Zeitschrift: Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera

Herausgeber: Parkinson Schweiz

Band: - (2015)

Heft: 117: 30 Jahre Parkinson Schweiz = Parkinson Suisse fête ses 30 ans = Tre decenni di Parkinson Svizzera

Artikel: Avancées majeures et nouveaux espoirs

Autor: [s.n.]

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-815377

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 03.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Avancées majeures et nouveaux espoirs

Le premier antiparkinsonien efficace a été découvert il y a quarante ans. Il est toujours considéré comme l'étalon-or du traitement médicamenteux. Depuis d'autres substances et d'autres méthodes chirurgicales s'y sont ajoutées. Par ailleurs, la recherche a fait de nombreuses découvertes essentielles sur la maladie de Parkinson.
Un aperçu des acquis à ce jour et des éventuelles options thérapeutiques à venir.

Pendant les quelque deux-cents ans écoulés depuis la première description par James Parkinson (cf. encadré en p. 30) des symptômes de la maladie qui porte son nom, la recherche n'a pas encore réussi la percée décisive sur la voie de la guérison. En revanche, elle a réalisé (de plus en plus vite) des progrès significatifs en matière de compréhension de cette maladie. Nous savons qu'il n'existe pas un seul Parkinson, mais plusieurs syndromes parkinsoniens qui, s'ils présentent des symptômes prédominants similaires, ont des origines différentes et doivent donc être traités de manière spécifique. On sait aussi que dans la forme la plus fréquente, le syndrome parkinsonien idiopathique (SPI), la carence en dopamine dans le cerveau, provoquée par la mort des neurones dans la substance noire représente le principal problème – mais il n'est pas le seul. En effet, la recherche a prouvé que le Parkinson est une maladie progressive de l'ensemble du cerveau.

Ainsi, la science part aujourd'hui du principe qu'elle se déclare probablement dans le tractus gastro-intestinal et se propage le long des voies du système nerveux central à la manière d'une infection. La protéine alpha-synucléine joue un rôle essentiel : sous l'influence d'un mécanisme qui reste inexpliqué, elle subit une modification de sa structure tridimensionnelle (mauvais repliement) qui entraîne la formation d'agrégats (les corps de Lewy) aux propriétés neurotoxiques puissantes qui tuent les neurones touchés à la manière d'un poison neurotique. Ces agrégats d'alpha-synucléine se propageant en permanence, au fil du temps ils peuvent toucher des réseaux entiers de neurones et leur causer des dommages irréversibles. Ce mécanisme est déjà connu pour les maladies comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou l'ESB. Ce n'est que récemment que les chercheurs de l'équipe de Gabor G. Kovacs, de l'Université de médecine de Vienne, ont pu prouver concrètement que l'alpha-synucléine mal repliée pouvait se propager de cellule en cellule (cf. journal PARKINSON 116).

Seule la compréhension des mécanismes permet de rechercher de nouveaux médicaments

Ces observations constituent la base sur laquelle reposent les éventuels traitements du futur. En effet, seules les connaissances sur les mécanismes fondamentaux d'une pathologie permettent de préparer la mise en place de traitements efficaces, qu'il s'agisse de médicaments, de vaccins, de transplantations de cellules souches ou d'autres interventions.

Un regard sur l'histoire montre quels mécanismes entrent en jeu. Jusqu'au début des années 1950, il n'existait aucun remède efficace pour traiter le SPI. Ce n'est qu'en 1958 que le pharmacologue suédois Arvid Carlsson a découvert qu'une carence en dopamine déclenchée artificiellement dans le cerveau de lapins et de souris à l'aide de l'antihypertenseur réserpine provoquait des troubles de la mobilité – disparaissant de nouveau après l'administration de dopamine. Au même moment, d'autres chercheurs ont prouvé que la dopamine était un neurotransmetteur indépendant incapable de passer la barrière hémato-encéphalique. Les chercheurs viennois Oleh Hornykiewicz et Herbert Ehringer ont observé une carence en dopamine dominante dans certaines régions du cerveau de patients parkinsoniens décédés.

Cette découverte s'est soldée par une percée ! Hornykiewicz s'est souvenu que le Suisse Markus Guggenheim, directeur de recherche pour la société F. Hoffmann-La Roche, avait développé une méthode de synthèse pour la lévodopa (L-dopa), le précurseur biologique de la dopamine. Il a ensuite convaincu le neurologue viennois Walther Birkmayer de traiter des parkinsoniens par des injections de L-dopa – avec des résultats spectaculaires, que le neurologue newyorkais George Constantin Cotzias a même dépassés en 1967 avec la L-dopa administrée par voie orale.

Depuis, la L-dopa combinée à des inhibiteurs de la décarboxylase (qui empêchent la dégradation de la lévodopa en route vers le cerveau) est considérée comme l'étalon-or du traitement antiparkinsonien.

Photos : sdp

La première idée révolutionnaire ouvre la porte à de nombreux succès à la fin des années 1960

La reconnaissance du fait que l'équilibre des neurotransmetteurs est compromis dans le cadre de troubles de la mobilité et qu'il peut être influencé par voie médicamenteuse a ouvert la voie à d'autres travaux de recherche, par exemple pour le développement de substances psychotropes, mais aussi de médicaments antiparkinsoniens.

Ainsi, dès 1967 Franz Gerstenbrand et Peter Riederer, de Vienne-Lainz, ont rédigé une publication sur le recours aux inhibiteurs de la MAO-B en cas de Parkinson – sous forme de monothérapie ou en combinaison avec la L-dopa. Dans les années 1970 et 1980, d'autres substances s'y sont ajoutées, en particulier les inhibiteurs de la COMT (qui empêchent la dégradation périphérique de la L-dopa et prolongent ainsi l'efficacité de chaque dose), les agonistes dopaminergiques (qui stimulent les mêmes récepteurs que la dopamine dans le cerveau), sans oublier l'amantadine et l'apomorphine.

Aujourd'hui, la médecine dispose de diverses substances qui peuvent être utilisées isolément ou associées et sont administrées la plupart du temps par voie orale, ou plus rarement sous forme d'injection (apomorphine) ou de patch transdermique (Neupro®). En combinant judicieusement les substances, les symptômes de la maladie peuvent généralement être contrôlés efficacement pendant plusieurs années. Cependant, aucune substance active disponible actuellement ne permet de ralentir, voire de stopper la progression de la maladie.

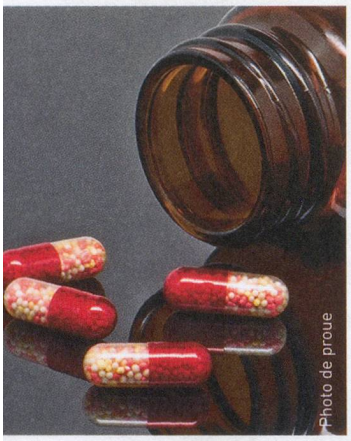
Parallèlement aux développements du traitement médicamenteux, la recherche pathologique et clinique a également réalisé des progrès. Il a été constaté que la physiothérapie et l'ergothérapie étaient essentielles pour maintenir en forme les patients au quotidien et que compte tenu des fréquents troubles de l'élocution et de la déglutition, la logopédie constituait également un pilier majeur du traitement.
De plus, il s'est avéré que les patients – dont l'espérance de vie s'est beaucoup allongée grâce aux médicaments – manifestaient certains effets secondaires du traitement avec les années : dyskinésies, fluctuations et parfois troubles cognitifs et mentaux. Par la suite, ces phénomènes ont fait l'objet de recherches et de possibles solutions ont été envisagées. L'un des principaux résultats de ces recherches est le développement de la lévodopa sous forme de gel (Duodopa®), qui est administré en continu par une sonde placée dans l'intestin grêle. Parallèlement à la perfusion en continu d'apomorphine, elle constitue actuellement le traitement médicamenteux le plus efficace aux stades avancés de la maladie.

Méthodes chirurgicales : un va-et-vient incessant

Outre les pharmaciens, des chirurgiens recherchent des méthodes permettant de mieux traiter la maladie de Parkinson. Dès la fin du XIXe siècle, des méthodes chirurgicales ont été testées. Elles avaient la plupart du temps pour objectif de sectionner les voies nerveuses cortico-spinales afin de limiter les tremblements. Toutefois, ces opérations étaient très risquées au vu des possibilités de l'époque et elles n'ont été pratiquées que rarement. Il a fallu attendre les années 1950 pour que les choses bougent de nouveau dans le domaine du traitement chirurgical du Parkinson. À l'époque, Rolf Hassler et Traugott Riechert ont obtenu de bons résultats grâce aux lésions stéréotaxiques dans le noyau ventrolatéral du thalamus (thalamotomies). Ces interventions ont permis de réprimer le tremblement du côté opposé et de limiter quelque peu la raideur. En revanche, elles n'exerçaient aucun effet positif sur l'akinésie (immobilité).

Après la découverte de l'effet pharmacologique de la L-dopa, les techniques chirurgicales ont pris du retard. Cependant, elles sont revenues rapidement sur le devant de la scène quand il fut clair que chez de nombreux patients, au bout de plusieurs années de traitement médicamenteux aucun contrôle satisfaisant des symptômes n'était plus possible uniquement par ce biais. Grâce aux progrès de la →

La recherche fait en permanence des progrès.
Il est vrai que la percée décisive en matière de guérison du Parkinson n'a pas encore été réalisée. Toutefois, la compréhension de la maladie et des mécanismes qui la sous-tendent va grandissant. Ces progrès de la recherche physiologique et clinique offrent également de nouvelles perspectives dans le cadre de la recherche de médicaments plus efficaces et de meilleures méthodes chirurgicales.



Les nouvelles formulations de L-dopa, comme Rytary™, développé par Impax Pharma, qui est actuellement commercialisé aux États-Unis, doivent permettre une libération plus continue du principe actif. Les capsules de Rytary™ contiennent un mélange des formulations à libération immédiate et à effet retard de la combinaison de L-dopa et de carbidopa.

recherche sur le cerveau, d'autres points cibles sont sélectionnés, notamment dans le pallidum et le noyau sous-thalamique. En effet, d'autres symptômes que les tremblements, voire dans une certaine mesure les dyskinésies, ont ainsi pu être soulagés.

Cependant, c'est la reconnaissance (issue de la recherche fondamentale) du fait qu'il n'est pas nécessaire de détruire les neurones malades responsables d'un trouble de la mobilité, mais que l'on peut également déconnecter leur « perturbation » par stimulation électrique ciblée, qui représente l'étape majeure dans la chirurgie antiparkinsonienne. Ainsi, à partir des années 1980 les chercheurs du monde entier et en premier lieu le neurologue zurichois Jean Siegfried et les scientifiques et médecins de l'équipe d'Alim-Louis Benabid et de Pierre Pollak à Grenoble, ont essayé d'obtenir des effets sur le Parkinson équivalents ou supérieurs aux résultats obtenus par les pallidotomies utilisées habituellement à l'aide de la seule stimulation électrique.

Nous le savons aujourd'hui, ils ont été couronnés de succès et ces trente dernières années, la stimulation cérébrale profonde (SCP) s'est imposée en tant que traitement du Parkinson. Au lieu de détruire les voies nerveuses, de fines électrodes sont posées en profondeur dans le cerveau. Elles sont reliées à un générateur d'impulsions implanté sous la peau dans la partie supérieure du corps, qui commande les impulsions de courant ou de tension des électrodes de manière à permettre un contrôle des symptômes.

Cellules souches, thérapie génique et même vaccin : fin de la vision utopique ?

Alors que le traitement médicamenteux et même la SCP permettent un contrôle des symptômes, mais ne peuvent ni ralentir ni guérir le Parkinson, la recherche sur les cellules souches et génétique vise à remplacer les cellules malades dans le cerveau par de nouvelles ou à éliminer directement les déficiences génétiques responsables de leur apparition. Ces idées sonnent juste, mais jusqu'à présent le pas décisif n'a été réalisé dans aucun domaine.

En revanche, la recherche sur les protéines, discipline pourtant encore jeune, est beaucoup plus avancée. Elle intervient directement sur l'alpha-synucléine mal repliée, avec des progrès certains. Ainsi, la société autrichienne Affiris teste sur des patients son « vaccin antiparkinsonien » depuis le début de l'année 2012. Hypothèse sous-jacente : le vaccin PD01A doit stimuler l'organisme pour qu'il forme des anticorps spécifiques à la dégradation de l'alpha-synucléine mal repliée. Il serait ainsi possible d'agir sur l'enchaînement à l'origine de la maladie de Parkinson et d'empêcher sa progression.

La première étude récemment terminée a démontré l'innocuité de la substance et sa bonne tolérance. De plus, 50 % des patients vaccinés présentaient effectivement des anticorps dans leur sérum sanguin. Depuis l'automne 2014, une deuxième étude teste la vaccination avec la substance active PD03A. En outre, les patients vaccinés en 2012 avec PD01A ont

Mais qui était James Parkinson ?

Pour les 30 ans de notre association, son père fondateur, le Professeur Hans-Peter Ludin, se penche sur le passé et rend hommage aux professionnels de la santé qui ont apporté une contribution énorme à la recherche sur la maladie de Parkinson. Partie 1 : James Parkinson.

En 1817, il y a près de deux siècles, James Parkinson a décrit le tableau clinique qui porte désormais son nom dans son ouvrage *An Essay on the Shaking Palsy*. On peut se demander pourquoi rien n'avait été dit plus tôt sur une maladie pourtant très évidente quand elle n'est pas traitée. À moins qu'elle n'ait pas existé auparavant ?

Il est très probable que la maladie, qui touche principalement les personnes âgées, ait été plus rare il y a deux-cents ans. En effet, l'espérance de vie n'était alors que de quarante ans environ. Cependant, différents rapports plus anciens décrivent soit des tremblements, soit des troubles de la mobilité (akinésie), et notamment des troubles typiques de la marche. C'est James Parkinson qui, le premier, a réalisé que les tremblements et les troubles de la mobilité faisaient partie d'un seul et même tableau clinique. Aujourd'hui, nous distinguons quatre symptômes cardinaux (moteurs) : les tremblements, la raideur (musculaire), l'akinésie (limitation et ralentissement des mouvements) et l'instabilité posturale (chutes fréquentes). Parkinson n'a pas décrit la raideur. Pourquoi ? L'explication est très simple : l'examen neurologique standard tel qu'il existe aujourd'hui n'était pas encore connu au XIXe siècle. James Parkinson n'a probablement pas du tout examiné les patients sur le plan physique. C'eut pourtant été le seul moyen pour constater ce symptôme.

Dans sa monographie *An Essay on the Shaking Palsy*, qui vaut la peine d'être lue encore aujourd'hui, James Parkinson a résumé ses observations sur six patients. Il avait rencontré deux d'entre eux dans la rue, le troisième à distance seulement. Il détaille le début insidieux des symptômes de la maladie et leur progression lente chez ces patients, qu'il connaît parfois depuis des années.

Comme nous le savons aujourd'hui, la maladie de Parkinson est caractérisée par des symptômes cardinaux moteurs, mais aussi par des symptômes non moteurs dont l'importance est fortement soulignée depuis quelques années. James Parkinson a décrit la plupart d'entre eux, comme les troubles du sommeil, la constipation ou l'incontinence urinaire. En revanche, il n'a décelé aucun élément prouvant d'éventuels déficits cognitifs dans le cadre du Parkinson.

James Parkinson avait déconseillé les traitements invasifs tant que la cause de la maladie n'était pas connue. Il ne pouvait pas se douter que cette question serait toujours en suspens deux siècles plus tard.

reçu une dose de rappel afin d'examiner les autres effets cliniques et immunologiques.

Les travaux de la société pharmaceutique Newron sont tout aussi avancés. Elle teste en ce moment dans le cadre d'une étude de phase II sur 20 patients l'innocuité et l'efficacité de sNN0031. Cette substance active doit agir sur les cellules souches et les précurseurs neuronaux dans le cerveau, et servir de transporteur pour la dopamine.

En collaboration avec Zambon Pharma, Newron a également une deuxième flèche à son arc : la substance active safinamide doit prochainement être commercialisée sous le nom de Xadago™. Zambon a déclaré que le Comité des médicaments à usage humain de la Commission européenne avait recommandé son autorisation début janvier. Xadago™ sera utilisé comme traitement complémentaire à la lévodopa, seul ou en combinaison avec les agonistes dopaminergiques, l'entacapone, l'amantadine et/ou les anticholinergiques. Compte tenu de son principe actif double – il s'agit d'un inhibiteur de la MAO-B réversible qui exerce un effet antiglutamatergique – il a pour objectif de prolonger et de renforcer l'action de la lévodopa tout en inhibant le glutamate qui fait concurrence à la dopamine. De nombreuses études en double insu ont prouvé qu'une nette prolongation des phases « on » pouvait être obtenue grâce au safinamide.

Pensé pour les patients parkinsoniens aux stades moyens à avancés de la maladie chez lesquels des fluctuations motrices se produisent malgré une stabilisation sous le traitement standard, ce nouveau médicament offre donc un degré de liberté supplémentaire aux options thérapeutiques médicamenteuses en cas de Parkinson avancé.

Les nouvelles formes galéniques de la L-dopa

La recherche est intensément concentrée sur de nouvelles formulations de la L-dopa depuis longtemps éprouvée, afin d'obtenir une libération plus continue du principe actif. Certains de ces travaux sont bien avancés. Ainsi, la préparation à effet retard Rytary™ (L-dopa/carbidopa) a obtenu l'homologation de l'autorité américaine de surveillance des médicaments (FDA) au mois de janvier 2015. Elle est déjà administrée à des patients aux États-Unis. Parallèlement, on travaille à des préparations de L-dopa pouvant être appliquées sous forme de spray d'inhalation ou par voie sous-cutanée (sous la peau). La recherche se penche également sur l'amélioration des inhibiteurs de la COMT. Ils doivent veiller à une meilleure biodisponibilité de la L-dopa en empêchant plus efficacement qu'elle soit dégradée dès la périphérie (en route vers le cerveau).

Voilà de bonnes nouvelles. En effet, chaque étude clinique couronnée de succès constitue une étape supplémentaire sur le long chemin semé d'embûches à la recherche d'une substance active ou d'une méthode permettant de guérir enfin le Parkinson. ■

MISSION

L'encouragement de la recherche

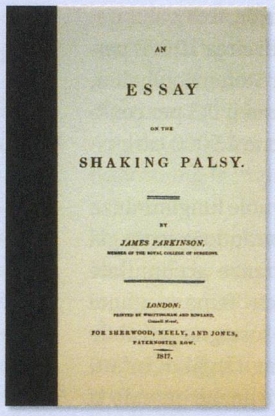
L'un des principaux objectifs de Parkinson Suisse est le suivant : la maladie de Parkinson doit pouvoir être guérie, voire totalement évitée ! À cette fin, l'encouragement de la recherche est ancré dans les statuts sous forme de mission. Depuis plus de 25 ans, Parkinson Suisse soutient des projets ciblés en Suisse et des travaux de chercheurs suisses à l'étranger. Des subsides issus d'un fonds spécialement créé à cet effet sont distribués. Ce fonds est financé par de généreux légataires et donateurs. **Nous vous remercions pour ce formidable soutien.**

Il revient à la commission de recherche dirigée par le Prof. Dr méd. Stephan Bohlhalter d'attribuer les sommes. En vue de motiver les scientifiques à réaliser des travaux dans le domaine du Parkinson, l'association Parkinson Suisse et la fondation Annemarie Opprecht, fondée par la philanthrope elle-même parkinsonienne qui lui a donné son nom, décernent depuis 1999 un prix aux travaux exceptionnels dans ce domaine à intervalles réguliers. La sixième cérémonie de remise aura du reste lieu en automne 2015.

JAMES PARKINSON (1755-1824)

Malheureusement, aucune photo officielle de James Parkinson n'est connue. Un « daguerréotype » d'un certain Dr James Parkinson circule sur Internet, mais il ne peut s'agir de « notre » James Parkinson, car il est mort en 1824 alors que Louis Daguerre n'a développé son procédé photographique qu'entre 1835 et 1844.

James Parkinson a passé sa vie à Shoreditch, à l'époque un faubourg de Londres, depuis longtemps avalé par la capitale anglaise. John Parkinson, son père, y est médecin. C'est à ses côtés que James apprend les bases de sa propre activité médicale. À l'époque, aucune formation universitaire en médecine n'est encore établie. En 1776, il exerce pendant six mois au London Hospital. En 1784, il passe l'examen et obtient le diplôme de l'Association de médecins (Company of Surgeons) de Londres. En 1787, il devient membre de la Medical Society of London. Dans ce contexte, il reste actif jusqu'à sa mort et apporte sans cesse ses propres contributions scientifiques. Par ailleurs, il rédige des articles de vulgarisation médicale qui ont pour vocation d'améliorer l'état de santé de la population.


AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.
BY
JAMES PARKINSON,
LONDON:
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.
1817.

Première description de la maladie de Parkinson : l'essai sur la paralysie agitante (*Essay on the Shaking Palsy*) de James Parkinson publié en 1817.

En 1800, il résume dans son *Chemical Text Book* les connaissances chimiques de l'époque. De son vivant, il est célèbre pour ses contributions en paléontologie, notamment pour l'ouvrage en trois tomes *Organic Remains of a Former World* et pour sa collection de fossiles malheureusement disparue par la suite.

Le début du XIXe siècle est une période d'agitation politique et sociale. La Révolution française et le mouvement des Lumières sont sur toutes les lèvres. Sous le pseudonyme « Old Hubert », James Parkinson publie durant cette période trouble de nombreux pamphlets contre l'ordre établi.

Prof. Hans-Peter Ludin