LA MALADIE DE PARKINSON

On fait le point

COMPTE RENDU DE LA CONFÉRENCE

Le 12 mai 2022, la Fondation Neurodis a organisé une rencontre grand public « *La Maladie de Parkinson, on fait le point ?* » à Saint-Alban-Leysse (en Savoie), animée par le **Pr Stéphane Thobois**, chef de service unité pathologies du mouvement à l'hôpital neurologique de Lyon, responsable du centre expert Parkinson et Président de la Fondation Neurodis. Une centaine de participants ont assisté à cette conférence qui avait pour but de délivrer un message d'information et de prévention sur cette pathologie neurodégénérative, et de remercier l'association **Savoie Parkinson**.

Celle-ci a mené un travail remarquable auprès de ses adhérents sur le terrain, avec un investissement sans faille de ses bénévoles. L'association Savoie Parkinson et la Fondation Neurodis ont pu proposer chaque année en partenariat une rencontre à l'occasion de la **journée mondiale Parkinson** en avril. Par ses dons annuels à la Fondation Neurodis, l'association Savoie Parkinson a alimenté des financements attribués à des projets de recherche sur la maladie de Parkinson et pour tout cela, le Pr Thobois tient à remercier :

- son président **M. Stanislas Dufour**,
- le vice-président et le contact régulier **M. Gérard Béthune**,
- la trésorière **Mme Andrée Petrovitch**,
- la secrétaire **Mme Guicherd**.

LA MALADIE DE PARKINSON : EN QUELQUES CHIFFRES

La maladie de Parkinson constitue la **2e cause** de handicap moteur chez la personne âgée. En France, on compte aujourd'hui entre **150 000 et 200 000 cas**, les hommes étant légèrement plus touchés que les femmes. Cette maladie apparaît généralement vers **60 ans**, même si l'âge reste un facteur variable selon les individus.

LES FACTEURS

Il existe certains facteurs qui favorisent l'apparition de la maladie. Quels sont-ils ?

Facteurs génétiques : dans 15% des cas, les parkinsoniens ont des antécédents familiaux de Parkinson.

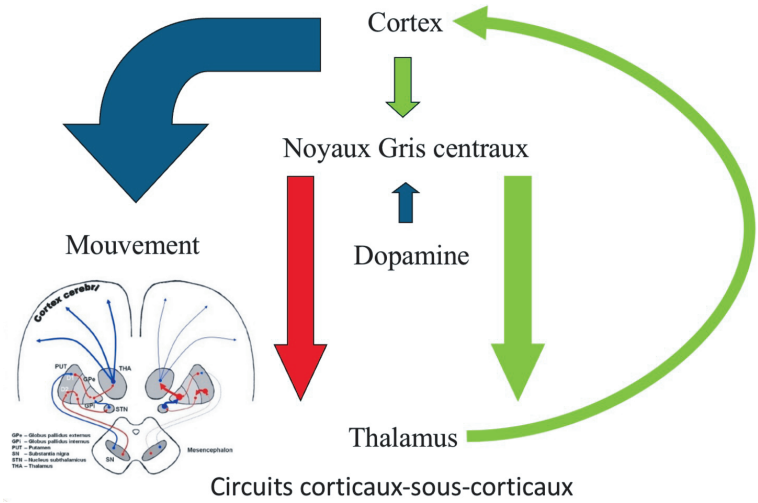
Facteurs environnementaux : en 1970, on découvre le **MPTP,** une neurotoxine provoquant les symptômes permanents de la maladie de Parkinson, et détruisant ainsi certains neurones chez les patients atteints de la maladie. Cela suggère une **influence environnementale** et de nombreuses études épidémiologiques sont ensuite réalisées. Ainsi, ont été mis en lumière le rôle « protecteur » du tabac et du café diminuant alors le risque de la maladie. Il ne s'agit toutefois pas d'inhibiteurs de la maladie. A contrario, les pesticides ou insecticides destinés à l'usage agricole ou à l'entretien des espaces verts favoriseraient la perte des neurones dopaminergiques, entraînant une baisse de dopamine dans le système nerveux central et donc l'apparition de la maladie.

Cependant, il est à noter que dans la grande majorité des cas, **la cause exacte de l'apparition de la maladie n'a pas été trouvée.**

LA MALADIE DE PARKINSON : COMMENT FONCTIONNE-T-ELLE ?

La maladie de Parkinson est provoquée en premier lieu par une **destruction progressive des neurones à dopamine,** la dopamine étant un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle de nombreuses fonctions comme la **cognition, la motivation, les affects et les mouvements volontaires.** On estime que les 1ers symptômes de la maladie de Parkinson apparaissent lorsque **50%** des neurones dopaminergiques ont dégénéré. Le déficit de dopamine entraine une perturbation du mouvement mais également des émotions, du moral, ou encore les fonctions intellectuelles. La maladie de Parkinson ne concerne donc pas que la motricité, mais comporte nombre de signes non moteurs (anxiété, depression, douleurs…).

Le mouvement se déclenche par l'activation de la **voie pyramidale issue du cortex moteur**, stimulant les motoneurones de la **moelle épinière** et permettant le mouvement. Le fonctionnement du cortex est modulé par des **interactions avec les ganglions de base et les voies dopaminergiques**. Les circuits qui relient le cortex et les ganglions de bases possèdent donc un rôle essentiel puisqu'ils jouent le rôle de filtre et d'intégrateur d'informations, et permettent la motricité. **Le manque de dopamine perturbe ces boucles de régulation du mouvement** dans la maladie de Parkinson. Outre le circuit moteur, un circuit parallèle gère les émotions et un autre la cognition, expliquant les signes non moteurs de la maladie.



SYMPTÔMES : LA TRIADE PARKINSONIENNE

La triade parkinsonienne s'accompagne de **trois signes moteurs principaux :**

-Un tremblement de repos,
-Une akinésie et bradykinésie, qui signifient une rareté ou une lenteur du mouvement,
-Une rigidité, que l'on appelle aussi hypertonie

La maladie de Parkinson s'accompagne aussi de **signes non moteurs** (qui n'affectent pas le mouvement) qui accompagnent ou précèdent les signes moteurs, tels que :

-Une dystonie focale (pied…),
-Des douleurs,
-Des problèmes neuropsychiques : une dépression (survenant chez 50 % des patients), anxiété, apathie,
-Une fatigue constante,
-Une agitation en sommeil paradoxal,
-Une hypersudation, de la constipation, ou encore des troubles sphinctériens,
-Une gêne visuelle,
-Etc…

Ces signes peuvent **précéder de plus de dix ans** les signes moteurs !

SYNDROMES PARKINSONIENS : NE PAS CONFONDRE !

En cas de **signes cliniques** associés à la maladie de Parkinson ou de **mauvaise réponse au traitement,** on peut soupçonner un **syndrome parkinsonien** et non une maladie de Parkinson.

Parmi les syndromes parkinsoniens, on trouvera principalement les suivants :

-Maladie à Corps de Lewy,
-Atrophie multi systématisée,
-PSP,
-Dégénérescence cortico-basale.

Lorsque la maladie est typique, il n'y pas besoin d'examen complémentaire. Des examens plus poussés seront à prévoir si la maladie débute chez **une personne jeune** ou lorsqu'il existe des **signes atypiques.** On pratiquera une IRM ou d'autres examens complémentaires pour assurer un diagnostic correct. Les syndromes parkinsoniens restent néanmoins **minoritaires** face à la maladie de Parkinson.

QUELS EXAMENS POUR CONFIRMER LE DIAGNOSTIC ?

Le **neurologue ou médecin généraliste** pourront suspecter la maladie de Parkinson ou la diagnostiquer, après discussion avec le patient et repérage de signes caractéristiques.
En général, il n'y a aucun examen complémentaire de routine. Chez un sujet **jeune,** il sera nécessaire de demander un **bilan du cuivre ou une IRM** afin de ne pas méconnaître une **maladie de Wilson.** L'imagerie cérébrale morphologique est généralement normale chez le patient.
En cas de nécessité ou dans le cadre de la recherche, il est possible de mettre en évidence la dégénérescence dopaminergique par **imagerie fonctionnelle** (TEP ou SPECT).
Enfin, cliniquement, on confirmera définitivement le diagnostic de la maladie par une **réponse positive aux traitements dopaminergiques.**

QUELS TRAITEMENTS ?

Si le patient ne ressent **aucune gêne, aucun traitement n'est nécessaire** puisqu'à ce jour, il n'existe aucun traitement capable de guérir ou ralentir la maladie. En revanche, si le patient **ressent une gêne, un traitement sera à prévoir** et à choisir dans un premier temps en fonction de l'âge et des symptômes. Le but de **90%** des traitements est de **compenser le manque de dopamine.**

Dans les cas de **moins de 65 ans**, on s'orientera d'abord vers des **agonistes dopaminergiques, de la monothérapie ou encore vers la Rasagiline**. Il est important de noter que le traitement dépend de chaque individu et de sa capacité à intégrer le traitement qui lui convient le mieux. Pour les **plus de 65 ans**, on se dirigera d'abord vers la **L-dopa,** traitement jugé le plus efficace.

Si un **patient jeune présente une forme tremblante,** le neurologue pourra conseiller des **anticholinergiques** (servant à réduire les effets où l'acétylcholine joue le rôle de neuromédiateur dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique).

L'instauration d'un traitement doit se faire **progressivement** dans le temps. Des **effets secondaires** sont donc à prévoir, tels que des nausées.

LA L-DOPA

Il s'agit du traitement et **le plus puissant et le plus toléré** pour les malades. Il faut néanmoins surveiller l'apparition d'éventuels **effets secondaires** tels que des troubles digestifs, ou des dyskinésies (mouvement involontaires anormaux) après quelques années de traitement. Les effets secondaires psychiques sont toutefois moins importants que sous agonistes dopaminergiques.
Le neurologue préconise d'attendre **3 mois** pour juger de son efficacité, et adapter la dose au besoin.

LES AGONISTES DOPAMINERGIQUES

Les agonistes dopaminergiques constituent le **2e** traitement de base après le L-Dopa.
Il est nécessaire de surveiller les effets secondaires que le traitement peut causer tels que :
-Des troubles digestifs, une hypotension
-Des troubles neuropsychiques
-Des troubles du contrôle des impulsions (jeu pathologique, sexe, dépenses, risques) qui concernent 25 % des patients : il faut prévenir et surveiller.

POINTS PRATIQUES

➔ Ne jamais arrêter totalement la L-dopa : risque d'être figé, avec des conséquences peut-être très graves.

➔ Quand la maladie progresse, on va fractionner les doses de médicaments et combiner plusieurs traitements.

➔ Il est primordial de respecter soigneusement les prises.

➔ Il faut surveiller toute éventuelles modification des comportements et/ou hallucinations chez le patient.

DES TRAITEMENTS ANNEXES

Il est à noter qu'en complément de toute prise en charge médicamenteuse, **l'activité physique** est très fortement recommandée et fait partie intégrante du traitement. Il convient de choisir un sport dans lequel on se sent bien, (marche, natation etc), pour garantir la **régularité** de la pratique.
La **kinésithérapie et l'orthophonie** sont souvent très utiles.
Enfin ne pas oublier le traitement : d'une dépression/anxiété associé, d'une hypotension orthostatique associée (Midodrine, bas de contentions), des douleurs associées (liées au Parkinson ou à des problèmes ostéo-articulaires).

LA MALADIE DE PARKINSON : QUELLE ÉVOLUTION ?

On distingue **3 grandes phases** de la maladie :

- Phase lune de miel (entre 2-5 ans généralement) : le patient maintient un excellent **équilibre sous traitement**, pas de fluctuations visibles.

- Phase fluctuations motrices : **périodes Off et On et présence de mouvements involontaires** sous traitement (dyskinésies). A ce stade de la maladie, le patient doit disposer d'un **mélange de médicament adapté à son propre cas, et nécessite un avis spécialisé ainsi qu'un suivi régulier.** Au stade des fluctuations motrice marquées (mais avant l'apparition de signes axiaux), des traitements plus lourds peuvent être proposés tels qu'une **pompe jejunale à Dopa ou une pompe sous-cutanée à Apomorphine qui permettent une plus grande stabilité du traitement reçu.** On peut aussi proposer selon des critères précis **la stimulation du noyau sous-thalamique…**

- Phase avancée : caractérisée par des **signes non dopasensibles** (chutes, dysarthrie, dysphagie, freezing, troubles de la posture, troubles cognitifs). Cette phase se caractérise aussi par un **déclin cognitif** (avec parfois des hallucinations) que l'on repère avec grâce à des signes évocateurs tels qu'un repli sur soi, un traitement de moins en moins géré de manière autonome… Durant cette phase, en complément du traitement médicamenteux, le patient devra avoir recours à de la **kinésithérapie, de l'orthophonie**, et d'autres traitements adaptés à son cas.

LES PRINCIPAUX PROJETS DE RECHERCHE

Les Chélateurs de fer : dirigé par le CHU de Lille : cette étude a entrainé plus de 400 patients en Europe et consiste à agir sur le fer pour traiter la maladie. Il s'agit d'un traitement lourd et potentiellement dangereux car il y a un risque d'anomalies sanguines. Les résultats sont attendus pour 2022.

La stimulation par lumière infrarouge : projet dirigé par le Pr Charbardes (CHU de Grenoble) en collaboration avec le CHU de Lyon (Pr Thobois). L'étude consiste à stimuler par infrarouges les neurones de la substance noire afin de limiter la neurodégénérescence via l'installation d'une sonde cérébrale. Il s'agit d'une étude pilote qui vise à étudier la tolérance de cette méthode chez des personnes atteintes de Parkinson.

Cibler l'alpha-synucléine : il existe des amas de protéine (alpha-synucleine) dans les neurones qui diminue leur fonctionnement et entraine leur mort. Le but est d'injecter des anticorps pour diminuer cet excès de protéine dans le cerveau des parkinsoniens. L'autre moyen d'agir est la vaccination (études en cours).

Facteurs neurotrophiques : Le projet consiste en l'injection dans le cerveau de facteurs de croissance afn de favoriser le developpement de neurones dopaminergiques.

Thérapie génique : Introduire des gènes thérapeutiques (de 1 à 3) dans les neurones dans le but de faire produire de la dopamine par des neurones qui normalement n'en produisent pas… Etude de la phase 2 actuellement.

Les cellules souches : Injecter dans le cerveau des neurones dopaminergiques issus de cellules souches. Pas de resultat.

Améliorer le traitement dopaminergique :
-Nouvelles voies d'administration continue : Pompe sous-cutanée de dopamine. Phase III en cours, résultats disponibles fin 2022, autorisation de mise sur le marché américain 2023, Europe 2024. Pompe intra-thécale à dopamine (ponction lombaire). Startup lilloise + CEP de Lille. Projet très préliminaire, mise sur le marché possible en 2028-2030.
-Nouvel agoniste dopaminergique : se fixe sur récepteurs D1/D2, efficacité identique aux agonistes déjà existants mais moins (pas?) d'effet indésirable de type addictions ?. Etude de phase III en cours.
-Ajout d'un inhibiteur de dégradation de la dopamine : Opicapone.

Limiter les addictions :
-Clonidine : Étude lyonnaise (finie, analyse des résultats en cours)
-Pimavansérine : Étude nationale (recrutement en cours)

Nouvelles techniques chirurgicales : Lésions induites par Gamma-knife /Ultrasons : Chirurgie « non-invasive », essentiellement réservé aux patients qui tremblent. Lésions unilatérales seulement.

Activité physique intensive : Bénéfices physiques largement décrits si le patient pratique :
-30-40 minutes d'activité modérée – intense
-3-4 séances par semaine (peu importe le sport)
-À n'importe quel stade de la maladie
-Programmes très intensifs multidisciplinaires (SIROCCO)
-5 jours par semaine * 5 semaines * 5-7 activités différentes dans la journée
-Amélioration physique/articulation qui se maintient à 1 an
-Amélioration du fonctionnement cortical (désengagement du CPFDL, témoin de charge cognitive du vieillissement)

Enfin, les patients qui souhaitent s'investir dans des études cliniques peuvent contacter la Fondation Neurodis (contact@fondation-neurodis.org) pour connaitre les protocoles en cours dans lesquels ils pourraient participer (cf annexe 1). Ils peuvent aussi solliciter le centre expert Parkinson de Lyon ou Grenoble.

MERCI !

La Fondation Neurodis a pu contribuer à financer plusieurs projets sur la maladie de Parkinson grâce aux dons reçus et notamment grâce au soutien de Savoie Parkinson.
Un grand merci à l'association pour son important travail !
Voici une synthèse des actions soutenues : 267 000 € versés à la recherche pour la maladie de Parkinson !

Année	Ville	Montant	Projet
2008	Grenoble	NR	Création équipe Parkinson
2015	Clermont-Ferrand	44 000 €	Projet Pr Fantini (sommeil paradoxal)
2018	Lyon	40 000 €	Projets ID CLO et Dr Buonviso (dynamique respiratoire)
2019	Lyon	83 000 €	Projet Park impulse
2020	Lyon	50 000 €	Projet Dr Fort (RBD)
2022	Région AURA	50 000 €	Appel à projets en cours
TOTAL		**267 000 €**	**Merci à vous !**

Vos dons, votre action !

En soutenant la Fondation Neurodis, vous donnez des moyens aux équipes pour lutter contre la maladie de Parkinson.
Pour cela, vous pouvez faire un don sur le site www.fondation-neurodis.org ou par chèque à poster à : Fondation Neurodis, CH le Vinatier bât. 452B, 69675 Bron cedex.
Un reçu fiscal vous sera envoyé conformément aux dispositions en vigueur.

Merci de votre soutien, avec vous la recherche avance !

Annexe 1
Etudes en cours sur la maladie de Parkinson
Recrutement de volontaires

Patient De Novo

IL-YANG (neuroprotection)

Efficacité du radotinib
Chez des parkinsoniens de 40 à 80 ans naïfs de tout traitement, avec un diagnostic de moins de 3 ans et sans altération de la fonction cardiaque
Durée : Période de screening de 4 semaines, traitement de 6 mois, puis suivi de 6 mois.

Visites toutes les semaines le premier mois, puis toutes les 2 semaines jusqu'à 6 mois, puis suivi à 9 mois et 12 mois. 2 hospitalisations le premier mois avec PK sur 12h.

ARC : Hélène MERLE : helene.merle@chu-lyon.fr

Padova (neuroprotection)

Tolérance du prasinezumab
Versus placebo par voie intraveineuse (≥ 76 semaines, 1 perfusion/mois)
Chez des parkinsoniens de 50 à 85 ans, avec un diagnostic entre 6 mois et 3 ans, ayant soit de la L-dopa soit des inhibiteurs de MAO-B.

Durée : Période de screening 12 semaines, traitement de 76 semaines, puis période d'extension.

Capacité à utiliser un smartphone et une montre connectée.

ARC : Mathilde MILLOT : mathilde.millot@chu-lyon.fr

CEREVEL PD-001

Tolérance du Tavapadon (agoniste des récepteurs dompaminergiques D1) versus placebo par voie orale pendant 27 semaines chez des parkinsoniens de 40 à 80 ans non traités ou avec uniquement de la Rasagiline, et un diagnostic de moins de 3 ans, gênés par la maladie (MDS-UPDRS Part II score ≥2 et MDS-UPDRS III score ≥10).

Durée : Période de screening de 4 semaines, traitement de 27 semaines, puis suivi de 4 semaines, avant passage possible étude en ouvert

ARC : Mathilde MILLOT : mathilde.millot@chu-lyon.fr

EVNIRT

Stimulation Infrarouge

Grenoble (Clinatec Pr Chabardes)

Lyon (Pr Thobois)

4 ans de suivi

Patient sous Levodopa stable

BIAL

Tolérance de l'OPICAPONE versus placebo par voie orale pendant 24 semaines chez des parkinsoniens de 30 à 80 ans traités par au moins 300 mg et maximum 500mg de Lévodopa en 3 à 4 fois et **naïfs aux ICOMT,** avec un score UPDRS 3 ≥ 20 en ON

Diagnostic de moins de 5 ans

Durée : Période de screening de 4 semaines, traitement de 24 semaines en double aveugle, puis suivi de 52 semaines en ouvert

ARC : Catherine CAIRE : catherine.caire@chu-lyon.fr

Patient/ Témoin avec TCI

PIMPARK

Evaluer l'efficacité de la Pimavaserin par voie orale versus placebo sur les troubles du contrôle des impulsions chez les patients parkinsonien de 35 à 75 ans.

Durée : 4 visites sur 2 mois + 2 visites téléphoniques.

ARCs : Catherine Caire : catherine.caire@chu-lyon.fr
Hélène Merle : helene.merle@chu-lyon.fr

PARK IMPULSE

Décrire par imagerie IRM et TEP le rôle du système sérotoninergique dans les troubles du contrôle des impulsions chez les témoins hommes de 50 à 80 ans,

Durée : 2 jours de participation. Indemnisation de 100€

ARC : Elise METEREAU : elise.metereau@chu-lyon.fr

Douleur et Parkinson

3PDQ

Développement et validation d'un questionnaire diagnostic de douleur primaire parkinsonnienne : le « Primary parkinsonian Pain Diagnostic Questionnaire »

Durée : 1 à 2 journées en consultation à 6 jours d'intervalle pour des patients qui habitent proche de Lyon.

ARC : Hélène MERLE : helene.merle@chu-lyon.fr

Dyskinésie et Parkinson

BUSPARK

Effet de la buspirone par voie orale versus placébo chez des patients atteints d'une MP à un stade avancé avec des dyskinésies invalidantes. L'amantadine est autorisée en traitement concomitant.

Durée : 15 semaines– 7 visites (dont 1 visite téléphonique).

ARC : Catherine CAIRE : catherine.caire@chu-lyon.fr

Le 19/05/2022