacité et dyskinésies coïncident ; le quotidien du malade oscille entre des états parkinsoniens sévères et des phases de symptômes corrigés mais compliqués de phénomènes dyskinétiques.

De façon schématique, l'évolution de la maladie d'un patient sous L DOPA procède en 4 phases :

- 1) la phase diagnostique
- 2) la phase du bon contrôle de la symptomatologie ou « lune de miel »
- 3) la phase de complications motrices sous L DOPA
- 4) la phase de déclin

3) Explication de l'échappement thérapeutique

α) Une dégénérescence neuronale inéluctable

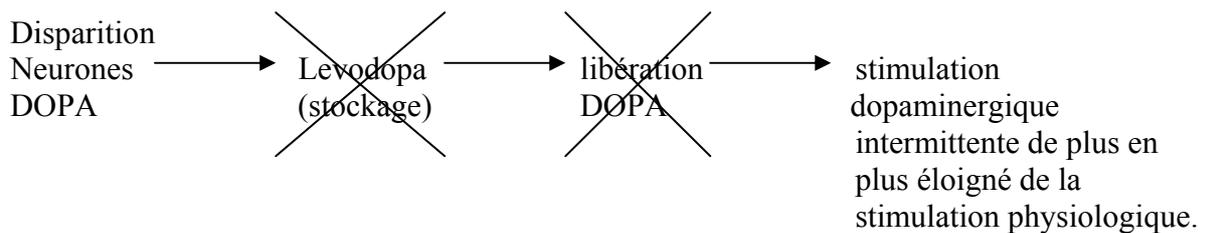
Chez les sujets non traités on observe au début de la maladie un phénomène de up- régulation.

En effet les voies qui amènent la dopamine aux récepteurs D2 vieillissent, cette dopamine n'est plus libérée à l'endroit attendu, en réponse les cellules cibles multiplient par 3 à 10 les récepteurs.

Le traitement par lévodopa normalise ce phénomène mais au cours de l'évolution de la maladie, au moment où survient l'échappement thérapeutique on s'est aperçu de l'apparition du phénomène inverse de down régulation de ces récepteurs c'est-à-dire de leur disparition plus ou moins importante limitant ainsi l'effet thérapeutique de la L DOPA.

Ce sont alors les neurones dopaminergiques survivants hyperactifs qui assurent l'amortissement de la faible demi-vie de la L DOPA, mais lorsque la perte neuronale devient critique, la seule DOPATHERAPIE ne permet plus d'assurer une stimulation neuronale stable.

L'état moteur du patient tend alors à suivre précisément l'évolution de la concentration plasmatique en L DOPA.



Lorsque la perte en neurones et la déplétion en dopamine striatale ont atteint près de 70- 80 %, les mécanismes compensatoires ne suffisent plus à maintenir un taux de neurotransmetteur suffisant.

Perte neuronale	< 70 %	70 – 80 %	> 80 %
Activité des neurones survivants	+ +	+ + +	+ + +
Sensibilité des récepteurs post synaptiques	N (normale)	N	↗
Transmission dopaminergique	Suffisante	suffisante	Insuffisante
Signes cliniques	Absents	Début clinique	Marqués
Réponse à la L DOPA	—	bonne	Fluctuations Mouvements involontaires

Mécanismes compensatoires de la perte neuronale
au sein du système nigrostriatal

(d'après AGID et COLL 1987)

β - Rôle des récepteurs D3

Malgré de nombreuses recherches, les mécanismes qui conduisent à la sensibilité à la L DOPA restent inconnus.

Aucune modification au niveau des récepteurs D1 et D2 de la dopamine n'a pu être mise en évidence.

L'équipe de l'INSERM a choisi d'explorer la piste d'une participation éventuelle du récepteur D3 (RD3), plus impliqué dans le contrôle des émotions.

Elle a, en effet, montré que l'expression du récepteur D3 est dépendante de l'intégrité de l'innervation dopaminergique.

Les chercheurs ont voulu évaluer la participation du récepteur D3 dans le processus de sensibilisation à la L DOPA.

Ils ont comparé ainsi le cerveau de rats parkinsoniens non traités avec celui de rats parkinsoniens qui traités développent une sensibilisation caractérisée par un effet moteur amplifié.

Cette sensibilisation s'accompagne chez le rat d'une synthèse considérable de récepteurs D3 aussi bien dans les parties du cerveau où il est naturellement synthétisé que dans les régions où il est normalement absent :

- la sensibilisation à la dopamine et l'apparition des récepteurs D3 coïncident. Cette sensibilisation découle directement de la synthèse de ces nouveaux récepteurs. En effet, l'utilisation d'un antagoniste D3 empêche l'excès de l'effet moteur de se manifester.

Ces chercheurs ont montré parallèlement un déséquilibre dans la synthèse de deux neuropeptides

- la dynorphine
- et la substance P, suggérant ainsi que ce déséquilibre, engendré par l'augmentation des récepteurs D3 est responsable de l'effet moteur accru c'est - à - dire de la sensibilisation qui apparaît au cours du traitement.

Ceci a été démontré chez l'animal, et ces résultats ouvrent ainsi la voie à une nouvelle perspective thérapeutique adjuvante du traitement de la L DOPA.

En effet les chercheurs du CNRS et l'université Victor SEYELEN ont découvert une molécule aux propriétés particulières : la B P 892.

Ce BP 892 est un agoniste partiel sélectif du récepteur D3 agissant comme un agent modulateur et permet de maintenir la stimulation du récepteur D3 à un niveau contrôlé !

Les singes rendus parkinsoniens traités par une combinaison L DOPA et BP 892 voient bien disparaître leurs dyskinésies sans pour autant voir réapparaître leurs symptômes parkinsoniens.

Des études cliniques demandent maintenant à être menées chez des patients parkinsoniens victimes des dyskinésies sous L DOPA pour confirmer ces résultats expérimentaux.

E – Moyens d’optimisation de la dopathérapie

1) Fractionner les prises

Devant l’apparition des phénomènes d’épuisement de fin de dose, la majoration de la fréquence des prises et / ou l’augmentation de la dose constitue une stratégie thérapeutique classiquement proposée.

Le rythme optimal d’administration de levodopa pourrait correspondre à l’administration de la dose suivante immédiatement avant le fléchissement de la dose précédente.

2) Aménager les horaires de prises en fonction des apports protidiques

Les acides aminés d’origine alimentaire peuvent entrer en compétition avec la levodopa au niveau des sites de résorption et de transfert dans le système nerveux central.

A un stade avancé de la maladie, lorsque la réponse thérapeutique à la L DOPA fluctue, les repas riches en protéines peuvent donc interférer avec l’absorption du médicament et le rendre moins efficace.

Il est donc préconisé de faire en sorte :

- que les prises de L DOPA soient éloignées le plus possible des heures de repas.
- d’absorber peu de protéines dans la journée où les prises du médicament sont les plus nombreuses et de rattraper le soir la dose quotidienne de protéines nécessaires à l’organisme (on favorisera dans la journée : légumes frais, sucres graisses végétales, fruits exceptés les fruits secs, jus de fruit).

L’effet d’un régime appauvri en protéines ou d’une redistribution protéique dans la journée a été évalué chez des patients atteints de fluctuations dans plusieurs essais cliniques.

Ces régimes alimentaires permettent d’améliorer l’état moteur des patients et de rallonger l’état « ON » de ces derniers dans la journée.

Ces études ont été effectuées chez un petit nombre de 5 à 10 malades sur une courte durée (1 à 5 jours).

Les effets de ces régimes alimentaires évalués à plus long terme (en moyenne 1 an) révèlent que 70 à 88 % des malades parkinsoniens ont vu leur état s’améliorer (voir tableau suivant).

Tableau I. – Evaluation d'un régime pauvre ou redistribué en protéine à la phase évoluée de la maladie de Parkinson.
Assessment of low-protein or redistributed-protein diets in advanced-stage Parkinson's diseases.

Niveau De prévue	Etude	Design	Durée de l'étude	Patients			Médicaments associés	Critères d'évaluations	Résultats	Commentaires
				Nb	Âge	Durée Maladie				
Niveau 1	Tsui et al., 1989	DA, CO, rando 2 régimes : Riche ou pauvre En prot.	5 jours x 2	10	64	12,4	ON-OFF	Levodopa bromocriptine selegiline	- Modified columbia scale - temps ON (heure) - dyskinésies	- amélioration du columbia scale avec le régime pauvre en prot (p < 2,02) - augmentation du temps ON avec régime pauvre en prot (p < 2,02) - dyskinésie : pas de différence
Niveau 2	Cartier et al., 1989	CO, rando 3 régimes : - 1,6 g/kg prot - 0,8 g/kg prot Réparti dans Journée - 0,8 g/kg prot Le soir	3 jours	5			Fluctuantes	Levodopa	- tapping - marche - dyskinésies - temps ON (p. cent)	- p. cent ON augmente de 51 p. cent à 67 p. cent (0,8g/kg prot réparti) de 51 p. cent à 77 p. cent (0,8 g/kg prot le soir) - augmentation non significative des dyskinésies avec régime à 0,8 g/kg
Niveau 2	Pincus et Barry, 1987	CO simple aveugle 2 régimes : - 7 g /j prot - 160 g /j prot	2 jours	6			ON- OFF	Levodopa	- NW disability scale - score de dyskinésies	- NW disability scale : 34 (160 g prot) vs 10 (7g prot) p < 0,01 - score de sykinésies 2 (160 prot) vs 16 (7 g prot)

DA : double aveugle ; CO : cross over ; par : groupe parallèle, rando : randomisé, prot : protéine, NW disability scale : Northwestern distability scale.

3) Addition d'un prokinétique

L'utilisation d'un agent prokinétique permet d'augmenter l'absorption de la levodopa en facilitant la vidange gastrique et le transit du médicament au niveau du duodénum.

Le cisapride (PREPULSID) a été proposé pour réduire les variations d'efficacité de la L DOPA dues aux troubles de la motricité digestive chez le parkinsonien : en favorisant la libération d'acétylcholine, il permet d'accélérer le transit intestinal et la vidange gastrique. Mais ce médicament n'est pas dénué d'effets indésirables et est soumis maintenant à une restriction de délivrance.

4) – Modification de la forme galénique

- Forme L P

La perte progressive des neurones nigrostriataux entraîne une diminution des capacités de stockage. De ce fait les neurones survivants ne peuvent plus répondre aux fluctuations des taux plasmatiques et les récepteurs dopaminergiques sont exposés en alternance à des faibles et fortes concentrations de dopamine.

Les préparations à libération prolongée permettent de diminuer significativement :

- ➔ les fluctuations sériques
- ➔ le pourcentage journalier des épisodes « OFF ».

En effet ces formes galéniques dites L P (libération prolongée) modifient la cinétique de la L DOPA et donc le profil de la réponse clinique.

Avec les formes standard, le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, le délai d'apparition du déblocage moteur est en moyenne de quarante cinq minutes avec une durée de réponse clinique variable d'un patient à l'autre (O. RASCOL, service de pharmacologie médicale et clinique CHU Toulouse).

Avec les formes à libération prolongée, l'absorption est ralentie et le délai d'apparition du déblocage est rallongé, mais le reblocage survient plus tardivement.

Du fait d'une biodisponibilité inférieure à celles des formes standard, leur posologie est plus importante mais le bénéfice thérapeutique est allongé dans le temps et ces formes sont moins influencées par l'alimentation.

- Forme dispersible

L'administration d'une formulation buvable de levodopa a été proposée lorsque un ajustement posologique précis ne peut être obtenu au moyen de formulations classiques de même que chez des patients atteints de troubles de la déglutition.

En France, la lévodopa / bensérazide dispersible est commercialisée et une préparation liquide à base de lévodopa / carbidopa associée à de l'acide ascorbique est également utilisée.

Une étude faite par Fornadie et al. (1994) a comparé différentes formulations (dispersible, L P, standard) chez 20 patients présentant des akinésies matinales : la forme dispersible raccourcit significativement la latence du déblocage moteur mais par contre ne prolonge pas sa durée.

Tableau I : Les médicaments contenant de la L-dopa

Nom commercial	Dénomination commune internationale	Présentation
Modopar ® 62,5 mg	L-dopa 50 mg + bensérazide 12,5 mg	Gélules bleues et grises
Modopar ® 125 mg	L-dopa 100 mg + bensérazide 25 mg	Gélules bleues et roses
Modopar ® 250 mg	L-dopa 200 mg + bensérazide 50 mg	Gélules bleues et marron
Modopar ® LP 125 mg	L-dopa 100 mg + bensérazide 25 mg	Gélules bleues et vertes
Modopar ® 125 mg dispersible	L-dopa 100 mg + bensérazide 25 mg	Comprimés sécables, blancs
Sinémet ® 100 mg	L-dopa 100 mg + carbidopa 10 mg	Comprimés ovales sécables , bleu clair
Sinémet ® 250 mg	L-dopa 250 mg + carbidopa 25 mg	Comprimés ovales sécables, bleu clair
Sinémet ® LP 100 mg	L-dopa 100 mg + carbidopa 25 mg	Comprimés ovales non sécables, roses
Sinémet ® LP 200 mg	L-dopa 200 mg + carbidopa 50 mg	Comprimés ovales sécables, pêche

PARTIE III

III - Alternative à la dopathérapie

① Alternative médicamenteuse :

Après une période de « lune de miel » sous L DOPA, plus ou moins longue, la maladie de Parkinson voit sa présentation se modifier et s'aggraver du fait de la survenue de troubles moteurs dopa induits (fluctuations motrices et dyskinésies) et des signes propres à son évolution même (dysautonomiques, psycho comportementaux et cognitifs) dopa résistants.

On notera qu'avant tout réajustement thérapeutique, il faut rechercher les médicaments susceptibles d'aggraver les périodes ON ou OFF sous dopathérapie : neuroleptiques cachés (antiémétiques, anti vertigineux) ou atypiques (risperidone et olanzapine), antibiotiques (macrolides) qui modifient les taux plasmatiques de L DOPA ou les facteurs qui risquent d'aggraver les dyskinésies : automédication excessive de L DOPA.

Tous ces effets indésirables ont poussé les chercheurs et les cliniciens à se tourner vers d'autres approches thérapeutiques tenant compte :

- de l'affection et surtout son évolution
- du patient et de son handicap
- des armes pharmacologiques à disposition
- et être attentif aux progrès scientifiques avec les nouvelles techniques chirurgicales.

A- Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques sont des médicaments dont les propriétés chimiques permettent de stimuler directement les récepteurs dopaminergiques sur lesquels se fixe habituellement la dopamine.

L'intérêt de leur utilisation réside dans leur capacité à procurer un effet anti parkinsonien en diminuant la fréquence de certains effets indésirables rencontrés avec la levodopa.

Ces agonistes présentent plusieurs avantages par rapport à la dopathérapie :

- Ils agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques, ne nécessitant pas de transformation dans l'organisme pour être actifs.
- Leur action est indépendante de la destruction des neurones dopaminergiques rencontrés au cours de la maladie.
- Certains agonistes agissent sur des sous types de récepteurs ce qui leur attribuent moins d'effets secondaires.
- Ils n'entrent pas en compétition avec les protéines par leur absorption et leur transport au niveau du cerveau.
- Leur durée de vie dans le sang est plus longue que celle de la levodopa ce qui permet un nombre de prises médicamenteuses plus faible et une stimulation des récepteurs plus prolongée.
- Enfin un rôle de protection des neurones dopaminergiques leur est associé (démonstré sur cultures cellulaires et chez l'animal bien qu'aucune étude ne l'ait jamais véritablement démontré chez l'homme).

Les résultats d'études cliniques démontrent que ces bénéfices théoriques apportent des bénéfices véritables tel que :

- ❖ Une diminution de l'incapacité fonctionnelle,
- ❖ Une diminution des fluctuations motrices
- ❖ Une diminution des dyskinésies.

Tout comme la L DOPA, les agonistes doivent être administrés à dose efficace, des doses faibles pouvant avoir un effet paradoxal sur la symptomatologie. Le passage d'un agoniste à l'autre peut-être rapide sans repasser par la progression posologique de début.

Ces agonistes peuvent être divisés en deux groupes

⇒ les molécules dérivées de l'ergot de seigle qui possèdent outre des effets agonistes DOPA, des propriétés alpha -adrénergiques ou sérotoninergiques

- avec la bromocriptine
- le pergolide
- le lisuride
- le cabergolide (non commercialisé en France)

⇒ les molécules plus récentes et synthétiques non dérivés de l'ergot de seigle :

- avec le piribedil
- le ropinirole
- le pramipexole
- l'apomorphine

Cette distinction est importante puisque les médicaments dérivés de l'ergot de seigle, lorsqu'ils sont administrés à forte dose peuvent provoquer des effets indésirables sérieux, par exemple de l'érythroméralgie (décoloration rougeâtre, très douloureuse de la peau), une vasoconstriction coronarienne, un vasospasme menant à un phénomène de Reynaud.

Les autres effets indésirables sont communs à tous les agonistes du fait d'une stimulation des récepteurs dopaminergiques. Périphériques et centraux les principaux effets retrouvés sont : nausées, vomissements, hypotension et hallucination.

1) Les dérivés à structures indoliques :

a) bromocriptine :

C'est l'agoniste dopaminergique le plus ancien, introduit en 1976, il possède un puissant effet agoniste D2 et une faible activité antagoniste D1. Peu sélective, cette molécule stimule également les récepteurs sérotoninergiques et alpha – adrénergiques.

Utilisé en monothérapie, elle permet une amélioration clinique chez 30 à 60 % des patients. Cependant les résultats d'une étude prospective faite en Grande Bretagne par le Parkinson 's Deasese Research Group ont démontré que la levodopa est mieux tolérée et produit une amélioration clinique sans moins d'effets indésirables.

Utilisée en association avec la lévodopa, elle permet une diminution moyenne de 20 % de la dose de lévodopa ainsi qu'une amélioration de la fonction motrice.

b) Pergolide :

Commercialisé depuis peu en France, le pergolide est un puissant agoniste D2 et D3 et tout comme la bromocriptine ce dérivé ergotique stimule en plus les récepteurs sérotoninergiques et alpha adrénergiques.

Sa longue ψ vie de 27 h lui confère un avantage théorique par rapport à la bromocriptine : en effets les concentrations plasmatiques fluctuent moins et donc permettent une stimulation plus soutenue des récepteurs.

Le pergolide molécule utilisée depuis 10 ans en France produit les mêmes effets indésirables que les autres agonistes dérivés de l'ergot de seigle.

Toutefois une légère augmentation bénigne des enzymes hépatiques a été relevée ainsi qu'une prévalence plus importante d'hypotension orthostatique et d'angine de poitrine.

Principales caractéristiques des dérivés indoliques

	Présentation	affinité pour les récepteurs	biodisponibilité (%)	ψ vie (heures)	Eventail posologie (mg)	Equivalent de dose (mg pour 100 mg de DOPA)
BROMOCRIPTINE						
PARLODEL ® 2,5 PARLODEL ® 5 PARLODEL ® 10 BROMOKIN 2,5; 5; 10	comprimé gelule	antagoniste D1 agoniste D2, D3, D4, D5	28 %	3 – 8	5 – 40	10
LISURIDE DOPERGINE 0,2 AROLAC 0,2 DOPERGINE 0,5	Comprimé sécable	antagoniste D1 agoniste D2, D3, D4	10 à 20 %	1 – 7	0,2 – 5	0,6
PERGOLIDE CELANCE 0,05 CELANCE 0,25 CELANCE 1	Comprimé sécable	agoniste D1, 2, 3, 4, 5	20 %	16 – 21	0,5 – 5	1
CABERGOLIDE	non disponible En France	agoniste D2, 3, 4	50 – 80 %	65 – 72	1 – 6	non précisé

Pr GUI- CHAZOT (neurologie CHU Lyon)

c) le lisuride :

Le lisuride est un agoniste des récepteurs D2, D1 et S-HT₂. Hydrosoluble il possède une efficacité semblable à celle de la bromocriptine et au pergolide, mais semble moins apprécié puisque sa capacité de diminuer, seul, les fluctuations motrices est légèrement inférieure aux deux autres molécules.

d) le cabergolide :

Jusqu'à présent non commercialisé en France, ce dérivé ergopeptique a démontré aux Etats-Unis et au Canada une efficacité semblable à la bromocriptine. En association il a permis une diminution significative de la dose de levodopa ainsi qu'une nette amélioration de la fonction motrice en monothérapie. L'avantage principal du cabergolide est sa longue ψ vie de 65 heures qui permet une administration uni quotidienne, une meilleure observance du traitement et en théorie une stimulation plus continue des récepteurs dopaminergiques.

2) les dérivés à structure non indolique

a) Piribedil :

Le piribedil fut le premier médicament d'origine française à rejoindre en 1990 l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson.

Cette molécule possède 3 grandes activités pharmacologiques :

- agoniste dopaminergique par stimulation des récepteurs DOPA au niveau des vaisseaux cérébraux et périphériques.
- propriété vasodilatatrice cérébrale
- propriété vasodilatatrice périphérique.

Efficace sur le tremblement, l'akinésie et l'hypertonie, il est utilisé seul quand le tremblement domine la symptomatologie ce qui permet de retarder le recours à la L DOPA qui peut par ailleurs lui être associée.

b) Ropinirole :

Les résultats d'études pharmacologiques démontrent que le ropinirole possède une haute affinité pour les récepteurs D2. Cependant son affinité pour les récepteurs D3 est vingt fois supérieure à celle pour les récepteurs D2 et 50 fois plus importante pour les récepteurs D4.

Ces propriétés pharmacologiques miment celles de la dopamine.

Comparativement à la bromocriptine et au pergolide, le ropinirole est très spécifique des récepteurs DOPA et possède peu voire pas d'affinités pour les autres récepteurs

Une étude prospective a comparé le ropinirole à un placebo chez des parkinsoniens.

3 % des patients recevant le placebo ont connu une détérioration de leur maladie, et 29 % des patients sous placebo ont dû débiter la levodopa versus 11 % des patients recevant le ropinirole.

On notera tout de même que deux interactions dites majeures ont été documentées avec le ropinirole :

- la ciprofloxacine par inhibition du cytochrome P450, augmente la concentration maximale du ropinirole .
- les oestrogènes qui diminuent la clairance du ropinirole de 36 % et prolonge la ψ vie à 9 h.

c) le pramipexole

Le pramipexole non commercialisé en France est un agoniste des récepteurs dopaminergiques D3 et à un moindre degré D2. Expérimentalement le pramipexole a un effet neuroprotecteur qu'on pourrait s'attendre à retrouver chez les malades, mais ceci reste encore à démontrer.

d) l'apomorphine

L'apomorphine est un dérivé hémi - synthétique utilisé par voie injectable sous cutanée, étant donné une biodisponibilité par voie orale très faible, liée à un effet de premier passage hépatique. Cette molécule stimule intensément les récepteurs D1 et D2 comme la dopamine. Sa durée d'action est très faible (de l'ordre d'une heure) ce qui le fait réserver aux fluctuations brutales de l'état moteur observées en cas de maladie évoluée (lors des effets ON – OFF) d'autant plus que sa toxicité neuropsychiatrique est faible. Une forme sublinguale et intra nasale sont en cours de développement.

Caractéristiques des principaux agonistes dopaminergiques : dérivés non ergotés

DENOMINATION	PRESENTATION	AFFINITE Des RECEPTEURS	ψ VIE PLASMATIQUE	BIODISPONIBILITE	EVENTAIL des posologies	EQUIVALENT de dose
		(%)	(h)	(%)	mg/jr	mg pour 100 mg de L. DOPA
PIRIBEDIL (20 et 50 mg) TRIVASTAL®	comprimé enrobé	agoniste D1 ? agoniste D2, 3	21	10	50 – 250	50
ROPINOROLE (0,25 ; 0,5 ; 1 ; 2 et 5 mg) REQUIP®	comprimé non sécable	agoniste D2, D3, D4	3 – 6	35 – 60	6 – 24	6
PRAMIPEXOLE	non disponible En France	agoniste D2, D3, D4	8 – 12	> 90	1,5 – 4,5	1
APOMORPHINE APOKINON® stylo (30 mg/3ml)	stylo pour injections cutanées	agoniste D1, D2	0,25 – 0,5	95 – 100	95 – 100	1 à 10 mg injection par jour

Pr Gui – CHAZOT Service Neurologie Lyon.

B – Autres traitements symptomatiques :

B1) Amantadine (MANTADIX ®)

L'amantadine est un antiviral avec des propriétés anti parkinsoniennes découvertes de façon fortuite lors du traitement d'une épidémie d'influenza en 1960.

Le mécanisme d'action de l'amantadine est encore mal connu. Les chercheurs pensent que plusieurs actions peuvent expliquer son efficacité en monothérapie ou comme adjuvant à la levodopa.

L'amantadine augmenterait la libération de la dopamine au niveau de la fente synaptique, stimulerait les récepteurs dopaminergiques, et inhiberait le recaptage de la dopamine dans les boutons présynaptiques. De plus des propriétés anticholinergiques de même qu'un effet antagoniste du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) lui sont reconnus. Ce dernier mécanisme pourrait induire une neuroprotection ainsi qu'une diminution des dyskinésies.

Introduite à la dose de 100 mg une fois / jour, la posologie sera augmentée lentement jusqu'à 100 mg 2 ou 3 fois par jour.

Moins bien toléré chez les personnes âgées compte tenue d'une élimination majoritairement rénale, ses propriétés anti cholinergiques augmentent les risques de confusions, d'hallucinations ou de cauchemars.

B2) Les inhibiteurs enzymatiques :

- inhibiteur de la COMT

Après la décarboxylase, la catéchol – 0 – méthyl transférase (COMT) est la deuxième voie métabolique la plus importante pour la lévodopa. Le COMT se charge de transformer la lévodopa en un métabolite nommé le 3-0- méthyl DOPA qui empêche la pénétration de la lévodopa au travers de la barrière hémato encéphalique. Par inhibition de cette enzyme, le taux de dopamine est ainsi maintenu.

L'entacapone et la nitecapone agissent essentiellement au niveau périphérique en inhibant donc la transformation de la L DOPA en 3 méthyl-0-DOPA. (on notera la suppression de la tolcapone, inhibiteur de la COMT en France en 1998 après la survenue de plusieurs cas d'hépatites fulminantes).

Les résultats d'études pharmacologiques ont démontré qu'avec ces molécules on prolongeait la ψ vie d'élimination de la lévodopa de 100 % et le bénéfice clinique attendu avec ce prolongement se trouve dans :

- la diminution de l'effet d'épuisement
- la diminution des fluctuations motrices fréquentes dans les phases avancées de la maladie.

Une dose de 200 mg de ces inhibiteurs administrée avec chaque dose de levodopa optimise l'efficacité de cette dernière.

- inhibiteurs de la MAO :

La sélégénine (DEPRENYL ®) est un inhibiteur irréversible et sélectif de la mono amino oxydase B responsable du catabolisme de la dopamine endogène et exogène provenant de la levodopa.

La posologie de 2,5 à 10 mg par jour permet de prolonger la durée d'action de la lévodopa ; cette molécule traverse bien la barrière hémato encéphalique, sa demi vie plasmatique est de l'ordre de 40 heures mais l'effet thérapeutique est bien plus prolongé, puisque lié au turn-over de la MAO réalisé en 10 jours.

Il faut relever que son association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est fortement déconseillée puisque la MAO participe également au catabolisme des indolamines (potentialisation d'un risque de syndrome sérotoninergique).

B3) les anticholinergiques

Trihexyphenidyle (PARKINANE ®, ARTANE ®)

On utilise ces médicaments afin de bloquer les récepteurs muscariniques striataux. Les anticholinergiques produisent un soulagement des tremblements qui reste tout de même inférieur à celui produit par la lévodopa ; leur utilisation reste réservée aux tremblements réfractaires à la lévodopa entraînant une grande incapacité fonctionnelle.

De plus, les anticholinergiques par blocage des récepteurs muscuriniques sont responsables

- d'effets indésirables périphériques :
 - ❖ sécheresse buccale
 - ❖ constipation
 - ❖ dysurie
 - ❖ troubles de l'accommodation
- d'effets indésirables centraux :
 - ❖ trouble de la mémoire
 - ❖ syndrome confusionnel

Ces derniers rendent donc difficile leur utilisation chez les personnes âgées pourtant terrain de prédilection de la maladie de Parkinson. L'adénome prostatique et le glaucome par fermeture de l'angle contre indiquent leur usage.

C) Quelle stratégie adopter ?

A ce jour les médicaments anti parkinsoniens constituent uniquement un traitement symptomatique et n'influencent pas l'évolution de la maladie.

Si un traitement initial classique de type dopaminergique avec les agonistes dopaminergiques, peut-être un appoint symptomatique intéressant au début de la maladie, un handicap fonctionnel apparaît rapidement justifiant un traitement plus efficace. Dès lors vaut-il mieux commencer par la lévodopa ? Les agonistes dopaminergiques en monothérapie ? Ou bien l'association des deux traitements ?

1) L DOPA en monothérapie ?

La mise en route progressive de l'association L DOPA – inhibiteur des décarboxylases, donne des résultats habituellement significatifs et durables sur la triade parkinsonienne et entraîne selon la plupart des études, une augmentation de l'espérance de vie d'environ 5 ans.

Cependant, les risques de survenue de complications sévères à long terme tendent à remettre en question la place de la L DOPA comme traitement initial aux bénéfices des agonistes dopaminergiques : en effet une première exposition à la L DOPA favoriserait la survenue ultérieure de dyskinésies quel que soit le traitement dopaminergique utilisé.

Il faut se souvenir que dans les années 60, avant l'introduction de la dopamine dans le traitement de la MPI, on n'observait jamais de dyskinésies.

En expérimentation chez le singe, les dyskinésies apparaissent uniquement lors des traitements par L DOPA, pas lors des traitements par agonistes seuls.

Mais si chez le singe traité par L DOPA avec des dyskinésies, on interrompt tout traitement pendant au moins 10 mois, à la reprise du traitement les dyskinésies réapparaissent immédiatement dès la prise de L DOPA mais aussi avec des traitements par agonistes seuls, comme si une sensibilisation particulière à la L DOPA et aux agonistes avait eu lieu du fait du traitement initial dopaminergique !

2) Les agonistes dopaminergiques en monothérapie ?

Le défi thérapeutique représenté par les complications motrices a justifié durant la période récente la mise en place d'études évaluant l'intérêt de la stimulation régulière des récepteurs dopaminergiques par l'administration des agonistes au stade précoce de la maladie en monothérapie.

Le but de ces études était de vouloir démontrer que le fait de retarder l'introduction de la lévodopa pouvait ainsi limiter l'intensité et la précocité d'apparition des fluctuations motrices et dyskinésies.

Trois grands essais thérapeutiques randomisés ont ainsi été réalisés avec :

- le cabergolide
- le ropinirole
- le pramipexole sur une période de plusieurs années de traitement, en général 2 à 5 ans.

Ces études ont révélé une réduction significative de l'incidence des complications sous agonistes seuls par comparaison à la L DOPA seule.

De plus des études récentes effectuées avec les mêmes molécules s'appuyant sur des techniques d'imagerie in vivo du système dopaminergique et répétées sur plusieurs années, montrent que le traitement en monothérapie par un agoniste au long court pourrait ralentir la progression de la dégénérescence nigrostriatale par comparaison à la levodopa.

Cependant, l'efficacité anti parkinsonienne des agonistes seuls devient insuffisante après quelques années (en moyenne 3 ans) et il devient nécessaire de recourir à une association à la L DOPA.

3) Quelques résultats d'études effectuées avec les agonistes :

3-1 Etude comparative ropinirole – L DOPA.

Cette étude a inclus 268 patients atteints de la maladie de parkinson débutante et visait à comparer l'efficacité et la tolérance d'un agoniste du récepteur D2 avec celle de la dopamine : le ropinirole avec celle de la lévodopa sur une période de 5 ans (Rascoll et al.).

Dans les deux groupes, les patients ont reçu une dose complémentaire de levodopa ; l'objectif principal étant la mesure de l'incidence des dyskinésies.

Voici les résultats rapportés :

- 85 sur 179 patients du groupe ropinirole et 45 sur 89 du groupe levodopa ont terminé l'essai.
- Dans le groupe ropinirole 29 sur 85 n'ont reçu aucune supplémentation en L DOPA.
- L'analyse du délai d'apparition des dyskinésies a montré une différence significative en faveur du ropinirole.
- Au bout de 5 ans l'incidence cumulée des dyskinésies dans le groupe ropinirole était de 20 % contre 45 % dans le groupe levodopa.
- Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour ce qui concerne l'amélioration du quotidien.
- 48 sur 179 du groupe ropinirole (27 %) et 28 sur 89 (33 %) du groupe levodopa ont arrêté l'essai du fait de la survenue d'effets secondaires.
- La dose moyenne était à la fin de l'essai :
 - ⇒ Dans le groupe ropinirole : 16,5 mg de ropinirole et 427 mg de levodopa pour les patients supplémentés.
 - ⇒ Dans le groupe lévodopa : 753 mg de levodopa incluant la supplémentation.

Les auteurs ont conclu que le ropinirole utilisé aux stades initiaux de la maladie de Parkinson, réduit le risque de dyskinésies à 5 ans.

3-2 Etude comparative lévodopa –pergolide

Un essai multicentrique comparant en monothérapie le pergolide (0,075 à 0,5 mg/jr) à la lévodopa chez 294 patients atteints de la maladie, a permis d'évaluer l'incidence et la sévérité des complications motrices à 1 an et 3 ans de traitement.

- à 1 an : 117 patients sont traités par pergolide en monothérapie.
- à 1 an : 122 patients sont traités par levodopa en monothérapie.
- à 3 ans : 77 patients sont traités par pergolide en monothérapie.
- à 3 ans : 90 patients sont traités par levodopa en monothérapie.

Evaluation de l'effet symptomatique selon UPDRS.

- Qu'est ce que l'UPDRS ?

Il existe plusieurs échelles utilisées dans le cadre de la maladie de Parkinson idiopathique qui permettent par une cotation simple (0 à 4) d'apprécier l'intensité de chaque signe clinique et d'en faire le total. Les échelles d'évaluation permettent de graduer :

- les fonctions cognitives
- l'évaluation de l'état psychique
- l'évaluation des fluctuations motrices et des dyskinésies (c'est le but de l'UPDRS)
- l'évaluation de l'akinésie.

Dès le début et à tous les stades de la maladie, le patient doit être évalué. L'outil global le plus utilisé est l'UPDRS qui a l'avantage :

- d'être largement diffusée
- d'être applicable en période ON-OFF
- d'être un prolongement de la clinique
- et permet de suivre les patients dans les protocoles de recherche.

Dans le cadre de la MPI débutante elle permet :

- de quantifier une amélioration thérapeutique (section II).
- de juger du retentissement sur la vie quotidienne (section III).
- d'avoir une vision globale du malade (section IV).
- de juger de son état cognitif et thymique avant les choix médicamenteux (section I).

* Résultats :

Evaluation de l'effet symptomatique à 3 ans :

	LEVODOPA	PERGOLIDE
	n = 146	n = 148
Score de base	15,9	15,1
1 an	11	12,1
3 ans	13,1 (-2,8)	17,9 (+2,8)

Evaluation des complications motrices à 3 ans

	LEVODOPA	PERGOLIDE
	n = 146	n = 148
Nombre de patients ayant des complications motrices	64 (43,8 %)	45 (30,4 %)

A 3 ans l'efficacité thérapeutique de la LEVODOPA est supérieure à celle du PERGOLIDE.

A 3 ans la sévérité des complications motrices est plus faible dans le groupe pergolide que dans le groupe levodopa.

Evaluation des dyskinésies

	LEVODOPA n = 146	PERGOLIDE n = 148
Incidence Des dyskinésies	31 (21 %)	11 (7,5 %)
Nombre de patients atteints de dyskinésies	48 (33 %)	24 (16 %)

En conclusion, on observe donc avec le pergolide en monothérapie une diminution des complications motrices ainsi qu'une diminution des dyskinésies. Par contre l'utilisation du pergolide en monothérapie comparativement à celle de la lévodopa est à l'origine d'effets indésirables plus nombreux :

- nausées, vomissements (40,5% versus 20,5 %)
- anorexie (7,4 % versus 2,1 %)
- hallucinations (3,4 % versus aucune)
- hypotension orthostatique (8,1 % versus 2,7 %).

Le rapport efficacité / effets indésirables dans l'indication du traitement de la maladie est moyen mais le pergolide reste une spécialité du traitement symptomatique de première intention.

Par contre dans l'extension « traitement de la maladie de Parkinson en première intention, en monothérapie pour différer de la dopathérapie et ses complications », le pergolide n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres agonistes dopaminergique, eux aussi en première intention.

3-3) Etudes comparative lisuride /lévodopa / lisuride + lévodopa

Si de solides arguments thérapeutiques permettaient d'affirmer que dans la maladie de Parkinson, le lisuride au long cours entraînait nettement moins de fluctuations que la lévodopa, celle-ci en revanche était plus efficace sur les symptômes parkinsoniens d'où l'idée d'une association précoce de lévodopa au lisuride.

Rinné et all. (hôpital universitaire, Tuiker en Finlande) a réalisé un important essai clinique sur 90 patients de novo atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique, étude prospective destinée à comparer l'efficacité à long terme de trois types de traitements :

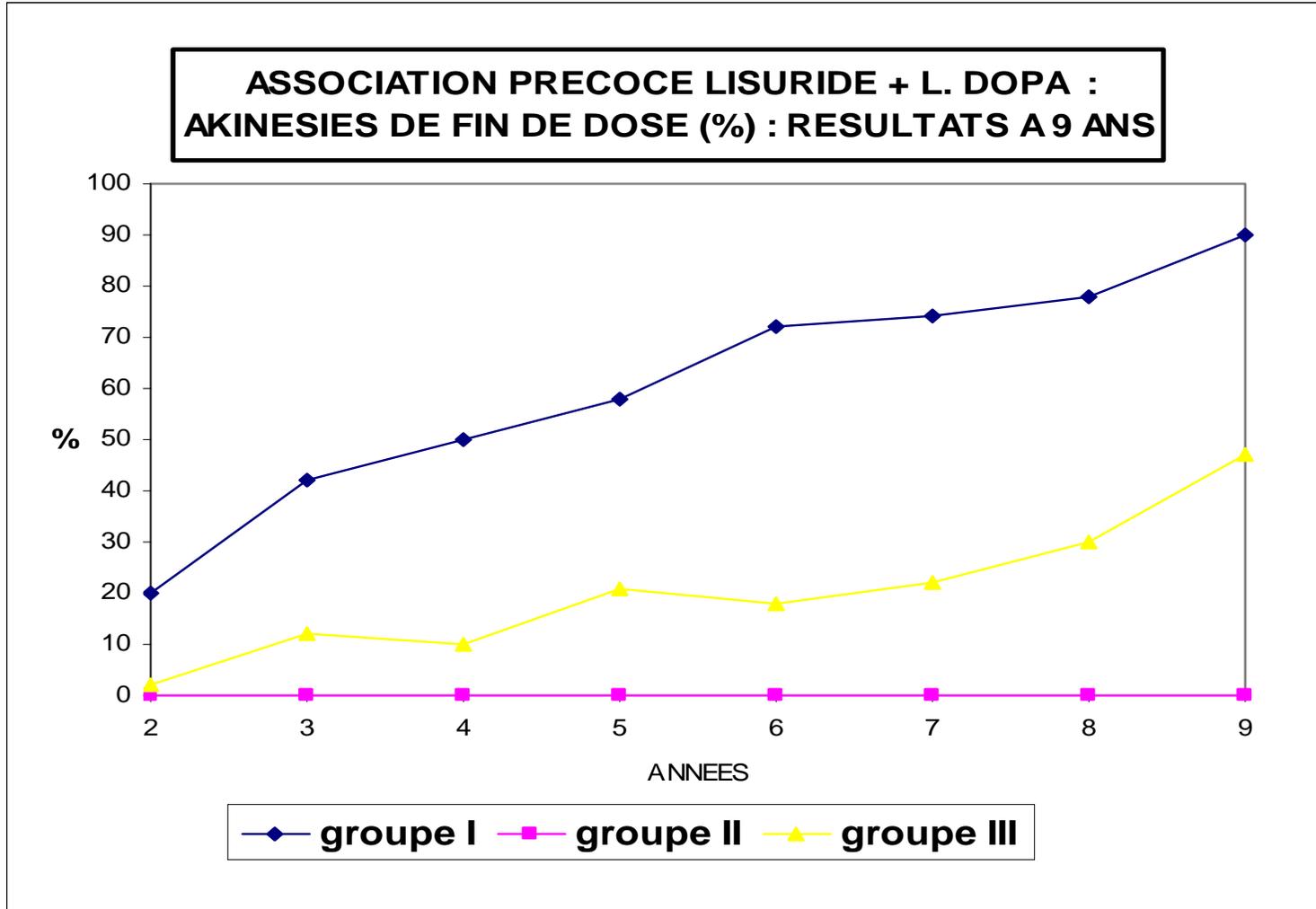


Figure 1

Rinne et all (Finlande 98)

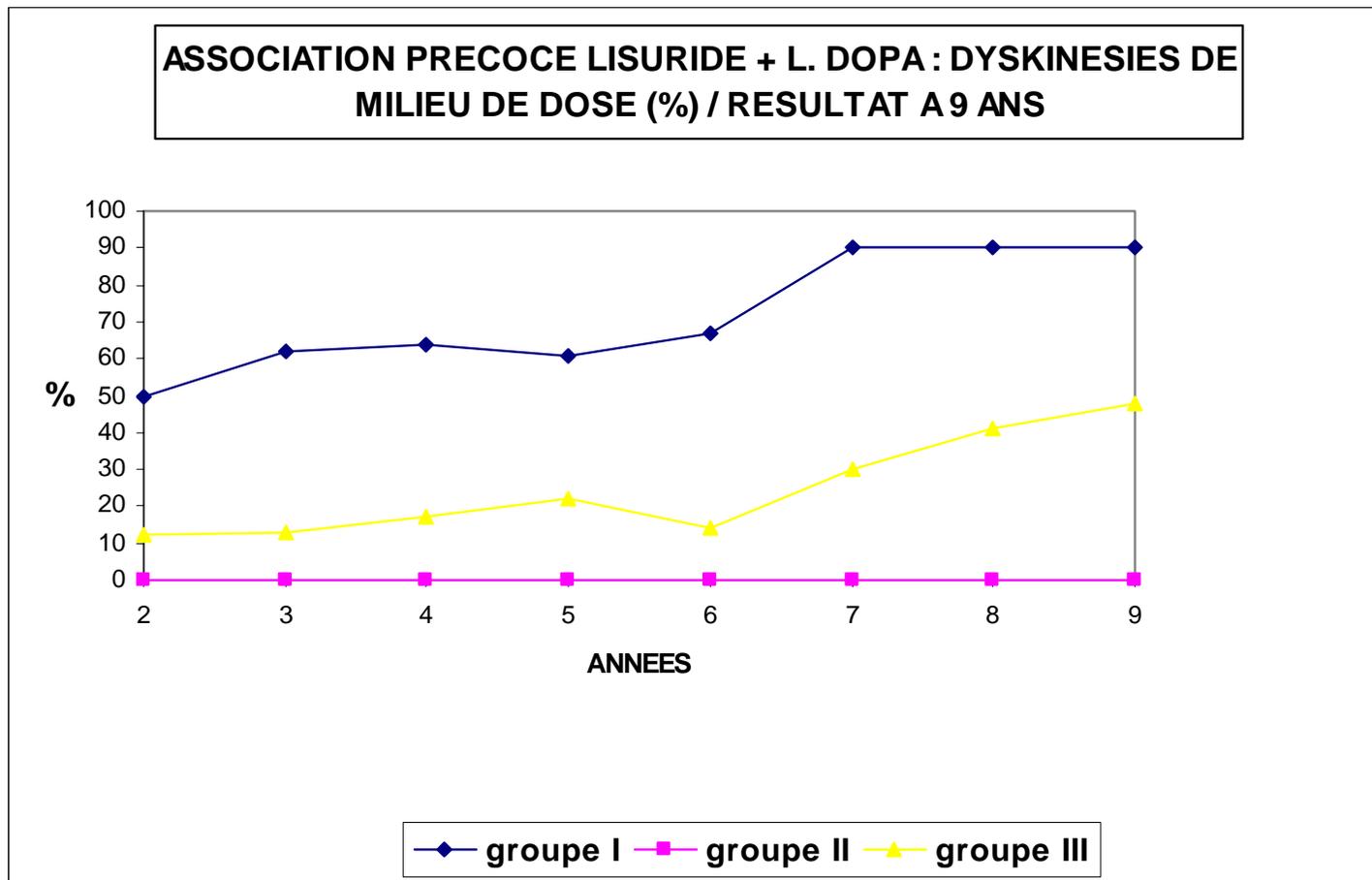


Figure 2

Rinne et al (Finlande 98)

ASSOCIATION PRECOCE DISURIDE + L. DOPA										
MORTALITE A 9 ANS										
	1 AN	2 ANS	3 ANS	4 ANS	5 ANS	6 ANS	7 ANS	8 ANS	9 ANS	Total
Groupe I	0	3	1	1	1	2	2	1	1	12
Groupe III	0	3	0	0	0	1	0	0	0	4
Groupe II	0	0	0	0	1	1	2	1	0	5

Figure 3

Cette association thérapeutique peut non seulement stimuler les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques, mais aussi avoir un puissant impact sur les récepteurs pré-synaptiques et préserver plus longtemps une neurotransmission dopaminergique striatale normale – d'où une meilleure qualité de vie à long terme pour les parkinsoniens.

- lévodopa monothérapie (groupe I)

- lisuride monothérapie (groupe II)
- association précoce lévodopa – lisuride (groupe III)

Avec 9 ans de recul cet essai a montré qu'avec des doses quotidiennes plus faibles, l'association précoce lévodopa + lisuride a permis une amélioration du handicap parkinsonien comparable à celle observée avec des doses significativement plus élevées de lévodopa en monothérapie (la différence pouvant atteindre 260 mg).

Rinné a observé en outre, beaucoup moins de fluctuations motrices, notamment d'akinésies de fin de dose et de dyskinésies de milieu de dose (cf. figure 1 et 2).

Plus important encore est l'impact de cette association précoce sur la mortalité à long terme (figure 3).

Cette association thérapeutique permet non seulement de stimuler les récepteurs dopaminergiques post synaptiques, mais aussi d'avoir un puissant impact sur les récepteurs présynaptiques et de préserver plus longtemps une neurotransmission dopaminergique striatale normale d'où une meilleure qualité de vie à long terme pour les parkinsoniens.

De ces neuf années d'essai clinique, l'auteur a ainsi résumé les résultats :

- l'association précoce du lisuride à la lévodopa améliore non seulement le handicap parkinsonien mais réduit également l'apparition des fluctuations motrices.
- Il apparaît que le lisuride en monothérapie ou associé à la L DOPA diminue la mortalité, en comparaison avec le groupe lévodopa en monothérapie.
- L'association permet de maintenir plus longtemps une transmission dopaminergique striatale normale.
- L'association lisuride + lévodopa préserve l'avenir fonctionnel des malades.

4) Les facteurs d'un choix thérapeutique

En théorie donc tous les agonistes ont des propriétés bénéfiques par rapport à la lévodopa :

- stimulation directe des récepteurs dopaminergiques.
- activation indépendante des neurones dopaminergiques.
- activité pharmacologique ne nécessitant pas de conversion métabolique.
- une longue ψ vie d'élimination produisant une stimulation plus soutenue des récepteurs.

Tous les résultats cliniques démontrent que ces propriétés apportent de véritables bénéfices :

- diminution de l'incapacité fonctionnelle
- diminution des fluctuations motrices
- diminution des dyskinésies
- diminution des doses quotidiennes de levodopa lorsqu'ils y sont associés.

Utilisés en monothérapie la réponse clinique, malheureusement, observée avec ces agonistes est rarement satisfaisante après 3 ans et dans la majorité des cas la levodopa doit être introduite après 1 à 3 ans.

Une grande variabilité intra individuelle existe avec ces molécules.

Aujourd'hui on distinguera donc deux stratégies thérapeutiques :

- à la phase initiale de la maladie
- à un stade avancé de la maladie.

➤ A la phase initiale :

L'âge du début de la maladie et l'importance du retentissement sur la vie quotidienne sont les deux éléments qui doivent guider le choix du traitement.

- en l'absence de retentissement sur la motricité, il peut être proposé de ne pas traiter, et ces raisons doivent être expliquées aux malades.
- lorsque le retentissement sur la vie quotidienne est minime, il est généralement proposé un traitement par un agoniste dopaminergique, l'amantadine, la sélégénine, ou encore les anticholinergiques.

Le choix du médicament est fait selon le symptôme majeur présenté par le patient.

- Lorsqu'il existe un retentissement important sur la vie quotidienne le choix du traitement initial est déterminé par l'âge :

- ⇒ Chez les patients dont l'âge est < 70 ans : il est préconisé de débiter le traitement par des agonistes, la lévodopa ne se justifie qu'en cas de mauvaise tolérance ou d'une réponse insuffisante au traitement et sa dose doit rester la plus faible possible.
- ⇒ Chez les patients dont l'âge est > 70 ans : il est conseillé de débiter le traitement par la lévodopa, l'apparition d'un déclin cognitif doit conduire à utiliser les doses minimales efficaces.

➤ Au stade avancé :

Au stade avancé de la maladie, quand le malade ne répond plus au traitement ou qu'il devient dopa – résistant il est essentiel :

- * de faire un état journalier minutieux de l'évolution motrice.
- * d'évaluer la réponse à la première prise matinale et il convient d'optimiser le traitement pour tendre vers une stimulation dopaminergique régulière.
- ⇒ Pour les personnes sous L DOPA les neurologues useront de tous les moyens décrits plus haut (fractionnement des doses, changement de forme galénique, addition d'un médicament prokinétique).
- ⇒ Pour les personnes sous agonistes, anti cholinergiques ou encore inhibiteurs enzymatiques, il convient d'augmenter les doses, de changer d'agonistes et d'y associer en cas de non réponse la lévodopa.

Le traitement médical de la maladie de Parkinson a donc pour principaux objectifs de corriger les symptômes, en particulier moteurs, d'atténuer leurs conséquences sur la vie quotidienne, sociale et d'augmenter l'espérance de vie. Voilà pourquoi les stratégies thérapeutiques décrites précédemment ne sont pas des références de consensus, le choix thérapeutique dépend avant tout du patient : à chaque malade, un traitement.

② Alternative chirurgicale :

Pour traiter cette maladie du système nerveux, il n'existe pour le moment que des traitements symptomatiques utilisant tout l'arsenal médicamenteux décrit précédemment.

S'ils sont efficaces sur certains symptômes : tremblements incessants, hypertonie musculaire des membres, aspect figé de la mimique et de la posture, ils ne stoppent pas la destruction progressive des neurones produisant la dopamine.

Or c'est pourtant la mort progressive de ces cellules qui est à l'origine même de la maladie.

L'idéal, serait donc de traiter la cause même de la maladie.

Dans ce cas présent, cela signifie faire en sorte que la substance noire sécrète assez de dopamine pour empêcher les symptômes d'apparaître ou encore de les faire disparaître.

Les chercheurs se heurtent là à un obstacle de taille : les signes cliniques ne se manifestent que lorsque le taux de dopamine a diminué de 70 à 80 %. Le diagnostic précoce est donc impossible d'autant que l'on ne dispose à ce jour d'aucun marqueur révélant l'évolution de la maladie.

En revanche cela signifie qu'il suffit de réussir à élever le taux de dopamine de quelques pourcentages pour en corriger les symptômes.

Pour y parvenir la médecine s'oriente essentiellement dans plusieurs directions :

- soit traiter les symptômes grâce à la stimulation neuronale profonde.
- soit rétablir la sécrétion de dopamine avec les greffes de neurones dopaminergiques.

1) Traitement des symptômes par chirurgie :

1.1) Stimulation cérébrale profonde

La perte de dopamine provoque l'hyperactivité du noyau subthalamique qui joue un rôle clé dans le contrôle des mouvements.

C'est cette hyperactivité qui est en partie responsable de la rigidité, des tremblements et de la difficulté d'exécution des mouvements caractéristiques de la maladie.

En effet il y a quelques années (1950), des données expérimentales obtenues chez des modèles animaux avaient suggéré que la destruction partielle ou totale par lésions du noyau subthalamique diminuait les symptômes de la maladie de parkinson. Cependant le rapport bénéfique risque s'est avéré défavorable.

- une lésion entraîne 2 à 8 % d'effets indésirables neurologiques permanents.
- deux lésions entraînent 20 à 50 % d'effets indésirables sur le plan de la parole, de la marche ou cognitifs.

Cette technique consistant à détruire une partie ou le noyau subthalamique en entier fût alors abandonnée mais des pistes de recherche dans les années 1980 – 1990 se sont alors développées dans ce sens.

C'est ainsi que l'on a abouti à un traitement basé sur : l'inhibition de cette structure subthalamique, sans pour autant la détruire, en y plaçant une électrode diffusant un courant alimenté en permanence par 1 pile haute Volt ; cette technique porte le nom de

« stimulation profonde à haute fréquence du noyau subthalamique » ou « stimulation cérébrale profonde » : SCP.

Les patients traités par l'équipe de Alim – Louis Benabid et Pierre Pollak à Grenoble ont vu leurs symptômes améliorés.

Bien sûr, les cellules sécrétrices de dopamine ne sont pas restaurées, mais les anomalies et les signes cliniques que présentent les patients se voient diminués.

1.2) Avantage de cette technique :

L'avantage de cette technique est qu'elle est modulable. Au fur et à mesure que la maladie évolue on peut augmenter le courant ou le modifier en fonction des patients et ce à chaque période de la vie : les stimulateurs étant programmables par l'intermédiaire d'un boîtier.

On peut donc adapter le courant que l'on veut administrer au patient de façon pratiquement instantanée. C'est son efficacité, mais aussi le caractère réversible et adaptatif de cette technique qui en a fait son succès.

Ce succès a même ouvert des perspectives pour d'autres maladies du système nerveux (troubles obsessionnels compulsifs).

Les résultats à long terme sur la stimulation subthalamique ont permis :

- 6 à 14 années de survie
- 80 % d'amélioration des symptômes
- 2/3 des patients traités ont vu diminuer leurs effets ON- OFF
- les dyskinésies diminuent et donc la dose de DOPA diminue jusqu'à arrêt ou jusqu'au maintien de faible dose.

Il faut savoir que la technique n'est réservée qu'à certains patients et qu'il est nécessaire de respecter des critères d'inclusions pour la stimulation haute fréquence en raison des effets secondaires pouvant être sévères (hématomes intra cérébraux, infections, négligences motrices graves).

Ces critères incluent : - une maladie très invalidante

- une résistance à tous les médicaments

- un bon état général

- pas de troubles cognitifs ni de dépression

- une persistance d'une bonne réponse à la L DOPA parce que si

le malade ne répond pas bien à la levodopa c'est que d'autres lésions existent et dans ce cas la stimulation est inefficace. Il faut, en effet, être sûr du diagnostic de la maladie et d'autre part s'assurer que cette technique soit source d'amélioration et seul un spécialiste du domaine est apte à juger de l'intérêt de cette pratique.

1.3) Limites :

Les résultats sont spectaculaires mais le technique est lourde, elle requiert :

- un appareillage élaboré et coûteux

- l'intervention de praticiens hautement qualifiés car l'implantation des électrodes doivent se faire avec une très grande précision (neurologue, neurochirurgien, neurophysiologiste, neuropsychologue).

Cependant le coût élevé de l'intervention (de l'ordre de 33 k €, dont plus de 50 % concerne le matériel) non remboursé par la sécurité sociale, et de son suivi (coût supplémentaire du changement du stimulateur de 12 k € tous les 5 à 7 ans), sans compter les consultations de réglage et les éventuelles complications doivent être mis au regard des bénéfices escomptés au long terme.

Il faut en effet tenir compte des économies apportées par la diminution du traitement médicamenteux, des séjours hospitaliers, de l'amélioration de la qualité de vie (autonomie dans les tâches quotidiennes, reprise de la vie sociale et professionnelle).

Les résultats intermédiaires de l'étude SPARK sont en faveur de l'intervention, le coût médical semestriel moyen d'un patient opéré passe de 6,84 k € en préopératoire à 2,28 k € en postopératoire, mais pour l'instant notre politique de santé ne voit pas à si long terme.

Même si on opère de plus en plus, le nombre de centres reste insuffisant et on en dénombre que 5 :

- CHU de Grenoble initiateur de la technologie
- CHU de Lille
- CHU de Marseille
- Pitié Salpêtrière à Paris
- Henri Mondor, à Créteil.

Les 5 ou 6 premières années ayant suivi l'émergence de cette technique on opérait 20 à 25 patients, aujourd'hui un millier de personnes, a pu bénéficier de la stimulation cérébrale profonde en France.

Malgré cette progression des délais d'attente de 3 à 4 ans sont fréquents.

2) **Rétablir la sécrétion de dopamine par chirurgie.**

2-1) allogreffe neuronale ou thérapie cellulaire :

2-1-1) Technique :

L'allogreffe de neurones fœtaux vise à la substitution de l'innervation dopaminergique défaillante chez les malades, par l'implantation dans leur cerveau de cellules très jeunes donc très plastiques.

La technique élaborée à partir de plusieurs centaines de travaux expérimentaux réalisés chez des espèces diverses y compris le singe, est simple.

Le tissu à greffer doit contenir des neuroblastes, cellules nerveuses postmitotiques mais encore très peu différenciées.

La région mésencéphalique qui contient la substance en formation est disséquée sous microscope puis découpée en cube pour réaliser l'injection intracérébrale généralement dans les 6 heures qui ont suivi le prélèvement.

Celle-ci est pratiquée par voie stéréotaxique c'est-à-dire après repérage radiologique (avec l'imagerie par résonance magnétique nucléaire RMN).

Trois à cinq trajectoires différentes ont été jusqu'à présent réalisées chez chacun des patients pour déposer le tissu dans les zones différentes du striatum.

2-1-2) Résultats :

Ces dernières années, cette technique a été appliquée à des patients parkinsoniens mais seulement dans un petit nombre de cas.

Voici les résultats rapportés de l'expérience française basée sur une série de 5 patients opérés par la technique stéréotaxique.

Les patients étaient âgés de 48 à 67 ans (moyenne de 56 ans) et présentaient une maladie de Parkinson idiopathique évoluant depuis 19 ans en moyenne avec prédominance d'un syndrome akinéto-rigide bilatéral.

La symptomatologie clinique répondait encore à la L DOPA mais celle-ci n'était que très partiellement efficace ou à l'origine d'effets indésirables majeurs avec dyskinésies et phénomène ON-OFF notamment.

La transplantation a été unilatérale, controlatéralement au côté où prédominait les symptômes.

Le recul clinique est près de 4 ans pour le premier patient et plus de 2 ans pour le dernier.

L'immuno suppression (ciclosporine, aziathropine, prednisolone) a été débutée 4 jours avant la greffe et arrêtée au 6^{ème} mois.

Le développement de la greffe a été évalué par l'étude de la captation de la fluorodopa au P.E.T (caméra à positon) ayant pour ligand la dopamine fluorée. Cet examen permet de suivre la cinétique de la fluorodopa dans l'organisme : son passage au travers la barrière hématoencéphalique et son devenir dans le putamen. Une quantification est réalisée par l'analyse des courbes temps / activité.

Afin qu'il n'y ait pas d'interférence entre l'effet du traitement médical et les résultats de la greffe, il a été décidé de garder le plus longtemps possible le même niveau de dopathérapie. Ainsi avant l'intervention, le traitement anti parkinsonien a été optimisé puis inchangé dans les 6 mois après l'intervention en essayant de ne pas le modifier au cours des 12 premiers mois post-opératoires.

Une nette amélioration des performances motrices a été en moyenne observée à partir du 3^{ème} mois post-opératoire. Cette amélioration s'est poursuivie et a persisté, après plus de 4 ans de recul :

- l'amélioration, en moyenne des performances motrices en période OFF a été de 32,3 %. La durée moyenne d'action de la L DOPA a été significativement augmentée de 28,5 %.
- en cas de phénomènes ON-OFF les réponses à la L DOPA thérapie ont été normalisées.
- une réduction de la durée quotidienne des périodes de blocage a été observée chez tous les patients.

- les agonistes dopaminergiques ont été diminués dans tous les cas et arrêtés dans 2 cas.

En résumé, tous les résultats cliniques publiés par les équipes de recherche spécialisées ayant mené les mêmes protocoles, vont tous dans le sens d'une nette amélioration de l'état des patients au cours du temps (il faut quelques mois au tissu fœtal pour acquérir les fonctions de celui d'un adulte).

D'une part la ré innervation dopaminergique permet une récupération des fonctions motrices, permettant la réduction des doses médicamenteuses, certains patients ont pu même renoncer totalement à la L. DOPA.

D'autre part la présence des neurones greffés améliore l'utilisation de la L DOPA administrée aux patients et se traduit par

- Une augmentation de la vitesse des mouvements sous traitement
- L'allongement de la durée de son effet.
- Et surtout la disparition des fluctuations.

Il existe donc un lien entre l'étendue de la réinnervation dopaminergique et les effets cliniques observés, ce qui implique que le développement du greffon ainsi que le nombre de neurones dopaminergiques sont des paramètres essentiels de la réussite du traitement.

2-1-3) L'avenir : xéno greffes ou cellules souches embryonnaires ?

Deux voies de recherche permettent d'envisager une solution au problème de l'obtention des tissus. Il s'agit d'une part de l'utilisation du tissu mésencéphalique ventral provenant d'animaux, donc de xéno greffes et d'autre part de cellules différenciées à partir de cellules souches embryonnaires humaines.

ORIGINE	ALLOGREFFE	XENOGREFFE	CELLULES SOUCHES
---------	------------	------------	------------------

	Relative	Réelle	Potentielle
Disponibilité			
Préparation	Artisanale	Industrialisable	Industrialisable
Quantité	Limitée	Illimitée ?	Illimitée
Immunosuppression	Pas nécessaire	Indispensable	?
Risque infectieux	Très faible	Inquiétants	Contrôlable
Survie au long cours	Etablie	?	?
Réinnervation	Etablie	Probable	?
Efficacité clinique	établie	?	?

Tableau 1

Le tableau 1 résume les avantages et les inconvénients de ces deux sources potentielles de tissu et les compare à l'allogreffe humaine. Les données expérimentales, de la xéno greffe sont plus anciennes et plus fournies : la xéno greffe de neurones fœtaux existe expérimentalement depuis plus de 15 ans. A l'inverse la greffe de cellules dérivées de cellules souches embryonnaires a dû attendre le développement récent des techniques de différenciation à partir de cellules ES.

Ces deux approches posent toutes deux des problèmes d'ordre différent.

⇒ Problèmes engendrés par les xéno greffes : la xénotransplantation soulève bon nombre de questions scientifiques, juridiques, éthiques et sanitaires.

L'un des aléas majeur concerne la transmission à l'homme de zoonose et rétrovirus d'origine animale.

La France est le seul pays européen à avoir mis en place un encadrement législatif, c'est l'une des recommandations contenues dans l'avis qu'a publié en Juin 1999 le Comité Consultatif National d'éthique. Ce document souligne l'intérêt de la création de porcs transgéniques tout en estimant qu'il convient de multiplier les essais expérimentaux de greffes d'organes de porcs transgéniques sur des singes, qui représentent un excellent mais coûteux modèle de xéno greffe.

Même si l'absence de tout risque sanitaire se trouvait confirmé, le problème du rejet demeure le principal obstacle au développement de la xénotransplantation. Selon Marie Houdebine, spécialiste de la transgénèse animale à l'INRA « il faudra peut être supprimer ou ajouter au moins dix gènes chez les porcs pour adapter leurs organes à la greffe humaine, mais lesquels ? Si on les connaissait la technique ne serait pas un frein ».

A l'heure actuelle en ce qui concerne les xéno greffes on a pu réaliser à peu près toutes les combinaisons voulues en respectant un protocole d'immunosuppression banale

(transplantation de cellules humaines, bovines, lapin, souris sous ciclosporine à 10 mg /kg/jour).

Imaginer donc de greffer des cellules fœtales de porc chez l'homme ne pourrait donc pas être hors de portée ! Bien que l'on ait déjà obtenu au long cours une survie de xéno greffes de neurones fœtaux chez le primate, il faut, toutefois admettre que les travaux expérimentaux, démontrant chez des espèces proches de l'homme, une intégration anatomique et une correction fonctionnelle à la suite de l'introduction intrastriale de neurones dopaminergiques, restent insuffisants.

Même si les chercheurs parviennent à maîtriser le rejet suraigu, ils devront également surmonter les rejets cellulaires retardés et chroniques qui font intervenir des cellules immunitaires comme les lymphocytes et macrophages.

Il convient donc d'envisager avec prudence les ressources thérapeutiques offertes par les animaux dans le domaine des transplantations.

⇒ Problèmes engendrés avec les greffes de neurones dopaminergiques dérivés de cellules souches embryonnaires humaines.

L'utilisation de cellules fœtales humaines à des fins thérapeutiques présente certains avantages : encore peu différenciées, elles possèdent une grande capacité de multiplication et peuvent grâce à leur immaturité transgresser les barrières d'incompatibilité plus aisément que les cellules adultes y compris d'une espèce à l'autre.

Se pose en revanche le problème de leur obtention en quantité suffisante sachant que 3 fœtus sont nécessaires pour le traitement chirurgical d'un parkinsonien. Or cette obtention passe nécessairement par une interruption thérapeutique ou le plus souvent volontaire de grossesse.

Afin d'éviter tout abus visant à adapter l'offre à la demande ces pratiques ont été encadrées par deux avis du comité consultatif national d'éthique en date des 22 Mai 1984 et 13 Décembre 1990 qui tendent à garantir une stricte séparation entre la décision de recourir à une interruption de grossesse et l'acte de prélèvement d'organes, tissus ou cellules.

Afin de palier à la difficulté d'approvisionnement de cellules embryonnaires humaines, les chercheurs se sont tournés vers le développement de cellules souches définies comme des cellules indifférenciées dont les fonctions consistent d'une part à s'auto renouveler pour maintenir un pool permanent de ce type de cellule, d'autre part à fournir à la demande des cellules différenciées ne présentant ni mutations, ni anomalies chromosomiques ; leur différenciation se faisant en laboratoire.

Des travaux récents réalisés à partir de cellules embryonnaires ES de souris (« embryonic stem cells ») permettent d'envisager cette approche chirurgicale avec optimisme.

L'équipe de Ron Mackay vient en effet de démontrer qu'une différenciation guidée de ces cellules permettrait d'obtenir un grand nombre de neurones catecholaminergiques produisant de la dopamine.

L'intérêt donc de ces cellules souches est donc précisément de mettre à disposition des praticiens une source illimitée de cellules spécifiques et d'élargir considérablement le champ des interventions de la thérapie cellulaire dans le traitement de la maladie de Parkinson tout en gardant à l'esprit qu'un grand nombre de questions posées restent en suspens telles que :

- la stabilité génotypique et phénotypique de cellules après la greffe.
- l'intégration anatomique et fonctionnelle des neurones dopaminergiques créés.
- et surtout la reproduction des résultats à partir de cellules souches embryonnaires ES humaines.

Tout cela ne paraît toutefois pas aujourd'hui du domaine de la science fiction et la voie des banques dérivées de cellules ES sera à l'évidence ouverte... dès que les législations auront été modifiées pour en permettre le développement.

2-2) La thérapie génique :

Les nouvelles thérapies réparatrices ont donc pour but de traiter la maladie en compensant biologiquement les défauts responsables des symptômes.

La recherche s'oriente donc vers deux grands axes :

- La thérapie cellulaire qui a pour but de provoquer la production de dopamine par la substance noire en quantité suffisante pour supprimer les symptômes de la maladie en greffant dans le striatum des neurones dopaminergiques fœtaux humains ou animaux.
- La thérapie génique qui a pour but de réduire la mort cellulaire des neurones dopaminergiques en introduisant dans le cerveau des facteurs neuroprotecteurs dont le « glial-cell-line-derived-neurotrophic- factor » (GDNF). Ce facteur pourrait prévenir ou arrêter la neurodégénérescence des cellules de la substance noire. On distingue deux types de thérapie génique :

⇒ La thérapie génique « ex vivo » :

Des cellules xénogénétiques sont génétiquement modifiées pour libérer en continu le facteur GDNF. Ces cellules recombinantes sont encapsulées dans des membranes polymères ; cette encapsulation protège la cellule d'une réaction immunologique une fois dans l'hôte. Ainsi des myoblastes de souris contenant le gène humain du facteur GDNF ont été implantés dans la substance noire d'un modèle animal de la maladie de Parkinson : on a pu relever une libération de la protéine et une amélioration des symptômes.

⇒ La thérapie génique « in vivo » :

A l'aide d'un vecteur, généralement un virus inactivé et génétiquement modifié, un gène portant le facteur GDNF est introduit dans les neurones du striatum.

Une fois dans le striatum, le virus remonte jusqu'à la substance noire où le facteur neurotrophique s'exprime et accroît la survie et la différenciation des neurones et donc la sécrétion de dopamine. Des dérivés de l'adénovirus, lentivirus, herpès simplex virus ont été testés comme vecteur donnant des résultats encourageants.

Pour tout essai de thérapie génique, quel que soit la maladie, les composantes suivantes doivent être prises en compte et maîtrisées afin de parvenir à une efficacité thérapeutique optimale :

- le gène thérapeutique ou transgène
- le vecteur pour assurer un transfert efficace du transgène.
- une expression durable, spécifique et régulée du transgène.
- l'absence d'effets secondaires (cytotoxicité, inflammation, réponse immune)

Ces trois derniers aspects sont essentiels et constituent actuellement les facteurs limitants du transfert de transgène. Mais on peut prévoir que la thérapie génique avec l'amélioration constante de la recherche est appelée dans les années à venir à tenir une place majeure dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Parkinson et à plus grande échelle les maladies neurodégénératives en général.

CONCLUSION

La maladie de Parkinson affection neurodégénérative se caractérise donc par la perte progressive des neurones dopaminergiques qui constituent la voie nigrostriatale.

La cause de la maladie reste inconnue. Sur le plan étiologique deux catégories de facteurs se discutent.

- des facteurs environnementaux
- des facteurs génétiques.

Le diagnostic pas toujours évident sera confirmé cliniquement par l'obtention d'une nette amélioration de la symptomatologie lors de la mise en route du traitement dopaminergique.

Au cours de la maladie, comme toute maladie dégénérative les lésions progressent et par conséquent le déficit en dopamine augmente peu à peu se traduisant par une majoration du syndrome parkinsonien réversible par l'utilisation de traitement dopaminergique.

Néanmoins l'évolution est marquée par la survenue de complications :

- indépendantes du traitement et probablement liées en partie à la survenue de lésions non dopaminergiques avec des signes dits axiaux comme des troubles de l'équilibre, de la marche et de la posture, ainsi qu'une détérioration cognitive évoluant vers un état démentiel rendant le quotidien du malade et de son entourage difficile.
- des complications motrices liées au traitement par levodopa marquées par des fluctuations d'efficacité du médicament et des mouvements anormaux involontaires.

En effet la qualité de la réponse à la lévodopa change au fil du mois, des années et les complications associées à la prise chronique du traitement sont de plus en plus nombreuses.

Pour en réduire les effets il faut alors ajuster les doses et les combiner avec d'autres médicaments commercialisés depuis les 20 dernières années (agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, inhibiteurs enzymatiques).

Parallèlement, avec le temps, diverses manifestations cliniques apparaissent, la progression de la maladie entraîne des changements physiques importants qui ont un impact sur la mobilité, mais qui laissent également des séquelles psychologiques. De l'inquiétude, des tensions, frustrations et stress compliquent la situation.

Les progrès thérapeutiques des années à venir sont donc avant tout, à attendre dans l'amélioration du traitement par la L DOPA et la réduction de ses effets secondaires.

Les outils neurochirurgicaux et la stimulation par microélectrodes constituent une autre avancée spectaculaire. A plus long terme la greffe de neurones et la thérapie génique constituent des pistes intéressantes à explorer et donnent aussi l'espoir que ces techniques neurochirurgicales pourraient être appliquées aux autres maladies neurologiques résistantes à tout traitement.

En effet par leur prévalence élevée et l'absence de traitement pour la majorité d'entre elles, les maladies du système nerveux constituent un grave problème de santé publique. La maladie d'Alzheimer touche 500 000 personnes en France, la maladie de Parkinson 100 000, l'épilepsie 500 000, la sclérose en plaque 60 000, c'est au total plus d'un million de malades et environ cinq millions de personnes (entourage) qui sont concernées par ces pathologies.

L'importance de ces maladies s'accroît de plus en plus dans notre société du fait de l'allongement de l'espérance de vie qui fera de ces maladie l'une des principales causes de mortalité.

En Europe « ces folles maladies » représentent 1/3 des dépenses de santé et leur mécanisme très variable, ce qui en fait finalement le trait commun qui les caractérise pousse les scientifiques dans la même voie d'amélioration des thérapies géniques et cellulaires.

En effet l'explosion des recherches sur le génome, la diffusion des approches moléculaires et le développement rapide des neurosciences contribuent à un approfondissement accéléré des connaissances sur le fonctionnement et

dysfonctionnement cérébral. Ces progrès rendent plus insupportables, encore, l'impuissance thérapeutique dans laquelle nous nous trouvons face à la plupart de ces maladies.

La recherche thérapeutique applicable aux affections neurodégénératives du système nerveux central est donc plus que jamais à l'ordre du jour.

BIBLIOGRAPHIE

Adler C : Sethi K DH, Hauser RA, Daves T L, O' Brien CF, for the ropinirole Study Group (1997). Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease Neurology, 49 : 393 – 399

Agid Y: Maladie de Parkinson : quelques aspects physiopathologiques et pratique clinique. Revue du Praticien, (1989), 39, 641

Albert DS, Augood SJ, Martin D M, Standaert J, Vonsattel D (1999). Evidence for oxidative stress in the subthalamic nucleus in Progressive Supra nuclear Palsy. J. Neurochem 73 : 881 – 884.

Anglade P. et al (1997). Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. Histol Histopathol 12 : 25 – 31.

Benabid AL, Pollak P, Hommel M, Gaio JM. (1989) : Traitement du tremblement parkinsonien par stimulation chronique du noyau ventral intermédiaire du thalamus. Rev. Neurol. 320 – 323.

Benabid AL, Pollak P., Gross C, Hoffman D, Benazouz A, Gaio DM, Laurent A : (1994) : Acute and longterm effects of, subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. Stereotact Func Neurosurg 62 : 76 – 84.

Bezard E., Ferry S., Mach U., Stark H., Leriche L., Boraud T., Solokoff P : Attenuation of levodopa – induced dyskinesia by normalizing dopamine D₃ receptor function. Nature Medicine, publication en ligne (le 12 mai 2003); DOI 10. 1038/nm 875.

Bjorklund A. , Lindvall O : Science, (1990), 247, 574.

Bjorklund A. , Steveni U : Intracérébral neural implants : neuronal replacement and reconstruction of damaged circuitries. Annu. Rev. Neurosci. 7 : 279 – 308, (1984).

Boulanger P. : (1998) : « Espoir pour les parkinsonien? » Pour la science n° 133 (novembre 1998).

Bordet R. , Ridray S. , Carboni S., Diaz J., Solokoff P. and Schawartz J.C. : induction of dopamine D₃ receptor expression as a mechanism of behavioural sensitization to levodopa.

Brefel – Courbon C : conference de consensus : quelles strategies médicamenteuses sont à conseiller à la phase évoluée de la maladie de Parkinson. Rev. Neurol.(200) ; 156 : S2 B120 – 159.

Damier P., Hirsch E., Zhang P., Agid Y (1993), glutathione peroxydase, glial cells and Parkinson's disease – Neuroscience 52 : 1 – 6

Defebvre L., Cassieu F. : Neurophysiology of Parkinsonian syndromes. Rev. neurol tome 159 (2003) 3562.

Derome PJ., Jedynak CP, Visot A., Delalande O., (1986). Traitement des mouvements anormaux par lésions thalamiques. Rev Neurol 391 – 397.

Derkinderen - Rev neurol Paris (2000) ; 156 : S2 b 82-90.

Destée A. : Neuroprotection and neurodégénérative parkinsonian syndromes. Rev neurol tome 159 (2003) 3593.

Dubois B : les agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Revue du praticien.(1986), 36, 207.

- Dunnett SB, Lindvall O (1994). Mechanisms of function of neural grafts in the injured brain. In Dunnett and Bjorklund, functional transplantation 1 vol, pp 351 – 565.
- Duvoisin R. (1986) : Genetics of Parkinson's disease. Adv Neurol 45 : 307 – 312.
- Duyckaerts C, Verny M, Hauw J-J (2001) : Recent neuropathology data on parkinsonian syndromes. Rev neurol Paris (2001), 3511.
- Fahn S.: Medical treatment of Parkinson's disease. J. neurol (1998) (suppl 3); 15 -24.
- Fenelon G.: les syndromes parkinsoniens vasculaires Neurology , 50 (1998) : 1535 -1540.
- Ghawche F, Durif F : Traitement dopaminergique et syndromes parkinsoniens. Rev neurol Paris (2003) 3593.
- Giron LT, Koller WC : Methods of managing levodopa induced dyskinesias (1996). Drug Safety 14 : 365 – 374.
- Gogien E: La maladie de sir James Parkinson. Echothérapie n ° 33 (1990).
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsche GY, Richardson RJ. (1997). The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water and rural living. Neurology 50 : 1346 – 1350.
- Guillard A: (1975) : Le decline des parkinsoniens traités par L – DOPA. Nouv Press Med 4 : 2503 – 2506.
- Guillard A, Fenelon G : (1989) : Evolution de la maladie de Parkinson. Revue du praticien, 39, 653.
- Iacono RP, Lanser RR, Mandybur G, Yamada S : (1995) : stimulation of the, globus pallidus in the treatment of Parkinson's disease. Brit J Neuros 9: 5056 – 510.
- Kontakos Net Stokes J : (1999): Percées récentes et nouvelles orientations, *maladies chroniques au Canada*, vol 20, n°2.
- Lang E, Lozano A (1998) : Parkinson's disease. N. Engl., Med : 1044 – 1052.
- Leroy A, Michelet D, Mahieux F, Geny C, Defer G, Monfort JC (2001) : suivi neuropsychologique de 5 patients parkinsoniens après greffe neuronale. Rev Neurol. (Paris), 152 : 158 – 164.
- Lindvall O, Sawle GV, Widner H et al : (1994) : Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. Ann Neurol 35 : 172 – 180.
- Nagashayana N, Sankarankutty P, Nampoothiri M et al. ©2000) : Association of L- DOPA with recovery following medication in Parkinson's disease. J Neurol sci, 2000, 176 : 124 – 7.
- Montastruc JL, Rascol O, Senard JM and Rascol A (1994) : A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone. Psychiat 57 : 1034 – 1038.
- Nguyen V (2002) : Ecstasy – Risque dopaminergique “Science” du 27 Septembre 2002 p 2260.

Oertel WH, Quin NP (1996) : Parkinsonism in neurological disorders : course and treatment. Academic Press : 715 – 772.

Parkinson's disease Research Group of the United Kingdom : Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. BR Med J 311 : 1602 – 1607.

Partouch : (2000): La maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques ANAEQ- 3 Mars 2000.

Petit H, Allain H, Vermesch P : (1994) : La maladie de Parkinson, clinique et thérapeutique. Ed Masson.

Quinn N : (19958) : Parkinsonism, recognition and differential diagnosis. Brit Med 310 : 447 – 452.

Rascol O : (1998) : Greffe cérébrale chez les parkinsoniens : la prudence s'impose. « Prescrire », 8, 453.

Rascol O, Montastruc J : (1989) : Les médicaments antiparkinsoniens. Revue du praticien 1989, 39, 663.

Siegfried J, Lippith B : (1994) : Bi lateral chronic electrostimulation of ventrosterolateral pallidum : a new therapeutic approach for alleviating all parkinson's symptoms. Neurosurgery 35 : 1126 – 1129.

Stocchi F, Nordera G et al : (1997) : Strategies, for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous fluctuations and dyskinesias Clin Neurpharmacol 20 : 95 – 115.

Tanner CM : (1989): The role of environmental toxins in the étiology of Parkinson's disease. Trends Neurosci 12 : 49 – 54.

Tardieu S, Becker H, Blin O: (2003) : Treatment of non – dopamine – depedent signs in Parkinsonian syndromes. Rev Neurol tome 159,3593.

Tison F (2003) : Diagnostic criteria of parkinsonian syndromes. Rev neurol tome 159,3519.

Vinot J : (2003) : Panorama du médecin n°4859 : La maladie de Parkinson.

Watts R-J (1997) : Rôle des agonistes dopaminergiques dans la maladie de Parkinson débutante. Neurology 1997 ; 49 (suppl 1) : S 34 – S 48.

Ziegler M, Bleton J-P (1995) : La maladie de Parkinson et son traitement ; 2 èm édition Frison-Roche Paris 1995.

Nom – Prénom : GIQUELLO Anne-Lise, Marie

Titre de la Thèse : La Maladie de Parkinson

Résumé de la Thèse :

La maladie de Parkinson est probablement la maladie neurodégénérative dont les bases étiopathogéniques sont les mieux comprises. Cette maladie qui affecte plus d'un million de personnes dans la communauté européenne est principalement caractérisée par la destruction de la voie dopaminergique nigrostriatale.

Faire le diagnostic d'une maladie de Parkinson implique de faire d'abord le diagnostic d'un syndrome parkinsonien défini par la présence d'akinésie associée à l'un des symptômes suivants : rigidité extrapyramidale, tremblement de repos, instabilité posturale. L'instauration du traitement classique avec la L-DOPA transforme la vie du malade qui entame avec sa thérapeutique une véritable « lune de miel » ; elle n'est malheureusement pas éternelle et avec les années les difficultés apparaissent et sont dues en particulier aux troubles moteurs tardifs liés les uns au traitement, les autres à l'évolution même de la maladie. Tous ces effets indésirables ont poussé les cliniciens à se tourner vers d'autres thérapeutiques avec les agonistes dopaminergiques et autres traitements symptomatiques.

A l'heure actuelle les outils neurochirurgicaux avec la stimulation par microélectrodes et les greffes neuronales constituent une autre avancée spectaculaire dans le traitement de la maladie.

**MOTS CLES : SYNDROME PARKINSONIEN, DOPAMINE,
AGONISTES DOPAMINERGIQUES, FLUCTUATIONS MOTRICES,
STIMULATION CEREBRALE, GREFFE NEURONALE.**

JURY :

PRESIDENT : M. Jacques AUBRY, Professeur d'Immunologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : M. Jean – Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mme Claudine POLI, Pharmacien
53 Rue de la Paix 44600 SAINT-NAZAIRE

Adresse de l'auteur : 10 Allée de la Lambarde 44600 SAINT - Marc- Sur- Mer