

André Nieoullon

VAINCRE LA MALADIE DE PARKINSON ?



Questions de personne

Neuropsychologie

VAINCRE LA MALADIE DE PARKINSON ?

COLLECTION DIRIGÉE PAR

Ghislain **Magerotte**, Professeur Émérite à la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Éducation de l'Université de Mons (Belgique)

Consacrée au **développement psychologique de la personne** ou à ses **difficultés d'adaptation** ou ses **handicaps**, cette collection concerne particulièrement les professionnels de la psychologie et de la neuropsychologie, de la santé, de l'éducation et de la rééducation, mais aussi tous ceux que préoccupe la place dans la communauté des personnes souffrant d'un handicap, dans une perspective de valorisation des rôles sociaux. *Questions de personne* privilégie, dans une perspective internationale, **une méthodologie empirique, clinique et qualitative**.

Neuropsychologie

Axés sur les relations entre fonctions mentales et structures cérébrales, les ouvrages de la série *Neuropsychologie* s'intéressent tant aux outils et stratégies d'évaluation des troubles neuropsychologiques qu'aux interventions thérapeutiques, de réhabilitation ou de formation cognitive.

André **Nieoullon**

VAINCRE LA MALADIE DE PARKINSON ?

Questions de personne

Neuropsychologie

Pour toute information sur notre fonds et les nouveautés dans votre domaine de spécialisation, consultez notre site web : www.deboecksuperieur.com

© De Boeck Supérieur s.a., 2017
Rue du Bosquet, 7 – B-1348 Louvain-la-Neuve

1^{re} édition

Tous droits réservés pour tous pays

Il est interdit, sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, de reproduire (notamment par photocopie) partiellement ou totalement le présent ouvrage, de le stocker dans une banque de données ou de le communiquer au public, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit.

Imprimé en Belgique

Dépôt légal :
Bibliothèque nationale, Paris : mars 2017
Bibliothèque royale de Belgique, Bruxelles : 2017/13647/020

ISSN 0779-9179
ISBN 978-2-8073-0749-0

Sommaire

Sommaire	5
Avant-propos	9
CHAPITRE 1 La maladie de Parkinson	13
CHAPITRE 2 Mais que se passe-t-il dans le cerveau des malades ?	59
CHAPITRE 3 Traiter les symptômes de la maladie de Parkinson	97
CHAPITRE 4 Pourquoi meurent les neurones ?	129
CHAPITRE 5 Comment meurent les neurones ?	167
CHAPITRE 6 Mais que fait donc la recherche ?	193
Pour conclure	247
Documentation et bibliographie	255
Remerciements	257
Glossaire	261
Table des matières	279

**Apprendre pour comprendre,
Comprendre pour guérir.**

« Tant que vous êtes en mesure d'apprendre sur les choses,
il n'est pas trop douloureux de vieillir. »

Haruki Murakami, *Écoute le chant du vent*, Paris, Belfond, 2016

En hommage aux patients, pour leur foi dans la recherche.
Sous leur regard, le chercheur fait preuve d'humilité
et se trouve grandi par leur humanité.

Vaincre la maladie de Parkinson :

Ambition démesurée ou propos raisonné ?

La solution n'a sans nul doute jamais été aussi proche, même s'il faudra encore beaucoup de temps à la recherche pour trouver le moyen de guérir les malades. Mais ce temps est compté et les malades sont soucieux de savoir où en sont nos travaux, et quelles sont les perspectives réelles au-delà des déclarations toujours plus irresponsables de ceux qui prétendent aujourd'hui guérir et de l'influence encore plus grande des approches irrationnelles de cette maladie.

Tel est l'esprit de cet ouvrage : informer simplement, sans traves-tir une réalité qui, parfois, se traduit par une perte de confiance en la recherche.

Avant-propos

D'une façon générale, les ouvrages sur la maladie de Parkinson sont le fait d'éminents médecins, reconnus pour leur savoir et leur compétence dans la prise en charge des malades, faisant autorité en neurologie. Dans ce cas, en tant qu'auteur mon statut est particulier et diffère de celui de mes collègues. L'originalité de ce texte est d'avoir été rédigé par un chercheur neurobiologiste, ayant approché la maladie de Parkinson de façon très indirecte il y a de cela plus de quarante années. C'est en effet en m'interrogeant sous l'angle de la recherche expérimentale sur la biologie et la fonction des neurones à dopamine du cerveau, ceux justement qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson humaine, et non en tant que médecin que je ne suis pas, que j'ai rencontré cette maladie. Depuis tout ce temps, elle n'a jamais quitté le champ de mes préoccupations.

Assurément, notre dispositif de recherche est ainsi paradoxalement organisé qu'il est effectivement possible aux biologistes de s'intéresser à la physiopathologie de telle ou telle maladie... sans jamais être confrontés aux malades eux-mêmes ! De ce point de vue, j'échappe à la règle pour évoquer la maladie, du fait d'avoir eu la chance d'être très tôt confronté à la maladie de Parkinson « vraie », c'est-à-dire en ayant eu la possibilité – à une époque où cela était l'exception – de pouvoir réfléchir dans le cadre d'une interaction, pour ne pas dire d'une confrontation étroite, avec la clinique neurologique. Cette chance m'a été donnée grâce à l'ouverture d'esprits avisés, largement en avance sur leur temps dans leur conception de la recherche biomédicale.

Élu membre de la Société française de neurologie, membre du tout premier Conseil scientifique de la toute nouvelle Association France Parkinson sous la présidence de l'éminent Professeur François Lhermitte, membre fondateur associé à la création de la Société des

neurosciences, tout cela dans les années 1980, je suis à même de pouvoir témoigner des avancées de la recherche et des progrès de la prise en charge thérapeutique de la maladie de Parkinson au cours de ces quarante dernières années. En quelque sorte en tant que « grand témoin », sans prétention aucune à l'exhaustivité. Mon intérêt pour cette maladie ne s'est jamais démenti, jusqu'à voir mes travaux récompensés, il y a maintenant quelques années de cela, par le prestigieux prix François Lhermitte de l'Académie des sciences, au moment où j'assurais la présidence du Conseil scientifique de France Parkinson, la présidence de la Société des neurosciences, et jusqu'à celle du Conseil scientifique de la Fédération pour la recherche sur le cerveau (FRC).

Cet ouvrage est motivé de façon primordiale par l'impérieuse nécessité de répondre à l'attente des malades.

Je peux en effet attester que, lors de mes innombrables rencontres avec les patients, la recherche est souvent interpellée. En premier lieu, pour qu'elle rende compte des avancées des connaissances sur la maladie susceptibles de faire émerger de nouvelles thérapeutiques. Cette interpellation est légitime et le chercheur, acteur de ce que l'on désigne comme la « société des connaissances », a la responsabilité de rendre compte de l'avancée de ses travaux. C'est donc dans ce sens qu'est d'abord rédigé cet ouvrage : tenter d'expliquer la complexité de la maladie et du cerveau, pourquoi la lenteur dans l'avancée des connaissances, mais aussi expliquer les progrès réels de la thérapeutique et les espoirs de la recherche.

L'une des difficultés auxquelles est confronté le chercheur est d'expliquer, non seulement au grand public, mais aussi et surtout aux décideurs politiques, que les progrès de la thérapeutique passent par les chemins détournés de la connaissance de l'organisation et du fonctionnement du cerveau normal, en dehors de toute pathologie, ce que l'on nomme – certainement à tort et en une forme d'opposition irrationnelle à ce que serait une autre recherche « finalisée » plus noble – la recherche « fondamentale ». Il se doit d'expliquer aussi pourquoi la quête de l'information sur la maladie passe notamment par des approches de neurologie expérimentale utilisant l'expérimentation animale, voire des modèles cellulaires *ex vivo* ou *in vitro*. Cette démarche doit clairement être exposée car ce point constitue un obstacle majeur pour la compréhension des travaux des chercheurs. Ainsi, lors d'un conseil scientifique récent visant à sélectionner les meilleurs projets pour un financement dans le cadre d'associations de patients, un éminent collègue, scientifique lui-même, mais non biologiste, s'étonnait de voir que la plupart des excellents projets présélectionnés dans le cadre de cet appel d'offres visant à

promouvoir la recherche sur les maladies neurologiques étaient centrés, selon ses termes, sur la « ratologie ». Tel est ainsi l'un des enjeux de cet ouvrage, d'expliquer la démarche de la neurologie expérimentale en rapport avec nos connaissances sur la physiopathologie de la maladie de Parkinson, seule à même de nous faire progresser sur la thérapeutique ! Les traitements d'aujourd'hui, et en tout premier lieu la L-DOPA, sont clairement le fruit des recherches chez l'animal, et j'affirme que les innovations thérapeutiques de demain le seront tout autant !

L'ouvrage est divisé en six chapitres. Dans la première, en soulignant l'intérêt sociétal d'aborder cette maladie dont la découverte sera replacée dans une perspective historique, il paraît nécessaire d'évoquer la clinique de la maladie de Parkinson, sans prétention aucune de se substituer aux neurologues, mais avec l'ambition de montrer, au travers de la présentation d'une symptomatologie d'une très grande diversité, la complexité d'une pathologie manifestement d'une hétérogénéité considérable. Dans le deuxième chapitre seront mises en perspective les données de la physiopathologie, susceptibles d'expliquer l'origine des divers symptômes de la maladie. Les traitements de la maladie seront ensuite présentés (troisième chapitre), en tentant de comprendre leurs mécanismes d'action, mais aussi leurs limites. Les quatrième et cinquième chapitres s'attarderont aux thématiques actuelles et aux hypothèses les plus plausibles sur les causes, puis sur les mécanismes de la maladie, de l'extraordinaire essor de l'approche génétique jusqu'aux aspects cellulaires et moléculaires de la dégénérescence des neurones dopaminergiques, notamment. Le sixième et dernier chapitre de l'ouvrage permettra alors d'aborder les grandes orientations de la recherche, à même de nous permettre d'envisager des perspectives thérapeutiques innovantes pour un futur dont on peut former le vœu qu'il soit le plus proche possible.

Chapitre 1

La maladie de Parkinson

1 Une maladie du mouvement

Lorsque le tremblement paraît, incidemment, la maladie de Parkinson vient à l'esprit. À ce moment, sa discrétion extrême peut laisser planer comme un doute... et il est de bon ton d'ignorer un moment sa présence, et surtout de la masquer à tout un chacun. Ainsi le plus souvent se dévoile la maladie de Parkinson, bien qu'il doive être clair dès à présent que seule une partie des patients est concernée par ce tremblement si particulier, et qu'ainsi la maladie a bien d'autres oripeaux à revêtir pour se présenter à nous.

La maladie de Parkinson représente un enjeu majeur de santé publique du fait du nombre de malades concernés, de la durée sur plusieurs décennies de sa prise en charge, et de la lourdeur du handicap qu'elle génère. Seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer en nombre de patients concernés, elle touche officiellement environ 150 000 personnes dans notre pays et probablement beaucoup plus, et jusqu'à 14 000 nouveaux cas sont détectés chaque année. Considérée comme une maladie liée à l'âge, ce que nous discuterons plus loin, c'est environ 1 % de la population âgée de 60 ans et plus qui est touchée par la maladie de Parkinson.

De façon conventionnelle, la maladie de Parkinson est souvent ramenée à trois symptômes essentiels : le tremblement, une raideur des membres et une difficulté à déclencher les mouvements de caractère volontaire. Au-delà de la rareté du mouvement, qui devient moins fluide et plus saccadé du fait de la raideur, elle se traduit aussi par

une forte altération de mouvements plus automatiques, comme le balancement des bras pendant la marche, qui disparaît.

Cette maladie est extrêmement invalidante. Elle s'établit de façon insidieuse, ce qui rend dans la plupart des cas son diagnostic difficile à ce stade débutant. Puis elle va se développer progressivement, le plus souvent sur plusieurs décennies, devenant de plus en plus caractéristique.

Le tremblement est ainsi l'un des premiers signes associés à la survenue de la maladie de Parkinson, et il est reconnu comme tel par les personnes non concernées par la maladie, qui assimilent souvent tremblement et Parkinson, ce qui est évidemment extrêmement réducteur, nous y reviendrons. De fait, le tremblement ne paraît concerner qu'environ 65 % des malades, alors que les autres signes de la maladie sont plus constants : la raideur concerne près de 85 % des patients et la difficulté à déclencher les mouvements volontaires est présente chez presque 90 % d'entre eux.

La prise en charge de la maladie est en général considérée comme plutôt efficace, du fait de l'existence de traitements diversifiés dans leur nature, mais ayant pour la plupart l'objectif de suppléer la perte de fonction d'un acteur essentiel du fonctionnement cérébral, la dopamine, dont la disparition a été associée de longue date à la maladie de Parkinson.

La dopamine, connue depuis plus d'un demi-siècle, est un neurotransmetteur, c'est-à-dire un agent impliqué dans la communication entre les neurones du cerveau. En première approximation, celle-ci est considérée comme jouant un rôle clé dans la régulation des fonctions motrices. C'est en ce sens que la perte de fonction de cette dopamine, liée à la dégénérescence très progressive et aujourd'hui encore inexplicée des neurones qui la produisent dans les régions situées à la base du cerveau, altère le fonctionnement cérébral, notamment la réalisation des actes moteurs essentiels à notre interaction avec l'environnement.

Cette conception, nous le verrons, est très schématique et, là encore, quelque peu réductrice eu égard à la complexité du cerveau (encadré 1) et du rôle très diversifié de la dopamine. Mais elle exprime bien ce qui est en général expliqué aux patients par leur médecin lors de l'annonce du diagnostic de maladie de Parkinson.

Encadré 1 Le cerveau en quelques chiffres...

Avec un poids moyen de 1,3 kg, le cerveau représente environ 2 % du poids du corps, mais consomme proportionnellement une énergie considérable pour son fonctionnement, puisqu'il utilise de l'ordre de 20 % de tout l'oxygène respiré. Le cerveau est formé de cellules nerveuses dont certaines sont organisées en « réseaux ». Ces cellules nerveuses sont en nombre difficile à évaluer dans le cerveau adulte, de l'ordre de 1 000 milliards selon les chiffres généralement acceptés. Mais les neurones ne forment qu'environ 10 % de l'ensemble de ces cellules, les 90 % restants étant représentés par une autre catégorie de cellules encore mal connue des biologistes : les cellules dites « gliales ». Au cours de l'évolution de l'Homme, le cerveau a quadruplé de volume par rapport à celui de nos plus lointains ancêtres hominidés.

Les réseaux nerveux sont formés par les neurones. Ceux-ci génèrent et transfèrent l'information cérébrale par l'intermédiaire de zones très spécialisées dans cette fonction, les « synapses ». Chaque neurone est à même de communiquer avec de nombreux autres, à tel point qu'il est admis qu'un seul neurone reçoit en moyenne 10 000 synapses, rendant les possibilités de communication entre neurones d'une infinie complexité, que les neurobiologistes s'attachent à élucider.

Les réseaux nerveux sont organisés en fonction de territoires particuliers, qu'ils connectent entre eux, notamment au niveau du cortex cérébral dont la surface chez l'Homme s'étend dans l'ensemble des replis des sillons sur près d'un mètre carré, pour contribuer à assurer ses « fonctions », telle la réalisation des mouvements. Ainsi distingue-t-on de façon schématique des régions situées à l'arrière du cerveau en charge du traitement des informations visuelles (cortex visuel), des régions plus latérales et plus antérieures liées à la perception de l'environnement (cortex pariétal), des régions en rapport avec la mémorisation (cortex temporal) ou avec la conscience et la réalisation des comportements (cortex frontal). Les régions situées au centre du cerveau sous le cortex cérébral, des plus basses aux plus antérieures, sont impliquées quant à elles dans les fonctions vitales pour l'individu et pour l'espèce (respiration, déglutition, vigilance, reproduction), dans les comportements motivés et émotionnels et dans les comportements volontaires dirigés vers un but. Le cervelet est à la base des mécanismes du contrôle de la posture du corps et de l'équilibration, principalement. La moelle épinière est le siège des réactions dites « automatiques », de caractère réflexe.

2 Un peu d'histoire

2.1 Ce que nous en disait James Parkinson...

Dès 1817, le médecin généraliste londonien James Parkinson rapportait, à partir de l'observation de six patients dont certains seulement rencontrés dans la rue, que la maladie était de longue durée, d'évolution lente, et que les premiers signes étaient presque imperceptibles. Le tremblement involontaire des membres était le point de départ de ses observations, d'où le terme de « paralysie agitante » de l'intitulé de son essai.

James Parkinson constatait que ce tremblement s'aggravait en intensité avec l'évolution de la maladie, et qu'il touchait des territoires plus larges que ceux initialement concernés, s'étendant par exemple d'un membre à un autre. Il s'est efforcé de démontrer que

le tremblement ainsi observé était caractéristique de la maladie qu'il tentait de décrire, et que celui-ci se distinguait d'autres catégories connues de tremblements, par exemple associés à la peur, à certaines formes d'épilepsie, ou encore, dans un autre registre, à l'abus de caféine. Il insistait aussi sur la spécificité de ces tremblements intervenant pendant les phases de repos, en dehors de tout mouvement.

Dans sa publication, au-delà du tremblement, il a aussi noté que cette maladie était associée à une faiblesse musculaire, à une attitude du tronc et de la tête « en flexion » caractéristique, que l'obéissance des membres « aux ordres de la volonté » devenait difficile, et que le tremblement était susceptible de se réduire en intensité lorsque le membre concerné était mis en mouvement, en rapport avec ce que l'on nomme aujourd'hui le caractère « de repos » du tremblement parkinsonien. Une autre description majeure de cet essai concerne les troubles de la marche, devenue traînante. De fait, les déplacements se faisaient chez ces malades par « petits pas », les patients ayant une propension à courir plus qu'à marcher, plutôt en traînant les pieds, de façon caractéristique.

James Parkinson avait également observé d'autres signes en rapport avec cette maladie : des troubles de la déglutition et de l'élocution ; et jusqu'à des troubles du sommeil, ainsi que de fréquentes et sévères constipations. Il a même décrit que la survenue d'un accident vasculaire cérébral chez l'un des patients avait supprimé le tremblement du membre secondairement ainsi paralysé, ce qui peut trouver aujourd'hui une explication au regard des connaissances actuelles en termes de physiopathologie. Seule la raideur des membres a échappé à son œil exercé.

L'excellent clinicien d'alors avait donc noté que l'ensemble de ces divers symptômes était susceptible de représenter l'expression d'une maladie unique. C'est donc bien James Parkinson qui a reconnu les signes cardinaux de cette maladie, qui porte son nom.

L'origine de la maladie était imputée par James Parkinson à des dysfonctionnements qu'il a situés – certes, de façon erronée – dans la moelle épinière. Mais il rapporte aussi d'autres observations anatomiques situant plus judicieusement l'origine de la maladie dans la partie basse du cerveau, ce qui est désigné par le terme de « tronc cérébral »*¹. Ceci pouvait être le cas en particulier en ce qui concerne les signes de faiblesse musculaire, des troubles de la marche et, plus généralement ce qui est nommé le « syndrome bulbaire »*, c'est-à-dire les troubles de la déglutition, notamment. Si l'on se réfère alors aux connaissances de cette époque, il était clairement dans le vrai.

1. Les termes marqués du signe * sont répertoriés dans le glossaire situé à la fin de l'ouvrage.

Dans la préface de son essai, James Parkinson disait bien que sa démarche était celle d'un clinicien et qu'elle était sans doute critiquable du fait qu'elle n'avait pas de prétention expérimentale. C'est donc en s'excusant presque et avec beaucoup de précautions qu'il a présenté ses observations, considérant que la gravité de la maladie valait bien qu'il s'exposât un peu...

Une remarque essentielle de cette préface porte sur la nécessité de suivre l'évolution de la maladie sur plusieurs années, avec en corollaire l'idée très actuelle encore que si l'on veut être efficace pour soigner la maladie, les traitements doivent être appliqués avant que celle-ci soit très évoluée : « *By these repeated observations, he [l'auteur] had been led to a probable conjecture as to the nature of the malady, and that analogy had suggested such means as might be productive of relief, and perhaps even of cure, if employed before the disease had been too long established.* » L'idée est ainsi presque perceptible dans ce texte de la nécessité de mettre en œuvre une neuro-protection*, si l'on veut guérir la maladie...

2.2 La contribution de Charcot

Soixante ans après la publication de James Parkinson, c'est à Jean-Martin Charcot à La Salpêtrière qu'il revient d'avoir « revisité » la paralysie agitante (1877). L'observation de très nombreux patients a permis à Charcot et à ses élèves, dont Armand Trousseau et Alfred Vulpian, de préciser les caractéristiques du tremblement particulier rapporté par James Parkinson, et d'en permettre le diagnostic tout à fait particulier (différentiel) par rapport à d'autres formes de tremblement, comme l'avait déjà mentionné Parkinson. La notion de « tremblement de repos » associé à la maladie se distingue ainsi du « tremblement d'action » propre à d'autres pathologies. C'est bien Charcot qui a reconnu l'importance des descriptions initiales de la paralysie agitante et donné le nom de « Maladie de Parkinson » à ce syndrome alors bien mieux caractérisé au plan clinique, en précisant que cette maladie n'est pas une paralysie, au sens étymologique du terme.

Charcot a tenté le premier de préciser l'étiologie* de la maladie de Parkinson en étudiant à l'autopsie les caractéristiques histologiques du cerveau de quelques malades. Cette étude s'est cependant avérée décevante, et Charcot ne releva aucune lésion typiquement associée à cette maladie, concluant que les causes de la maladie ne sont pas claires. Par contre, en poursuivant l'analyse sémiologique, il remarqua que le tremblement est souvent associé à de l'instabilité posturale traduite par des difficultés à rétablir l'équilibre lorsque celui-ci

est perturbé, ainsi qu'à un ralentissement général des gestes et mouvements. Ce qui est nommé aujourd'hui la bradykinésie*, le terme d'akinésie* étant réservé *stricto sensu* à l'absence de mouvement.

Rejoignant James Parkinson, Charcot confirma l'idée que cette maladie est plutôt liée à l'âge, qu'il existe un caractère très insidieux de l'apparition des premiers signes de tremblement, et que la nature de l'évolution de la maladie est très progressive, sur plusieurs décennies. Il nota que le tremblement, lorsqu'il touche initialement un seul membre, évolue à terme en affectant l'autre membre, traduisant le caractère global et bilatéral d'une maladie qui ne concernait initialement qu'un seul côté du corps.

Enfin, Charcot focalisa son attention sur le fait que chez certains malades il existe une rigidité (raideur) des muscles, ce que n'avait pas noté James Parkinson, cette rigidité pouvant être à l'origine de douleurs. Il nota aussi que la rigidité peut affecter les muscles du cou, et qu'elle induit une attitude propre aux malades parkinsoniens, adoptant une position de la tête et du tronc penchée en avant, typique des stades évolués de la maladie. Bien entendu, il précisa les caractéristiques de la marche du parkinsonien, en insistant notamment sur la propension à se déplacer « à petits pas », et plutôt en courant qu'en marchant.

Les troubles des fonctions végétatives, la perte d'expression faciale ou encore le lien de l'intensification de certains symptômes avec des composantes émotionnelles n'ont pas échappé non plus à l'équipe de La Salpêtrière, qui a donc décrit avec une remarquable précision la sémiologie de la maladie de Parkinson et son évolution dans le temps, y compris certains troubles qualifiés aujourd'hui de « non moteurs ». Tel est le cas par exemple des fluctuations de la température corporelle, se traduisant par une sensation de chaleur excessive, ou encore de la propension à une moiteur permanente associée à une transpiration anormalement élevée.

C'est aussi à l'école de Charcot que l'on doit la découverte des premiers traitements efficaces contre la maladie de Parkinson avec l'introduction de la Belladone, alors utilisée comme médicament antiépileptique, dont nous savons aujourd'hui que le mécanisme d'action est lié à ses propriétés anticholinergiques*, comme cela sera développé plus loin.

2.3 Les premières recherches sur les causes de la maladie

Au-delà des spéculations de James Parkinson sur des dysfonctionnements de la moelle épinière pour expliquer les tremblements, à partir de l'étude de quelques cerveaux de patients décédés de la maladie,

Table des matières

Sommaire.....	5
Avant-propos.....	9
Chapitre 1 La maladie de Parkinson.....	13
1 Une maladie du mouvement.....	13
2 Un peu d'histoire.....	15
2.1 <i>Ce que nous en disait James Parkinson...</i>	15
2.2 <i>La contribution de Charcot</i>	17
2.3 <i>Les premières recherches sur les causes de la maladie</i>	18
2.4 <i>L'implication, enfin, de la dopamine</i>	20
2.5 <i>La maladie de Parkinson AVANT James Parkinson</i>	23
3 La maladie de Parkinson aujourd'hui.....	24
3.1 <i>Un diagnostic précoce toujours aussi difficile...</i>	24
3.2 <i>Les signes moteurs de la maladie de Parkinson</i>	26
3.3 <i>Les troubles des fonctions dites « végétatives »</i>	28
3.4 <i>La douleur du parkinsonien</i>	29
3.5 <i>Des troubles sensitifs : l'olfaction d'abord ?</i>	30
3.6 <i>D'autres atteintes sensitives ?</i>	31
4 La maladie de Parkinson : une maladie plus complexe qu'il paraît.....	33
4.1 <i>Au-delà de la sphère motrice, des troubles de l'humeur et des comportements...</i>	33

4.2	<i>Une grosse fatigue...</i>	34
4.3	<i>... et des troubles cognitifs</i>	35
4.4	<i>Les troubles du sommeil</i>	38
4.5	<i>D'autres dysfonctionnements éventuels plus complexes et leur possible origine...</i>	41
4.6	<i>Les syndromes parkinsoniens</i>	44
4.7	<i>Les formes juvéniles de la maladie de Parkinson...</i>	46
4.8	<i>La maladie de Parkinson, une maladie hétérogène</i>	47
5	<i>L'évolution de la maladie au cours du temps...</i>	47
5.1	<i>Une évolution assez stéréotypée, en 3 phases distinctes...</i>	49
5.2	<i>On ne meurt pas de la maladie de Parkinson...</i>	50
6	<i>La maladie et les malades...</i>	51
6.1	<i>La maladie de Parkinson : d'abord une détresse humaine...</i>	51
6.2	<i>Ce que nous disent les malades de leur maladie...</i>	52
6.3	<i>La maladie de Parkinson : une question sociétale, un enjeu pour la recherche...</i>	55
6.4	<i>Les questions que posent les malades à la recherche</i>	57
Chapitre 2 Mais que se passe-t-il dans le cerveau des malades ?		59
1	<i>Retour à la physiopathologie...</i>	59
1.1	<i>La dégénérescence des neurones dopaminergiques. Oui, mais pas seulement !</i>	59
1.2	<i>Et même pour la dopamine la situation n'est pas si simple...</i>	63
1.3	<i>De la dopamine aux neurones « mono-aminergiques » ?</i>	64
1.4	<i>L'étude microscopique : les corps de Lewy</i>	66
1.5	<i>Une vision globale du processus dégénératif : l'hypothèse de Braak.</i>	68
1.6	<i>Que nous apporte l'imagerie cérébrale ?</i>	70
2	<i>Pourquoi et comment apparaissent les symptômes de la maladie de Parkinson ?</i>	73
2.1	<i>L'organisation anatomique et fonctionnelle des réseaux neuronaux à la base de la réalisation des mouvements</i>	73

2.2	<i>Les conséquences de la déficience dopaminergique : la possible origine des symptômes moteurs</i>	75
2.3	<i>... et une atteinte de la perception sensorielle?</i>	77
2.4	<i>La dopamine : à la manière du battement d'ailes d'un papillon...</i>	78
3	<i>Au fait, à quoi ça sert la dopamine?</i>	80
3.1	<i>Mystérieuse dopamine...</i>	80
3.2	<i>La dopamine, neurotransmetteur majeur du système nerveux.</i>	82
3.3	<i>De l'usage d'une métaphore pour illustrer le rôle de la dopamine...</i>	83
3.4	<i>La preuve que rien ne va plus lorsqu'elle nous fait défaut...</i>	85
3.5	<i>La dopamine, un neurorégulateur essentiel du fonctionnement cérébral.</i>	86
4	<i>Mais pourquoi les symptômes n'apparaissent-ils que tardivement, lorsque plus de 60 à 70 % des neurones sont détruits par la maladie?</i>	88
4.1	<i>Une longue phase prodromique de la maladie...</i>	88
4.2	<i>La plasticité cérébrale en question...</i>	92
4.3	<i>Une augmentation réactionnelle de la sécrétion de dopamine par les neurones survivant transitoirement à la maladie de Parkinson</i>	93
4.4	<i>L'hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques : qu'est-ce que c'est?</i>	94
Chapitre 3 Traiter les symptômes de la maladie de Parkinson		97
1	<i>Les principes...</i>	97
2	<i>Pourquoi ça marche?</i>	99
3	<i>Pourquoi ça ne marche pas si bien que cela?</i>	100
4	<i>La dopamine et les médicaments dopaminergiques de la maladie de Parkinson.</i>	102
4.1	<i>Un peu d'histoire...</i>	102
4.2	<i>Mais pourquoi la L-DOPA?</i>	103
4.3	<i>Comment l'utilisation de la L-DOPA a été optimisée...</i>	104
4.4	<i>Les agonistes des récepteurs dopaminergiques.</i>	105
4.5	<i>L'utilisation des IMAO et des ICOMT...</i>	108

5	Pourquoi les effets secondaires des médicaments dopaminergiques ?	109
5.1	<i>Les fluctuations motrices et les dyskinésies</i>	109
5.2	<i>Pourquoi les agonistes dopaminergiques provoquent-ils moins de fluctuations motrices que la L-DOPA ?</i>	112
5.3	<i>Les troubles comportementaux et cognitifs</i>	114
5.4	<i>Un cas particulier : les comportements « déviants »</i>	116
5.5	<i>Quelques recommandations supplémentaires : attention aux interactions médicamenteuses !</i>	118
6	Les autres voies thérapeutiques ouvertes par la connaissance de la physiopathologie de la maladie de Parkinson	119
6.1	<i>Le développement de la neurochirurgie fonctionnelle</i>	120
6.2	<i>L'avènement de la neurostimulation cérébrale profonde</i>	122
6.3	<i>Les greffes de neurones</i>	125
Chapitre 4 Pourquoi meurent les neurones ?		129
1	Connaître les causes pour guérir la maladie de Parkinson	129
2	Le registre des hypothèses et des spéculations	130
3	Les données épidémiologiques	133
3.1	<i>La confirmation de facteurs de risque environnementaux</i>	133
3.2	<i>Le MPTP, facteur causal avéré de la maladie de Parkinson</i>	135
3.3	<i>Pesticides, fongicides, herbicides et autres insecticides</i>	138
3.4	<i>L'âge constitue-t-il un facteur de risque de maladie de Parkinson ? Pas si sûr que cela</i>	140
3.5	<i>Et le genre du patient ?</i>	142
3.6	<i>La race de l'individu constitue-t-elle un facteur de risque ?</i>	143
3.7	<i>Y a-t-il plus de maladies de Parkinson aujourd'hui qu'hier ?</i>	144
3.8	<i>Y a-t-il une personnalité « type » du parkinsonien ?</i>	145

3.9	<i>En résumé, peut-on réellement parler de facteurs de risques associés à la maladie de Parkinson ?</i>	146
4	La maladie de Parkinson, une maladie infectieuse ? De la grippe espagnole à <i>Clostridium difficile</i>	147
5	Au-delà des facteurs de risque, existe-t-il des facteurs de « protection » contre la maladie de Parkinson ?	149
6	Une hypothèse qui dérange : la maladie de Parkinson, une pathologie du développement ?	151
7	La maladie de Parkinson, une maladie génétique ?	153
7.1	<i>L'apport de la génétique</i>	155
7.2	<i>Les gènes impliqués dans les formes mono-géniques de la maladie de Parkinson</i>	157
7.3	<i>Les facteurs de susceptibilité génique dans la maladie de Parkinson</i>	160
8	La maladie de Parkinson est-elle la conséquence d'un déficit d'action de « facteurs neuro-trophiques » spécifiques ?	163
Chapitre 5 Comment meurent les neurones ?		167
1	Comprendre les mécanismes de la mort neuronale pour guérir la maladie de Parkinson	167
2	Que sait-on des mécanismes de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson ?	169
2.1	<i>L'hypothèse du stress oxydatif et le rôle des radicaux libres</i>	169
2.2	<i>L'atteinte de l'énergétique mitochondriale</i>	174
2.3	<i>Une altération des processus de dégradation des protéines par le « protéasome »</i>	176
2.4	<i>Des hypothèses plus complémentaires que concurrentes</i>	178
2.5	<i>Une hypothèse unificatrice de la formation des corps de Lewy et de la mort neuronale</i>	178
2.6	<i>D'autres hypothèses pour rendre compte de la mort neuronale dans la maladie de Parkinson</i>	180
2.7	<i>L'inflammation ?</i>	182
2.8	<i>La maladie de Parkinson, une maladie « auto-immune » ?</i>	184

3	Que sait-on des mécanismes « effecteurs » de la mort neuronale : « apoptose » et « autophagie » au cœur du processus dégénératif ?.....	184
3.1	<i>L'apoptose, peut-être ?</i>	187
4	Ce que peuvent expliquer ces théories... ..	191
5	Ce qu'elles n'expliquent pas.....	191
Chapitre 6 Mais que fait donc la recherche ?.....		193
1	Recherche clinique, recherche fondamentale, recherche translationnelle... ..	194
2	L'apport de la recherche fondamentale.....	196
3	La question des modèles animaux	198
3.1	<i>Pourquoi ils sont nécessaires !</i>	198
3.2	<i>Pourquoi ils sont justifiés !</i>	200
3.3	<i>Pourquoi ils présentent des limites</i>	201
3.4	<i>Quels « modèles animaux » de la maladie de Parkinson ?</i>	202
4	La recherche « en marche »	206
4.1	<i>Les stratégies de la recherche</i>	207
4.2	<i>Les principales directions de la recherche aujourd'hui</i>	209
4.2.1	<i>Améliorer l'approche diagnostique de la maladie de Parkinson</i>	210
4.2.2	<i>Optimiser le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson</i>	213
4.2.3	<i>Mieux comprendre l'origine et mieux soigner les symptômes de la maladie de Parkinson</i>	217
4.2.4	<i>D'autres médicaments pour soigner la maladie de Parkinson ?</i>	223
4.2.5	<i>Sur les mécanismes de la dégénérescence des neurones dopaminergiques</i>	224
4.3	<i>La physiopathologie de la maladie de Parkinson revisitée ? Le rôle potentiel de la surcharge en fer du cerveau dans le processus neurodégénératif</i>	230
5	Demain, la neuro-protection ?	232
5.1	<i>Définir la neuro-protection et évaluer ses effets chez les malades</i>	233

5.2	<i>Quelques stratégies potentiellement neuro-protectrices de la maladie de Parkinson</i>	236
5.2.1	Agir sur les causes de la maladie de Parkinson.	237
5.2.2	Agir sur des facteurs connus pour leur neuro-toxicité sur les mécanismes de la mort neuronale	237
5.2.3	Agir pour stimuler des mécanismes neuro-protecteurs existant normalement dans le cerveau, mais qui seraient déficients dans la maladie	238
5.3	<i>La neuro-protection aujourd'hui : mythe ou réalité ?</i>	240
6	Les stratégies du futur : thérapie cellulaire, thérapie génique... et vaccinologie ?	241
6.1	<i>La thérapie cellulaire dans la maladie de Parkinson</i>	241
6.2	<i>La thérapie génique : l'espoir des premiers essais cliniques</i>	243
6.3	<i>Un vaccin contre la maladie de Parkinson ?</i>	245
	Pour conclure.	247
1	Une éthique propre à la maladie de Parkinson ?	248
2	Quelles perspectives pour demain ?	250
	Documentation et bibliographie.	255
	Remerciements.	257
	Glossaire	261
	Liste des textes encadrés	
-	Le cerveau en quelques chiffres	15
-	Un peu d'anatomie pour ceux qui savent et tous ceux qui ne savent pas.	20
-	Qu'est-ce que l'échelle UPDRS dans sa version récente MDS-UPDRS ?	48
-	Le cortex préfrontal et la maladie de Parkinson	76
-	La synapse dopaminergique : comment ça marche ? ...	83
-	La plasticité cérébrale.	91

Vaincre la maladie de Parkinson ?

- Les mitochondries, centrale énergétique de la cellule. . . . 156
- La saga des mutations des gènes dans la maladie
de Parkinson. 156
- Les facteurs neuro-trophiques 164
- Les radicaux libres, le stress oxydatif
et le vieillissement 171

Questions de personne

- ADRIEN J.-L., *Batterie d'évaluation cognitive et socio-émotionnelle. BECS
Pratiques psychologiques et recherches cliniques auprès d'enfants atteints de TED*
- ATTWOOD T., *Le syndrome d'Asperger. Guide complet - 3^e édition*
- BRICKER D. (Éd.), *Programme EIS. Évaluation, Intervention et suivi auprès des jeunes enfants de 0 à 6 ans. 1. Guide d'utilisation et tests (0 à 6 ans) - 2^e édition*
- BRICKER D. (Éd.), *Programme EIS. Évaluation, Intervention et suivi auprès des jeunes enfants de 0 à 6 ans. 2. Programme d'intervention (0 à 3 ans) - 2^e édition*
- BRICKER D. (Éd.), *Programme EIS. Évaluation, Intervention et suivi auprès des jeunes enfants de 0 à 6 ans. 3. Curriculum (3 à 6 ans) - 2^e édition*
- CUDRÉ-MAUROUX A., *Le personnel éducatif face aux comportements défis. Manuel de gestion du stress dans l'intervention auprès de personnes avec déficiences intellectuelles*
- EMERSON E., EINFELD S. L., *Les comportements-défis. Analyser, comprendre et traiter*
- EUSTACHE F., LECHEVALIER B., *Langage et aphasia. Séminaire Jean-Louis Signoret*
- GÉRARD C.-L., *Clinique des troubles des apprentissages. De l'évaluation neuropsychologique à la programmation éducative*
- GRANDIN T., BARRON S., *Comprendre les règles tacites des relations sociales. Décoder les mystères de la vie en société à travers l'autisme*
- HAELEWYCK M.-C., GASCON H., *Adolescence et retard mental*
- HENAULT I., *Sexualité et syndrome d'Asperger. Éducation sexuelle et intervention auprès de la personne autiste? - 2^e édition*
- HOLLIDAY WILLEY L., *Vivre avec le syndrome d'asperger. Un handicap invisible au quotidien - 2^e édition*
- HOWLIN P., BARON-COHEN S., HADWIN J., *Apprendre aux enfants autistes à comprendre la pensée des autres. Guide pratique*
- LANTERI A., *Restauration du langage chez l'aphasique*
- LECHEVALIER B., PLATEL H., EUSTACHE F., *Le cerveau musicien. Neuropsychologie et psychologie cognitive de la perception musicale*
- LEMAIRE P., *Viellissement cognitif et adaptations stratégiques*
- MAGEROTTE G., WILLAYE E., *Intervention comportementale clinique*
- MAGEROTTE G., DEPREZ M., MONTREUIL N., *Pratique de l'intervention individualisée tout au long de la vie - 2^e édition*
- MAURICE C., *Intervention comportementale auprès des jeunes enfants autistes*
- MESIBOV G., SCHOPLER E., SCHAFFER B., LANDRUS R., *Profil psycho-éducatif pour adolescents et adultes. (AAPEP)*
- MURRAY S., NOLAND B., *La vidéo, outil d'apprentissage pour enfants avec autisme. Guide pratique pour les parents et les professionnels*
- NADER-GROSBOIS N., *Développement cognitif et communicatif du jeune enfant. Du normal au pathologique - 2^e édition*
- NADER-GROSBOIS N., FIASSE C., *De la perception à l'estime de soi. Concept, évaluation et intervention*
- NADER-GROSBOIS N., *La théorie de l'esprit. Entre cognition, émotion et adaptation sociale*
- O'NEILL R. E., HORNER R. H., ALBIN R. W., SPRAGUE J. R., STOREY KEITH, NEWTON J. S., *Évaluation fonctionnelle et développement de programmes d'assistance pour les comportements problématiques. Manuel Pratique*
- PRIOR V., GLASER D., *Comprendre l'attachement les troubles de l'attachement. Théorie, preuve et pratique*
- SCHOPLER E., REICHLER R.J., BASHFORD A., LANSING M.D., MARCUS L.M., *Profil psycho-éducatif (PEP-R). Évaluation et intervention individualisée pour enfants autistes ou présentant des troubles du développement*

- SCHOPLER E., LANSING M.D., REICHLER R.J., MARCUS L.M., *PEP-3. Profil psycho-éducatif Évaluation psycho-éducative individualisée de la Division TEACCH pour enfants présentant des troubles du spectre de l'autisme* - 2^e édition
- VANDERHEYDEN J.-É., BOUILLIEZ D.-J., *Traiter le Parkinson. Prise en charge globale et multidisciplinaire du patient parkinsonien*
- VANDERHEYDEN J.-É., *Le burn-out des quinquas*
- VANDERHEYDEN J.-É., KENNES B., *Démence et perte cognitive. Prise en charge du patient et de sa famille.* - 2^e édition
- VANDERHEYDEN J.-É., NOËL S., *Bienfaits et troubles du sommeil. Comprendre pour mieux prendre en charge*
- VERMEULEN P., *Autisme et émotions* - 2^e édition
- VERMEULEN P., « *Je suis spécial* ». *Manuel psycho-éducatif pour autistes*
- VERPOORTEN R., NOENS I., VAN BERCKELAER-ONNES I., *Évaluer la communication et intervenir. Manuel d'utilisation pratique*
- VERPOORTEN R., NOENS I., VAN BERCKELAER-ONNES I., *Évaluer la communication et intervenir. Formulaire d'évaluation*
- VIROLE B. (Éd.), *Psychologie de la surdité* - 3^e édition
- WILLAYE É., MAGEROTTE G., *Évaluation et Intervention auprès des comportements-défis. Déficience intellectuelle et/ou autisme* - 2^e édition
- WILLAYE É., DELMOTTE J., DESCAMPS M., *Vers un style de vie valorisé. Manuel d'utilisation du programme OPTION*

**POURRA-T-ON UN JOUR GUÉRIR
LA MALADIE DE PARKINSON ?**

**QUE FAIT DONC
LA RECHERCHE ?**

**POURQUOI L'INNOVATION
THÉRAPEUTIQUE EST-ELLE
« EN PANNE » ?**

André NIEOULLON

est professeur de neurosciences à l'Université d'Aix-Marseille. Il a dirigé pendant plus de 20 années un laboratoire de recherche du CNRS associé à l'université. Spécialiste des maladies neurodégénératives et notamment de la maladie de Parkinson, il est l'auteur de plus de 200 publications internationales faisant l'objet de plus de 6000 citations dans la littérature. Ancien Président de la Société française des Neurosciences, il a dirigé pendant de longues années le Conseil scientifique de France-Parkinson, puis celui de la Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) regroupant en France l'ensemble des Associations de patients souffrant de pathologies neurologiques et psychiatriques.

Cet ouvrage permet d'aborder de manière didactique les différents aspects de la maladie de Parkinson, de sa découverte aux avancées des connaissances les plus récentes sur sa physiopathologie et sa prise en charge. Les progrès sont immenses et pourtant on ne guérit toujours pas cette maladie.

Chercheur depuis une quarantaine d'années, l'auteur tente de réunir ici les réponses aux questions les plus fréquentes que les patients adressent à la recherche neurologique. Il décrit en particulier comment l'implication de la dopamine a été à l'origine des principaux traitements, et comment la recherche peut aujourd'hui rendre compte des causes et des mécanismes de la dégénérescence des neurones, ce qui augure de la mise au point de nouveaux traitements, en particulier à visée neuroprotectrice, pour enfin stopper la maladie de Parkinson.

L'ouvrage intéressera les médecins généralistes et neurologues ainsi que les professionnels de la prise en charge des patients parkinsoniens (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, infirmières, etc.). Il se veut également accessible pour les nombreux malades et associations de malades souhaitant s'informer sur la maladie de Parkinson et en particulier sur les avancées de la recherche et les perspectives thérapeutiques.

Neuropsychologie

ISBN 978-2-8073-0749-0
ISSN 0779-9179



deboeck **B**
SUPÉRIEUR

www.deboecksuperieur.com