

Soigner les troubles du comportement induits par les traitements de la maladie de Parkinson

- Soigner les malades atteints de la maladie de Parkinson : le traitement dopaminergique.

La maladie de Parkinson est due à un processus dégénératif affectant les neurones qui produisent de la dopamine. Cette déficience en dopamine aboutie finalement à un dérèglement des circuits qui contrôlent le mouvement, générant l'apparition de symptômes moteurs comme les tremblements et la rigidité posturale. A ce jour, les traitements restent symptomatiques et reposent sur deux grandes approches, médicamenteuse et/ou neurochirurgicale. Dans les deux cas, il s'agit de traitements qui compensent le déficit fonctionnel, mais qui ne sont pas curatifs.

Depuis les années 1960, le traitement médicamenteux repose principalement sur l'administration de L-Dopa : molécule se transformant en dopamine dans le cerveau. Ce traitement substitutif demeure à ce jour, le meilleur traitement symptomatique de la maladie de Parkinson, et particulièrement pendant ses phases précoces. Toutefois, après de longues années de traitements, avec l'évolution de la maladie et une moindre efficacité de la L-Dopa, d'autres dysfonctionnements moteurs apparaissent : les dyskinésies (mouvements anormaux involontaires).

Le manque de dopamine affecte aussi le système limbique (nom donné à un groupe de structures du cerveau jouant un rôle très important dans le comportement et en particulier dans diverses émotions comme l'agressivité, la peur, le plaisir...). En effet, les neurones dopaminergiques impliqués dans ce système dégénèrent aussi générant des troubles du comportement. Les médicaments antiparkinsoniens qui améliorent les troubles moteurs peuvent dès lors générer des excès de dopamine et induire des comportements d'addiction. A l'inverse l'arrêt ou la diminution du traitement peut provoquer une perte de motivation et l'apparition d'un état dépressif. Ces troubles comportementaux sont extrêmement invalidants pour le malade et ses proches, et peuvent avoir des conséquences sociales et familiales dramatiques. En effet il s'agit de problèmes comme l'addiction au jeu, l'hypersexualité, les achats compulsifs, les troubles du comportement alimentaire...

Les mécanismes physiopathologiques qui sous tendent ces troubles sont encore mal connus. Il est donc nécessaire de comprendre l'origine de ces troubles et de pouvoir les soigner : tel est le projet de l'équipe de recherche du Professeur Savasta à Grenoble.

- **Un enjeu majeur : traiter les troubles neuropsychiatriques chez les malades parkinsoniens**

Pour pallier ces dyskinésies résistantes aux médicaments, les approches neurochirurgicales ont connu un renouveau, notamment grâce à l'émergence de la stimulation électrique du noyau subthalamique (NST). Cette méthode, mise en place depuis 1993 par les Professeurs Benabid et Pollak du CHU de Grenoble, a amélioré de façon spectaculaire les principaux symptômes moteurs de cette maladie. Cependant, si l'amélioration des performances motrices et des activités de la vie quotidienne est bien établie, les mécanismes sous-jacents de cette stimulation électrique du NST ne sont pas encore totalement élucidés.

On sait également que cette stimulation cérébrale profonde peut entraîner des troubles comportementaux comme, par exemple, une perte de motivation. Cependant, il n'est pas encore établi que ces troubles comportementaux soient directement liés aux effets de la stimulation électrique, et qui peuvent être attribués à la diminution des prises de médicaments dopaminergiques (rendue possible grâce à l'efficacité clinique de cette stimulation). Pour l'équipe de chercheurs grenoblois, forte de son expérience dans la neurostimulation, l'enjeu est donc d'explorer les mécanismes de ces troubles comportementaux afin de développer de nouveaux traitements pour combattre l'ensemble des symptômes de cette maladie, qu'ils soient moteurs ou non moteurs.

Grâce aux modèles animaux (rats et primates), l'équipe du Pr. Savasta a choisi de déterminer les circuits neuronaux précis impliqués dans l'apparition des troubles neuropsychiatriques, afin de pouvoir ainsi trouver un traitement adapté, plus efficace, et produisant moins d'effets secondaires. Outre de nouvelles solutions pour le traitement de Parkinson, ces recherches permettront de grandes avancées dans de nombreuses autres maladies neuropsychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou les troubles alimentaires.

L'équipe du Pr. Savasta, renforcée par l'arrivée de Sébastien Carnicella - un chercheur spécialisé dans les troubles de l'addiction - et pionnière dans l'étude des mécanismes de neurostimulation dans la maladie Parkinson souhaite mener ce projet sur trois années :

- Année 1 : Obtenir des troubles du comportement comparables à ceux observés dans la maladie de Parkinson chez un modèle animal (publication de données sur l'apathie chez le rat)
- Année 2 : Tester les nouveaux traitements sur ces modèles animaux, analyse des résultats et modifications liées aux traitements appliqués.
- Année 3 : Analyser les effets de la stimulation sur les modèles animaux et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Pour mener à bien ce projet de recherche primordial pour les malades, un financement de 450 000€ sur trois ans est encore nécessaire à cette équipe internationalement reconnue. L'enjeu est fondamental : il s'agit d'améliorer la qualité de vie de nombreux malades et de leurs familles, en trouvant de nouveaux traitements n'induisant pas de troubles comportementaux.

	Matériel	50 000€	Tableau d'allocation fonds nécessaires
	Consommables, petits matériels, animaux de laboratoires...	150 000€	
des	Recrutement d'un post-doctorant et de deux doctorants	250 000€	

à la mise en œuvre du projet