

Extraits de la conférence de Monsieur le Professeur POLLAK

Le 22 janvier 2010

Actualités dans la maladie de Parkinson

J'aborderai notamment les nouveautés thérapeutiques, concernant en particulier des molécules puissantes. Toutes les décennies il y a une avancée majeure en thérapeutique, mais il faut bien savoir les maîtriser.

Causes de la maladie de Parkinson : elles sont génétiques (exceptionnellement familiale) et environnementales.

Il n'y a pas une maladie de Parkinson, mais des patients parkinsoniens différents. Une maladie, c'est l'association de symptômes (syndrome). L'akinésie est le seul symptôme indispensable pour que l'on puisse parler de syndrome parkinsonien. Les autres symptômes, comme le tremblement ou la rigidité varient d'un malade à l'autre.

La perte des neurones : les neurones dopaminergiques représentent 1/100 000^{ème} des neurones du cerveau. Pourquoi ce petit groupe de cellules disparaît-il? Les causes sont multiples. On peut les schématiser : c'est l'interface, la rencontre, entre notre terrain (nos gènes) et un environnement particulier. Si certains gènes rencontrent certains milieux, les cellules dopaminergiques peuvent disparaître prématurément. On cherche depuis longtemps ce qui peut être dangereux dans l'environnement. A ce jour, on n'a rien trouvé de patent. Toutefois, aux Etats-Unis, des toxicomanes ont développé rapidement les mêmes symptômes que la maladie de Parkinson. Il existe donc dans un milieu donné ou dans la nature des produits ou des éléments qui peuvent détruire de façon très sélective les cellules dopaminergiques. Par exemple, dans le milieu agricole, il y a davantage de risques de développer la maladie de Parkinson à cause de l'emploi des produits herbicides et pesticides. La roténone, produit toxique, pourtant extraite de certaines plantes légumineuses, appliquée à des rongeurs leur fait développer la maladie de Parkinson. Quelle leçon tirer de tout cela ? Malgré 50 ans de recherche, on n'a relativement peu avancé dans la piste des facteurs exogènes environnementaux. En revanche, depuis 1997, l'étude sur les gènes dont la mutation est susceptible de provoquer une maladie de Parkinson a été fructueuse, grâce aux rares formes familiales de la maladie. La plupart du temps, la maladie arrive par hasard, on dit qu'elle est sporadique. Il y a très peu de formes familiales de la maladie de Parkinson, mais elles sont très instructives. Avec les progrès de la génétique, on a regardé quels étaient les gènes différents entre des membres de la famille qui avaient développé la maladie de Parkinson et de ceux qui ne l'avaient pas développée. On a trouvé à ce jour une douzaine de localisations chromosomiques différentes.

Parmi ces « loci » six gènes ont pu être précisés. Si un seul de ces gènes subit une mutation, on peut 20 à 70 ans après la naissance développer la maladie de Parkinson. Comme la présentation des formes familiales et sporadique est similaire, cela va aider la compréhension de toutes les formes maladies de Parkinson.

Parmi ces gènes, je parlerai de deux car ils sont les plus fréquents :

le gène de la parkine. Pour avoir la maladie il faut que les gènes de chacun des deux chromosomes développent la mutation. On dit que la transmission est récessive car les parents qui n'ont qu'une copie du gène muté ne présentent aucun symptôme de la maladie. Un quart des enfants ont le risque de développer la maladie, mais il n'y pas de risque de le transmettre à ses enfants. Les patients porteurs de la mutation parkine débutent la maladie souvent à un très jeune âge, entre 20 et 30 ans la l'aggravation de la maladie au cours du temps semble moins sévère que dans la maladie de Parkinson habituelle.

le gène appelé LRRK2. Cette mutation est la plus fréquente. Le risque de transmettre la mutation à ses enfants est de un sur deux, mais la présence du gène ne s'accompagne pas toujours des signes de la maladie au cours de la vie. Ce type de transmission s'appelle dominant. Le gène LRRK2 concerne en France 2 % d tous les patients parkinsoniens, et 4 % dans les formes familiales. En Afrique du Nord 42 % de tous les parkinsoniens d'origine maghrébine sont porteurs de cette mutation LRRK2 et environ 20 % de juifs ashkénases. On voit donc que la fréquence de cette mutation est très variable d'une ethnie à l'autre.

Pourquoi la découverte d'une forme génétique de maladie de Parkinson est-elle importante ? Un gène code pour une protéine. Ce gène muté va être à l'origine d'une protéine mutée, c'est-à-dire différente de la protéine normale. Il convient dès lors de comprendre comment l'anomalie d'une seule protéine peut conduire aux pertes neuronales de la maladie de Parkinson. Lorsque les chercheurs en biologie cellulaire et moléculaire auront compris ces mécanismes lésionnels, la porte sera ouverte vers la découverte de traitements curateurs qui modifieront le cours évolutif de la maladie, voire arrêteront son évolution ou mieux empêcheront son développement, si l'on sait diagnostiquer la maladie avant l'apparition de la gène motrice initiale. Aussi, un type de recherche clinique qui se développe en parallèle est axé sur les tout premiers symptômes.

Avant l'apparition des symptômes moteurs, on peut déceler les troubles suivants :

- 1) Une hyposmie (diminution de l'odorat)
- 2) Un trouble comportemental du sommeil paradoxal – le sommeil est entrecoupé toutes les une heure et demi par une phase de sommeil paradoxal qui correspond aux périodes de rêve

Normalement, pendant le sommeil paradoxal le sujet est immobile. Or les parkinsoniens sont souvent agités de mouvements ou parlent, crient pendant ces périodes, vivant ainsi leurs rêves, ce qui peut gêner le conjoint. Or il y a un lien très étroit entre le parkinson et le trouble comportemental du sommeil paradoxal, puisque si l'on suit pendant plusieurs années des patients qui ne souffrent que de ce trouble du sommeil, ils ont un risque de plus de 50% de développer un parkinson.

- 3) troubles végétatifs : essentiellement constipation comme possible symptôme précurseur de la maladie, mais la spécificité de ce symptôme pour la maladie sera difficile à apprécier vu son extrême fréquence dans la population générale.
- 4) apathie : manque d'élan vital, de motivation, qui peut apparaître avant les troubles moteurs
- 5) imagerie cérébrale : scintigraphie au Datscan. C'est une imagerie effectuée grâce à l'injection d'un produit qui permet de marquer très spécifiquement la terminaison des neurones dopaminergiques. L'anomalie des images pourrait précéder l'apparition de la maladie.

Si dans quelques années on découvre une molécule qui puisse influencer favorablement le cours évolutif de la maladie de Parkinson, le dépistage par la recherche de ces symptômes et par imagerie cérébrale pourrait devenir systématique, comme on le fait par exemple avec la mammographie pour dépister le plus tôt possible le cancer du sein chez la femme à partir de l'âge de 45 ans.

La découverte d'un traitement qui modifie la maladie (et qui ne fait pas que masquer les symptômes comme avec les traitements actuels dopaminergiques) est d'autant plus importante que si on vit jusqu'à un âge avancé, la maladie continue à évoluer et peut entraîner d'autres symptômes qui ne répondent pas aux médicaments dopaminergiques et pèsent beaucoup dans la détérioration de la qualité de vie des patients : rigidité accrue notamment rachidienne, douleurs, ralentissement moteur et mental, crises irrépressibles de sommeil pendant la journée, dépression, troubles postural et de l'équilibre, freezing de la marche « j'ai de la colle sous les pieds », (le freezing est fréquent dans les formes évoluées), hypotension artérielle, troubles urinaires avec des urgences sévères voire de l'incontinence, troubles digestifs (constipation dont on a déjà parlé), hypersalivation, troubles de déglutition...

Puissance des thérapeutiques actuelles : une maîtrise indispensable

Je parlerai en pharmacologie de la L-Dopa, des agonistes dopaminergiques, et d'un autre médicament d'appoint, l'Azilect[®], puis des avancées en neurochirurgie.

La dopa est un médicament remarquable, le gold standard de tous les traitements. Il faut maîtriser ce médicament si puissant. Le problème de la dopa : plus on en prend, plus on risque de développer des complications motrices telles fluctuations et dyskinésies. Il faut donc prendre des petites doses, le plus régulièrement possible, toutes les deux à quatre heures, donc plus de trois fois par jour, pour limiter les dyskinésies, les effets on/off. L'idéal serait un traitement continu, mais depuis 50 ans on n'a pas réussi à faire une dopamine qui dure 24 heures sur 24. On ne voit actuellement pratiquement plus les grandes dyskinésies qu'on voyait il y a 20 ou 30 ans parce qu'on maîtrise mieux le dosage. En revanche la dopathérapie comporte un risque faible de provoquer des troubles psychiatriques ou cognitifs. A ce point de vue, étant donné son efficacité sur les troubles moteurs, le coefficient de sécurité de la L-dopa est de loin le meilleur de tous les traitements antiparkinsoniens.

Les agonistes dopaminergiques permettent de donner des doses moindres de L-dopa et de réduire le risque de dyskinésies. Mais ils peuvent déclencher une psychose (hallucinations le plus souvent visuelles, ou fréquemment l'impression d'être accompagné d'une personne – syndrome de l'ange gardien –, voire des délires dont les thèmes les plus fréquents sont de préjudice ou de jalousie, ainsi que des excès comportementaux. Ceux-ci comportent de l'hyperactivité (généralement bricolage chez les hommes, taches ménagères chez les femmes), ou des hyperactivités répétitives stériles, des addictions au jeu pathologique, sorte de toxicomanies comportementales, des comportements hypersexuels variés qui causent d'énormes problèmes dans le couple, une tendance à trop dépenser (exemple d'une patiente qui avait 300 paires de chaussures à la maison), des comportements à risques (conduite à 180 à l'heure alors que les réflexes sont ralentis, saut à l'élastique, parapente), tous types de comportement qui ne préexistaient pas à la maladie de Parkinson. Ainsi, avant de prescrire un traitement par agoniste dopaminergique (les plus prescrits sont le Sifrol[®], le Requip[®] et le Trivastal[®]), faut-il bien passer en revue tous les comportements du patient, et ne pas hésiter à questionner car le malade ne dit pas tout de lui-même. En effet, lui-même ou son entourage ne s'imagine pas qu'un médicament puisse entraîner de telles modifications comportementales. Celles-ci sont donc liées à une prescription à dose exagérée. Néanmoins, la puissance de ces médicaments est un atout : ils combattent efficacement l'apathie inhérente à la maladie de Parkinson, mais il faut en prendre la juste dose qui restaure le comportement qu'avait auparavant le patient et éviter les excès. On pourrait dire que ces troubles comportementaux sont aux agonistes dopaminergiques ce que les dyskinésies sont à la L-dopa.

En revanche il existe des modifications comportementales favorables. J'ai déjà parlé de l'effet anti-apathique. De plus, **les médicaments antiparkinsoniens favorisent la créativité artistique**. Il y aura de mars à mai 2010 une exposition au musée de l'hôpital de Grenoble situé dans la chapelle du CHU, dont l'inauguration officielle aura lieu le 26 mars. Treize parkinsoniens, tous artistes

admirables ont accepté d'exposer leurs œuvres. Certains patients sont même devenus artistes professionnels. La qualité de l'exposition mérite vraiment le détour et je vous invite tous à vous y rendre. Cela contribuera, je l'espère, à changer favorablement l'image de la maladie auprès du grand public.

Azilect® : La rasagiline (Dénomination Commune Internationale) a été présentée comme la molécule qui freinerait le Parkinson. Elle est commercialisée sous le nom de Azilect® et remboursée depuis le début de cette année 2010. Une remarquable étude a été effectuée avec ce médicament chez des patients en tout début de maladie. Son efficacité sur les symptômes parkinsoniens est modeste et un effet frénateur de l'évolution de la maladie est possible mais non clairement démontré.

L'attitude actuelle du corps médical est de conseiller un traitement antiparkinsonien dès les premiers signes de la maladie. On commence donc à traiter au plus tôt, ce qui pourrait constituer un bénéfice sur une moindre invalidité au long cours. En gros, ça ne sert à rien de souffrir en début de maladie en retardant la prise de médicaments, c'est le contraire qui serait favorable pour l'avenir : traiter tôt mais avec de petites doses de chaque médicament.

La chirurgie

« En neurologie, actuellement et pour les toutes prochaines années, je ne crois pas aux greffes, ni aux cellules souches, ni à la thérapie génique », dit le Professeur Pollak. Le cerveau possède une connectivité trop complexe, fruit de décennies d'immersion de l'individu dans son milieu. Surtout les pertes neuronales de la maladie de Parkinson sont complexes, étendues à tout le système nerveux et même au-delà. On ne peut imaginer à ce jour le remplacement efficace des lésions liées à la maladie si une intervention chirurgicale, forcément locale, est nécessaire, comme c'est le cas actuellement pour toute tentative de greffe cellulaire ou génique.

Quelles sont les nouveautés par rapport à la neurostimulation ?

On recherche de nouvelles cibles, par exemple le noyau pédonculo-pontin pour les patients qui ont un freezing sévère de la marche. Un patient, qui tombait 10 à 15 fois par jour, ne tombe plus après cette opération.

Chez les patients avec stimulation des cibles classiques, essentiellement le noyau subthalamique, il y a un seul symptôme moteur qui n'est pas amélioré par la stimulation, c'est la parole.

Présentation du groupe multidisciplinaire de Stimulation Cérébrale Profonde de Grenoble.

Il comprend, autour du Professeur Pierre Pollak, le Professeur Paul Krack, le Docteur Valérie Fraix, d'autres neurologues, des neuropsychologues dont Madame Claire Ardouin à l'origine de l'exposition sur la Créativité, des enseignants-chercheurs, des doctorants et post-doctorants, deux assistantes de recherche clinique, Eric Chevrier, kinésithérapeute, que beaucoup d'entre nous connaissent, des étudiants en mastère de recherche. Toutes ces personnes travaillent de concert avec les chercheurs en sciences fondamentales au sein d'une équipe de recherche INSERM dans l'Institut des Neurosciences de Grenoble. La recherche clinique, c'est-à-dire auprès des patients se déroule cependant dans le Pavillon de Neurologie du CHU de Grenoble.

Questions/réponses auxquelles Le Professeur Pollak a répondu avec la chaleur de son contact pour les malades. Toutes n'ont pas été notées.

- Critères à remplir pour l'opération de neurostimulation : il faut bien répondre à la L-Dopa, être très bien quand on est au mieux de la phase « on », avoir développé les effets on/off ou des dyskinésies. Il ne faut pas qu'il y ait d'autres troubles invalidant ni de troubles mentaux et une bonne santé générale. C'est l'âge biologique qui compte, néanmoins elle ne se pratique guère au-delà de 70 ans.

- L'apomorphine – la pharmacologie est issue des plantes. Dans les alcaloïdes du pavot, il y a la morphine. Mais l'apomorphine n'a plus rien à voir avec la morphine. C'est comme de la dopamine et son administration peut être considérée similaire à du Modopar ou du Sinemet injectable. L'effet antiparkinsonien survient au bout de 10 minutes, mais dure seulement pendant $\frac{3}{4}$ d'heure. C'est utile en cas de gros blocage inopiné comme par exemple après les repas. On ne peut pas toujours se piquer soi-même, si l'invalidité motrice de la main qui tient le stylo-injecteur est trop sévère.

Il existe aussi une mini-pompe portable qui infuse de la L-Dopa en permanence. La plupart du temps c'est une infirmière qui passe tous les matins pour la mettre en place.

- La douleur dans la maladie de Parkinson. Les parkinsoniens ressentent davantage la douleur que les autres personnes. La douleur peut devenir si insupportable qu'on peut arriver à prescrire de la morphine.

- Patch à la nicotine – Deux études réalisées ont été négatives, une positive. La négative avait été faite avec des doses légères. Une autre étude est en cours avec des doses plus élevées. La nicotine va dans le bon sens comme antiparkinsonien, mais elle ne sera jamais qu'un complément. Il faut attendre la publication de nouvelles études et bien connaître la tolérance des fortes doses au long cours.

- Les chutes. Il n'y a pas de traitement médical pour lutter contre les chutes. Seuls les exercices, la rééducation, permettent d'améliorer l'équilibre. Il faut demander au kinésithérapeute quels exercices vous devez faire absolument tous les jours chez vous. Travailler beaucoup en kinésithérapie tout ce qui est stimulation visuelle, auditive, rythmique. Toutes les activités physiques, vocales, la danse, ne peuvent que faire du bien.
- Le besoin de bouger les jambes, pour calmer la douleur ressentie, dans la maladie de Parkinson traduit un manque de dopamine. Le syndrome des jambes sans repos, qui n'est pas lié à la maladie de Parkinson, est cependant traité par les agonistes dopaminergiques.
- Les troubles de l'écriture font partie de l'akinésie. C'est un symptôme précoce. La dopa aide à exécuter les automatismes appris dans l'enfance, exemple la marche, l'écriture.
- Les urgences mictionnelles peuvent être améliorées par les médicaments anticholinergiques à tropisme vésical.
- Les apnées du sommeil sont un peu plus fréquentes chez les parkinsoniens que dans le reste de la population. Généralement elles sont améliorées par le port d'un masque à pression positive d'oxygène pour la nuit.
- L'alimentation – Pas de régime dans la maladie de Parkinson. Cependant, la L-Dopa est mieux absorbée en dehors des repas, si on la prend une ½ heure avant de manger, si on la prend en dehors des protéines. Reporter les prises importantes de protéines le soir. Il vaut mieux faire plusieurs repas légers, sucrés. Ce régime n'est indiqué que chez très peu de patients, ceux avec des blocages très sévères de survenue brutale. Tout régime doit se faire sous la conduite d'une diététicienne, sinon il fera plus de mal que de bien. Donc, en règle générale, pas de régime.
- Difficulté de parole. Il n'y a pas de traitement, mais rassurez-vous, il n'y a pas de perte complète de la parole. C'est comme pour la marche : il faut faire de la rééducation. Lire à haute voix, parler fort, chanter.

Après l'exposé du Professeur POLLAK, le Président, Georges Sauvignet, a eu le plaisir de lui remettre **un chèque de 7000 euros** qui sera affecté aux recherches sur la dynamique des réseaux neuronaux du mouvement, plus particulièrement ceux impliqués dans les troubles de l'équilibre et de la marche, notamment le freezing. Ce chèque représente les dons effectués au profit de la recherche au cours des deux dernières années.

Beaucoup parmi ceux qui ont eu la chance de bénéficier de cette conférence ont exprimé leur satisfaction et combien ils ont apprécié l'abord simple et chaleureux du Professeur POLLAK. Une dizaine de personnes nouvelles ont pris leur adhésion à l'Association.