

Me voici, moi James Parkinson, pour vous déstresser [1]

Il y a quelques jours Aloïs Alzheimer, que je n'ai pas connu car né bien après moi, a pris les devants en ayant la bonne idée de vous écrire.

Il vous a fait part de l'état actuel de la maladie qui porte son nom et des extraordinaires perspectives thérapeutiques les plus récentes.

Dans ces moments hors du temps que nous vivons, nous observons l'évolution de la biologie et de la médecine. Elles ne cessent de progresser.

Je prends la plume car je sais nombre d'hommes inquiets par cette maladie qui porte mon nom, d'autant plus qu'ils sont de plus en plus jeunes et de plus en plus nombreux.

Qui suis-je, Moi James Parkinson ?

Je suis né au milieu du XVIIIème siècle, en 1755. J'ai passé toute mon existence terrestre à Londres. Mon père était apothicaire chirurgien et à son contact, j'ai beaucoup appris. J'ai exercé à Shoreditch, dans la banlieue de Londres comme chirurgien. La Révolution française m'a séduit, comme beaucoup d'autres qui ont mis du temps à mesurer ses excès que vous Français n'avez pas encore digérés.

J'ai adhéré à des clubs idéologiques. Ainsi j'ai écrit, pour la « London Corresponding Society », des pamphlets contre les irréductibles conservateurs, sous le pseudonyme de « Old Hubert », dans le but de défendre les pauvres.

Certains affirment chez vous stupidement, encore aujourd'hui, "Moi, je n'aime pas les riches". Ainsi on augmente le nombre des pauvres, c'est vérifiable mathématiquement ! Moi, James Parkinson « j'aime les pauvres qui deviennent riches. » C'est l'avenir, facile à comprendre, croyez-moi !

J'ai été élu par le suffrage de l'époque pour siéger à la Chambre des Communes, une des chambres du Parlement.

En 1799, j'avais déjà mesuré les méfaits du tabac et de l'alcool qui m'avaient conduit à publier un petit livre de conseils de santé.

En 1802 je me suis passionné pour la géologie, j'ai publié un gros Traité sur « Les restes organiques du monde passé » et j'ai participé à la fondation de la « Geological Society » comme Charles Darwin. [2]

En 1817, j'avais 62 ans, – vous voyez qu'il faut faire confiance aux anciens – j'ai publié une petite brochure, qui a fait ma notoriété : « An essay on the shaking palsy » ou « Essai sur la paralysie agitante ».

Voilà ce que j'ai décrit « Tremblement involontaire, en certaines parties du corps, avec diminution de la force musculaire ; tremblements n'ayant pas lieu durant le mouvement, mais se produisant alors même que ces parties sont appuyées. Tendance à plier le tronc en avant et à passer involontairement de la marche à la course. Intégrité des sens et de l'intelligence. »

Je l'ai écrit à partir de trois cas : deux cas rencontrés dans la rue et le dernier cas observé de loin... Point besoin donc de statistiques à mon époque !

J'ai cédé ma clientèle à mon fils : comme tous les fils sur les épaules de leur père, il voit plus loin. J'ai pu ainsi me consacrer à la géologie qui me fascinait. Mon nom a été associé à un haricot fossile, le « *pandanacarpus parkinsonis* ». J'ai fini ma vie à Londres, un peu avant Noël 1824.

Ce n'est que plus d'un demi-siècle plus tard, en 1872, que la paralysie agitante portera mon nom à l'initiative du professeur Jean-Martin Charcot (1825-1893), le père de la neurologie, grand patron de la Salpêtrière.

La maladie qui porte mon nom atteint surtout les hommes

Elle est rarissime avant 45 ans. Environ 1 % de la population est concerné après 65 ans, plus les hommes que les femmes, avec un pic de fréquence à 70 ans. Les mauvaises habitudes alimentaires associées à la pollution, aux années de tabagisme antérieur (qui se payent toujours très cher), et de plus en plus de stress, augmentent le nombre de personnes atteintes : 4 millions de personnes sont atteintes dans le monde, 1 % des plus de 60 ans et 3 % des plus de 80 ans.

On compte 150 000 cas dans l'Hexagone et 8 000 nouveaux cas de plus chaque année.

L'arrivée du papy-boom soixante-dix ans après le baby-boom fait que l'on peut encore s'attendre à une augmentation régulière du nombre de cas de ces deux maladies. La malbouffe qui n'a cessé de se répandre via l'alimentation industrielle ces dernières décennies, à laquelle se surajoutent les stress quotidiens de la modernité, ne nous promet pas de bons lendemains.

Ma maladie n'épargne pas les puissants

Comment, au premier trou de mémoire, ne pas craindre ce fléau du XXIème siècle qu'est l'Alzheimer, ou ne pas vivre dans la hantise d'un Parkinson au moindre tremblement ?

Ces maladies neurodégénératives hantent nos esprits, comme une malédiction divine, une fatalité dont personne ne serait plus à l'abri dans les pays les plus nantis. C'est un peu comme le diabète au Moyen Âge, cette drôle de maladie alors sans nom qui frappait les plus gras : seigneurs, ecclésiastiques et communautés monastiques. À la puissance mille. « Puntion divine ! » pensait-on. Aujourd'hui on peut déculpabiliser Dieu de toutes ces maladies, y compris du cancer.

De plus en plus de célébrités sont touchées, comme le révèlent les médias au rythme métronomique d'une actualité prompte à montrer la déchéance, frapper les esprits, émouvoir. Un métronome qui sonne comme un compte à rebours aux oreilles de ceux qui se sentent vieillir. La mort lente vous guette...

Souvenons-nous : au printemps 2005, Jean-Paul II, parkinsonien le plus célèbre de la planète, n'en finit plus d'agoniser sous les caméras du monde entier. Le spectacle est pathétique. Cette agonie met fin à des années de lutte acharnée contre sa maladie.

Que dire de la déchéance du champion de boxe Mohamed Ali, du combat de l'acteur américain Michael J. Fox (le héros de Retour vers le futur), de celui de la soprano française Mady Mesplé (qui en a fait un récit) ou celui de Robin William dont on a appris, après son suicide, qu'il souffrait d'un début de la maladie ? Que dire du sort réservé à l'écrivain et dessinateur humoristique François Cavanna ou à la styliste Sonia Rykiel ? Même de grands dictateurs comme Franco, Hitler ou encore Mao m'ont rencontré moi avec ma célèbre maladie, le Parkinson.

Des symptômes faciles à décrire, des lésions intracérébrales identifiées

Les signes qui ne trompent pas sont moteurs et au nombre de 3 : la lenteur des mouvements, une certaine rigidité musculaire et le ou les tremblements des extrémités des membres ou de tous les membres, en particulier au repos. Il peut y avoir aussi des difficultés à s'exprimer et une grande inquiétude source de dépression. Tous ces symptômes sont responsables d'une instabilité en position debout et à la marche qui va en s'aggravant : petits pas, marche courbée en avant, élargissement du polygone de sustentation c'est la surface d'appui des pieds au sol.

Les lésions responsables de ces troubles sont au centre du cerveau, atteignant les noyaux gris centraux normalement chargés de l'harmonie de vos mouvements, de leur maîtrise, de votre stabilité posturale.

Des conséquences au niveau du cerveau : des neurones [3] vraiment malades au centre de votre cerveau

Vous avez beaucoup progressé en deux siècles et demi et plus encore récemment, parce que vous savez ce qui se passe dans ces noyaux gris centraux. De plus vous

avez compris maintenant où se situent les clés de la régulation de vos états statiques de nuit et dynamique de jour. Il s'agit de la régulation de la veille et du sommeil.

Vous le savez déjà, les neurones s'articulent entre eux par des "synapses" ou "boutons synaptiques", lesquels ont pour mission de fabriquer les neuromédiateurs ou neurotransmetteurs.

Vos spécialistes chimistes et biologistes ont découvert parmi les causes de la maladie qui porte mon nom, la carence en un neurotransmetteur fabriqué par les neurones de ces noyaux au centre du cerveau.

Parmi ces noyaux gris, l'un se nomme "Locus Niger" et l'autre le "Striatum" ou noyau gris strié. [4] Ils contiennent normalement des neurones capables de sécréter un neurotransmetteur très spécifique [5] : la Dopamine. [6]

Vos spécialistes les nomment neurones dopaminergiques qui représentent un dixième de tous les neurones de votre corps, soit pas plus de 10 millions. C'est au niveau des synapses ou boutons synaptiques que se produisent les transmissions. On estime à près de 100 000 le nombre de boutons synaptiques pour chaque neurone dopaminergique du striatum et du locus Niger.

C'est au sein de ces boutons que s'effectue la synthèse de la dopamine qui est ensuite stockée dans des vésicules ou granules. Une seule vésicule de stockage comporte environ 5 000 molécules de dopamine et 5 récepteurs D1 à D5 sont spécifiques de la dopamine.

Pour accroître sa synthèse, vous pouvez avoir recours essentiellement à la L-Dopa (di-hydroxy-phénylalanine) [7] qui est son précurseur immédiat.

Une enzyme présente dans les neurones dopaminergiques, la DOPA décarboxylase [8], transforme la DOPA [9] en Dopamine. Vous comprenez alors pourquoi la L-Dopa est un médicament important de la maladie de Parkinson. Elle permet de suppléer la carence majeure de dopamine dans le striatum qui est à la source de tous ses maux.

La Dopamine est fabriquée dans le cerveau grâce à deux acides aminés essentiels apportés par l'alimentation.

En fait, pour notre collègue le Pr Jean Costentin, « elle démarre d'un premier acide aminé, la L-Phénylalanine, que l'organisme peut transformer en L-Tyrosine, mais cette étape n'est pas nécessaire car la L-Tyrosine est apportée en abondance par l'alimentation. Elle est nécessaire au fonctionnement thyroïdien. Elle accède facilement au cerveau. Elle est alors captée par tous les neurones en particulier dopaminergiques ».

Il souligne que : « il ne sert à rien d'augmenter la L-Tyrosine, elle ne fournira pas plus de L-Dopa qu'elle n'en fabrique spontanément. La seule solution est d'apporter la L-Dopa qui sera transformée en dopamine grâce à l'enzyme L-Dopa décarboxylase, laquelle est très présente dans le foie, l'intestin, le sang ». [10]

Ces informations ne vont pas dans le sens de notre collègue docteur Lemoine [11], psychiatre, docteur en neurosciences, qui préconise la prise de Tyrosine dans le Parkinson, affirmant qu'elle stimulerait la formation de dopamine. Mais il déconseille l'usage parallèle de la vitamine B6 qui détruit la dopamine (d'où le danger, selon lui, des compléments Magnésium souvent enrichis en B6), de la levure de bière, de neuroleptiques ou antipsychotiques qui aboutissent au même résultat.

À l'évidence, l'alimentation, en nous apportant en particulier ces précieux acides aminés, influe sur nos comportements et en particulier sur le fonctionnement de notre cerveau. Ce dernier a besoin d'une bonne irrigation sanguine apportant l'oxygène et les nutriments qui lui sont essentiels. Mais aussi, les neurones ont besoin de recevoir le bon cholestérol [12] pour fabriquer la myéline qui permet le passage de l'influx nerveux.

Dans la maladie qui porte mon nom, Parkinson, ainsi d'ailleurs que dans la maladie nommée "démence à corps de Lewy" [13], une protéine appelée alpha-synucléine, sous forme de filaments s'accumule à l'intérieur des neurones dopaminergiques. Cette accumulation interrompt le passage de l'influx nerveux vers le système musculo-tendineux et dérègle la stabilité et l'harmonie fonctionnelle des membres dès la situation d'éveil.

Les troubles moteurs, surtout tremblements, apparaissent lorsque 70 % des neurones de la substance noire sont détruits. C'est pour cette raison que vous avez intérêt à comprendre la grande découverte que je vais, moi James Parkinson vous présenter.

Vous n'imaginez pas la souffrance intérieure, et extérieure avec le regard des autres, que vivent les patients, dès que ce diagnostic est évoqué ! De plus la médecine actuelle n'est pas très efficace, sauf au début, tant que le patient reste sensible aux traitements.

À la recherche des causes éventuelles et incertaines, des maladies neurodégénératives qui portent nos noms, Moi James Parkinson et mes collègues Aloïs Alzheimer, Arnold Pick et Friedrich Lewy.

Notre maître et père de la Médecine Hippocrate disait 500 ans avant notre ère « Cherchez la cause et traitez-la, cherchez la cause de la cause et traitez-la. »

La maladie qui porte mon nom est entrée dans le cadre des maladies neurodégénératives comme celle décrite par Alzheimer et comme aussi celles au niveau du cerveau nommées "démences fronto-temporales", celles à corps de Picq [14] ou à corps de Lewy.

Dans ces maladies, ce sont les incohérences qui dominent le tableau clinique : incontinence, perte de la parole, impossibilité d'écrire ou de lire. Les examens complémentaires (scanner, Petscan) montrent que le cerveau est peu ou mal irrigué dans les zones fronto-temporales. La tomographie à émission de positons (TEP, ou PET en anglais) permet de visualiser l'activité du cerveau, mais cet examen est moins accessible car très coûteux. Surtout, il ne change rien à l'évolution inéluctable de la maladie.

Il est malheureusement difficile d'interroger ces patients quant à leurs habitudes alimentaires et sociales au sens large.

On retrouve cependant les habitudes de la modernité où dominent les consommations excessives de produits laitiers de vache en particulier, d'aliments industriellement préparés, pleins de conservateurs, exhausteurs de goûts, arômes artificiels...

On ne peut s'empêcher de relier ces habitudes de malnutrition au sens large à la survenue de troubles métaboliques divers. Ces mauvaises habitudes sont à la base de quasiment toutes les maladies dites auto-immunes, quand l'organisme se met à fabriquer des anticorps contre lui-même. En particulier, selon les susceptibilités génétiques, contre la thyroïde, le pancréas, les muscles, le tube digestif, les articulations, le système nerveux central ou périphérique, la peau...

Chacun de nous a bien remarqué combien une alimentation trop protéique et alcoolisée le soir charge le tube digestif et dérègle le sommeil. Elles peuvent quand elles se renouvellent dérégler d'abord le tube digestif haut (la région œsogastrique avec le reflux de liquide acide de l'estomac qui brûle l'œsophage) ou bas (la zone de la fin de l'intestin grêle et colorectale).

Au niveau du tube digestif haut : l'*Helicobacter pylori* en cause ?

Elles sont de plus en plus fréquentes dans la société moderne, associées aux stress en tous genres. Elles peuvent conduire à l'apparition de différents troubles digestifs. Soulignons le rapport entre la maladie qui porte mon nom et de mauvaises habitudes alimentaires, celles qui conduisent à la présence d'*Helicobacter pylori* dans

l'estomac. Cette bactérie ne vit que dans l'estomac humain. Elle est responsable d'inflammation superficielle de l'estomac et à la longue d'ulcère qui peut dégénérer en cancer de l'estomac, de mauvais pronostic.

Dans l'estomac, *Helicobacter pylori* [15] peut vivre longtemps, se protégeant de l'acidité en sécrétant une enzyme : l'uréase qui neutralise l'acidité gastrique. La bactérie peut alors survivre et prolifère dans le mucus au niveau de la paroi de l'estomac.

L'homme serait le réservoir exclusif de *H. pylori*. Fumer en cas d'infection à cette bactérie augmente le risque d'évolution vers un cancer gastrique. Il pourrait ainsi être multiplié par seize.

Le risque d'ulcère duodéal et de perforation de cet ulcère est également augmenté. La transmission de *H. pylori* semble être essentiellement interhumaine, avec la possibilité d'une transmission indirecte compte tenu de la survie limitée, mais possible de cette bactérie dans l'environnement. De plus, fumer diminue par deux l'efficacité du traitement qui cherche à éradiquer la bactérie.

Les relations entre *H. pylori* et la maladie dont je porte le nom ne sont pas certaines. Elles sont malgré tout possibles, ce qui semble prouvé indirectement quand les traitements le font disparaître [16]. Des études épidémiologiques sont nécessaires pour le confirmer. Cela implique d'effectuer auprès de tout patient chez lequel on suspecte la maladie, un interrogatoire minutieux quant aux habitudes alimentaires et aux troubles éventuels secondaires à la présence de l'*H. pylori* dans l'estomac.

Au niveau du tube digestif bas : la perméabilité intestinale en cause ?

La perméabilité intestinale, l'inflammation plus ou moins diffuse, et la pathologie de l'alpha-synucléine sont présentes dès le début de la maladie de Parkinson. Évidemment on pense qu'elles contribueraient à créer la maladie. L'éradication d'*H. Pylori* améliorerait l'absorption de la Levopoda et ainsi les symptômes moteurs. Quant à la perméabilité intestinale elle est de mieux en mieux caractérisée, liée aux intolérances au gluten (semences modernes), et aux excès de calcium d'origine animale qui passent la barrière intestinale et même la barrière hématoencéphalique. Cette perméabilité se traduit d'abord par des altérations du transit intestinal, tantôt trop rapide ou au contraire trop lent, avec les ballonnements et gênes intestinales diffuses.

Les véritables causes enfin décelées : les troubles de la régulation veille-sommeil C'est au sommet des glandes hormonales que cela se passe, au niveau de la glande pinéale ou épiphyse. [17]

C'est l'identification du système Veille-Sommeil qui a permis de découvrir les causes de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens, et d'en expliquer les symptômes.

La découverte de mon collègue du XXIème siècle le Pr Jean Bernard Fourtillan en France à Poitiers, est extrêmement importante car elle permet de comprendre toute la dynamique négative qui perturbe le système limbique [18] à partir de la glande pinéale.

Ce système limbique, comme une couronne intracérébrale, relie entre eux les noyaux gris centraux. Les perturbations expliquent les symptômes de la maladie qui porte mon nom.

Cette découverte du siècle est présentée dans la lettre de son collègue et ami, le Pr Henri Joyeux où il fait parler avec humour la glande pinéale elle-même.

Lisez-là, relisez-là afin de bien comprendre cette formidable découverte. Vous noterez qu'elle est livrée tant aux chercheurs et savants de votre siècle qu'au grand public. La vraie démocratie ! Pourquoi cette découverte ne serait-elle due qu'aux initiés ?

Je vous résume cette merveilleuse découverte, Moi James Parkinson, en quelques phrases :

La glande pinéale secrète simultanément 3 hormones qui naturellement passent dans la circulation sanguine : la Mélatonine, le 6-Méthoxy-Harmalan et la Valentonine. Trois acétylations successives avec l'enzyme la N-acétyltransférase (NAT) permettent ces synthèses.

Au fur et à mesure de leurs biosynthèses dans la glande pinéale, les 3 hormones sont libérées dans le sang. Elles vont se distribuer dans l'organisme et gagner leurs lieux d'action : leurs récepteurs spécifiques situés sur les neurones, qui assurent la régulation des vies psychique (sommeil, éveil, cognition, mémoire, contractions musculaires volontaires, ...) et végétative, fonctionnent automatiquement hors de notre volonté : contraction des muscles lisses, contractions cardiaques, rythme respiratoire par contractions des muscles diaphragmatiques, clignement régulier des paupières...



La Mélatonine, MLT, est l'hormone neuro-protectrice, elle protège les neurones de l'action destructrice des radicaux libres oxygénés.

Le 6-Méthoxy-Harmalan, 6-MH, a des propriétés psychostimulantes extrêmement élevées, comparables au LSD. C'est l'hormone de la veille, de la cognition, et plus généralement l'hormone du jour.

La Valentonine, VLT, est la véritable hormone du sommeil. C'est l'hormone de la nuit.

Cette sécrétion est contrôlée par le noyau supra-chiasmatique, au-dessus du croisement, à la base du cerveau, des nerfs optiques.

Au coucher, ce noyau qui reçoit de moins en moins de lumière (y compris chez les non-voyants) déclenche la sécrétion de ces 3 hormones par la glande pinéale, pendant 8 heures.

C'est ainsi que pour une personne qui a l'habitude de se coucher à 22 h, le noyau supra-chiasmatique va déclencher, par voie nerveuse, la sécrétion des 3 hormones, à partir de 22 h, et pendant 8 heures. La sécrétion pinéale s'arrête à 6 h du matin.

Dans tous les cas, la sécrétion des 3 hormones par la glande pinéale durera 8 heures, quelle que soit la période de l'année, ou la durée de la nuit.

Je vous fais remarquer d'emblée les effets opposés de la Valentonine et du 6-Méthoxy-Harmalan sur la vigilance, la pression artérielle et le tonus musculaire.

La Valentonine hormone du sommeil, réduit la tension artérielle, les tensions musculaires, la température corporelle quand nous dormons. Nous reposons tout autant nos neurones que nos muscles.

À l'inverse le 6-Méthoxy-Harmalan, augmente la pression artérielle pour la meilleure vascularisation de tous les organes nécessaires à la vie active, en particulier tout le système musculaire pour l'activité d'une journée de 16h d'éveil.

Voici les éléments clés de la découverte du Pr JB Fourtillan qui s'applique à la maladie qui porte mon nom.

Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la sécrétion pinéale est fortement diminuée, en corrélation avec les symptômes.

La sécrétion de Mélatonine, est insuffisante pour éliminer les radicaux libres oxygénés qui abîment les neurones. Ils sont mal protégés à l'orée de chaque nuit. Ainsi les fabrications simultanées de 6-Méthoxy-Harmalan et de Valentonine sont insuffisantes.

On assiste alors à une destruction progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire, illustrée, par la présence de plus en plus importante dans les neurones de la substance noire, de la protéine alpha-synucléine.

Cette protéine s'accumule de façon anormale à l'intérieur des corps cellulaires des neurones dopaminergiques, sous forme d'agrégats de filaments insolubles. Ces dépôts interrompent l'influx nerveux, ce qui empêche la synthèse de la dopamine au niveau présynaptique, à l'articulation de tous les neurones qui activent le système musculaire en particulier.

Tout cela est merveilleusement décrit et illustré dans la vidéo : « Les véritables Causes et le Traitement de la maladie de Parkinson », cosignée par les Pr J B Fourtillan et H Joyeux.

Maintenant, je vais m'adresser surtout aux spécialistes.

Les deux hormones clés, la Valentonine et le 6-Méthoxy-Harmalan, gagnent normalement leurs lieux d'actions par voie sanguine, et assurent tour à tour, la régulation des vies psychique et végétative de l'organisme, au cours des deux périodes de sommeil (8 heures) et d'éveil (16 heures).

Ces régulations s'exercent comme pour toutes les hormones en agissant au niveau de récepteurs hormonaux spécifiques en modulant de 2 façons :

de manière sélective, les réponses de quelques récepteurs des 7 principaux neurotransmetteurs, notamment : les récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> de la sérotonine (récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub>) ; les récepteurs  $\alpha_2$  de la noradrénaline (récepteurs noradrénergiques  $\alpha_2$ ) ; les récepteurs D1 et D2 de la dopamine (récepteurs dopaminergiques D1 et D2).

les sécrétions des 7 glandes endocrines de l'organisme.

La glande pinéale contrôle ainsi le fonctionnement de toutes les glandes endocrines en particulier l'hypophyse et par son intermédiaire thyroïde-surrénales-glandes sexuelles.

Ainsi la maladie dont je porte le nom, moi James Parkinson et les syndromes dits Parkinsoniens, tels que la démence à corps de Lewy et celle à corps de Pick, sont dûs à une diminution importante des sécrétions pinéales des 3 hormones qui constituent le système Veille-Sommeil.

Vous l'avez compris, vous tous qui vous intéressez à cette maladie, les régulations de la vigilance, de la pression artérielle et du tonus musculaire, résultent des actions opposées de la Valéonine et du 6-Méthoxy-Harmalan sur les récepteurs cités plus haut.

Entre 22h et 6h du matin, la Valéonine diminue la vigilance par activation allostérique des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2C</sub>, ce qui a pour effet de maintenir l'état de sommeil.

À la manière du Yin et du Yang, la Valéonine et le 6-Méthoxy-Harmalan ont des effets opposés.

Les traitements classiques sont efficaces au début de la maladie mais s'épuisent assez vite : on compte 16 médicaments. Il faut remarquer que leur action se limite à la relaxation musculaire ; l'insuffisance de la contraction musculaire n'est pas traitée. Les antiparkinsoniens à action dopaminergique ne traitent donc qu'une partie de la maladie.

Si contre la maladie de mon collègue Aloïs Alzheimer il n'y a actuellement aucun traitement (la preuve en est avec le déremboursement des 4 médicaments proposés aux patients), il y a par contre beaucoup de molécules proposées aux patients atteints par la maladie qui porte mon nom.

Ceci est uniquement destiné aux médecins et aux patients concernés.

Voici ces traitements en précisant leurs noms commerciaux et génériques que toutes les personnes concernées retrouveront. Ils doivent comprendre leurs modes d'action, comme leurs effets indésirables ou ceux qu'ils cherchent à neutraliser.

Les 3 Anticholinergiques anti-parkinsoniens et qui visent à réduire les troubles induits par les neuroleptiques. Ils sont utilisés pour réduire les effets secondaires parkinsoniens (troubles extrapyramidaux observés chez les patients psychotiques traités par les neuroleptiques).

Bipéridène (Akineton®, Akinophyl® et génériques) : c'est le chlorhydrate de Bipéridène.

Trihexyphenidyle (Artane®, Parkinane® et génériques) : Anticholinergique à action antimuscarinique.

Tropatépine (Lepticur® et génériques).

Les 13 dopaminergiques pour suppléer le déficit en Dopamine.

### 1. Les agonistes dopaminergiques

Apomorphine (Apokinson® et génériques) : il agit comme un agoniste compétitif de la dopamine.

Pergolide (Célance® et génériques) : il agit en stimulant directement les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques du système nigrostriatal. Il inhibe la sécrétion de prolactine, élève les concentrations sériques d'hormone de croissance et réduit celles de Lutéine Hormone active sur Ovaires et Testicules.

Piribédil (Trivastal® et génériques).

Pramipexole (Sifrol®) : c'est un agoniste de la dopamine non dérivé de l'ergot de seigle, indiqué pour le traitement à un stade précoce de la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos.

Ropinirole (Adartrel®, Requip®, Ropinirole Mylan) : C'est un antiparkinsonien qui appartient à la famille des dopaminergiques. Il pallie le déficit en dopamine, en stimulant les récepteurs à la dopamine. Il donne des effets secondaires notoires.

Rotigotine (Neupro®) : c'est un agoniste dopaminergique.

### 2. Amantadine

Amantadine (Mantadix®) : c'est un antagoniste faible des récepteurs au glutamate qui augmente la libération de dopamine et bloque la réabsorption de dopamine.

### 3. IMAO sélectifs B

Rasagiline (Azilect®) : c'est un inhibiteur irréversible de la monoamine oxydase, utilisé en monothérapie en début de maladie de Parkinson ou comme une thérapie adjuvante dans les cas plus avancés. Il appartient à la famille des IMAO sélectifs B. Il augmente les taux de dopamine en bloquant sa dégradation dans le cerveau. Il permet ainsi d'améliorer certains symptômes observés au cours de la maladie, comme la raideur musculaire et la lenteur des mouvements.

Sélégiline (Déprényl®, Otrassel®, Sélégiline Mylan) : c'est une molécule de la classe des amphétamines, plus précisément dérivée de la méthamphétamine. C'est un inhibiteur des monoamines oxydases (MAO), permettant l'inhibition de la dégradation des catécholamines (adrénaline, noradrénaline et dopamine) et de la sérotonine. Elle est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, seule ou en association avec les médicaments contenant de la lévodopa (Modopar®, Sinemet®) dont il renforce l'action.

#### 4. Inhibiteurs de la COMT

Entacapone (Comtan®) : Il s'agit d'un inhibiteur du catabolisme des catécholamines. Celles-ci sont détruites par les enzymes MAO (monoamine oxydases) et COMT (catéchol-O-méthyltransférases). Il empêche cette destruction en inhibant ces enzymes : il s'agit d'un inhibiteur de COMT (ICOMT).

Seul ou en association à la carbidopa [19] et à la lévodopa, il est utilisé dans la prise en charge de la maladie dont je porte le nom.

#### 5. Lévodopa + inhibiteurs de la dopadécarboxylase

La lévodopa apportée par voie digestive, puis sanguine, passe dans le tissu cérébral et par sa transformation en dopamine vient pallier ce déficit. Le traitement à visée substitutive est efficace sur l'akinésie ainsi que sur la rigidité. Le tremblement est moins favorablement influencé et d'une façon plus tardive.

La L DOPA s'avère supérieure aux agonistes de la dopamine dans le contrôle des symptômes, avec toutefois, plus de complications motrices. Elle freine l'évolution de la maladie et améliore très légèrement l'autonomie du patient (par rapport aux agonistes de la dopamine).

La L DOPA reste le traitement de choix chez la personne âgée, surtout en cas de troubles cognitifs débutants, ces derniers pouvant constituer une contre-indication aux autres médicaments antiparkinsoniens.

Modopar® : Levodopa + Bensérazide [20] (inhibiteur de la dopadécarboxylase). Ce médicament contient de la lévodopa (ou L-dopa) qui se transforme en dopamine dans l'organisme, et du bensérazide qui stabilise l'effet de la lévodopa. Il vise à combler le déficit en dopamine, caractéristique de la maladie de Parkinson. Il agit principalement sur la rigidité musculaire et la réduction des tremblements de repos propres à cette affection.

Sinemet® : Levodopa + Carbidopa (inhibiteur de la dopadécarboxylase). Ce médicament contient de la lévodopa (ou L-dopa) qui se transforme en dopamine dans l'organisme, et la Carbidopa qui stabilise l'effet de la lévodopa. Il vise à combler le déficit en dopamine, caractéristique de la maladie de Parkinson. Il agit principalement sur la rigidité musculaire et la réduction des tremblements de repos propres à cette affection.

6. Lévodopa + Entacapone (inhibiteur de la COMT) + Carbidopa (inhibiteur de la dopadécarboxylase).

Stalevo® : Lévodopa + Entacapone + Carbidopa . Ce médicament est un antiparkinsonien qui appartient à la famille des dopaminergiques. Il vise à combler le déficit en dopamine dans certaines zones du cerveau, responsable des troubles caractéristiques de la maladie de Parkinson. Il contient de la lévodopa (ou L-dopa) qui se transforme en dopamine dans le cerveau et de la carbidopa et l'entacapone qui stabilisent l'effet de la lévodopa en empêchant sa dégradation.

Il est utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson, chez les malades qui ne peuvent pas être stabilisés par la lévodopa associée à la carbidopa ou au bensérazide seuls, particulièrement chez ceux qui souffrent des fluctuations de fin de doses (effet on-off).

Tous ces traitements, si nombreux ne sont pas d'une grande efficacité, vous le savez bien, vous les spécialistes de la maladie qui porte mon nom et vous les patients. Heureusement cela va changer sous peu.

Pardonnez-moi pour tant d'informations en une seule lettre.

Je vais maintenant vous laisser respirer. Évidemment vous attendez le nouveau traitement.

D'un commun accord, Aloïs Alzheimer et moi-même James Parkinson, nous interviewerons dans les prochaines semaines le Pr Jean-Bernard Fourtillan, celui qui a découvert les causes communes des maladies qui portent nos noms. Il vous présentera l'avenir qui ne saurait tarder.

Bien cordialement à tous.

Professeur James Parkinson