

Maladie de Parkinson



La maladie de Parkinson est une maladie évolutive du cerveau dans laquelle une substance neurotransmettrice, la dopamine, disparaît. Pour la traiter, le médicament qui est administré, passe dans le cerveau où il est transformé en dopamine. Mais ses effets s'épuisent au bout de 5 à 10 ans. Les recherches continuent pour trouver des moyens de ralentir les lésions nerveuses. L'utilisation de la thérapie génique est également une voie prometteuse.

Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative et évolutive du cerveau. Elle est caractérisée par la perte de cellules nerveuses spécialisées et de leurs connexions dans les régions du cerveau dénommées locus niger et locus ceruleus. Ces cellules contiennent de la dopamine, un transmetteur chimique dont le niveau baisse jusqu'à s'épuiser au stade avancé de la maladie. Or, la dopamine est impliquée dans de nombreuses fonctions dont le contrôle et la coordination du mouvement. En d'autres termes, la maladie de Parkinson est une affection caractérisée par une carence croissante en dopamine.

La maladie de Parkinson commence progressivement. Les symptômes les plus courants sont: la lenteur dans l'initiation d'un mouvement, une rigidité musculaire - pouvant conduire à une perte d'expression faciale - et les tremblements (dans près de 70% des cas). D'autres symptômes plus débilissants peuvent survenir ultérieurement: difficultés d'élocution et de déglutition, dépression et constipation. La maladie évolue sur des périodes très variables allant de 3 à 30 ans et tous les malades ne développent pas les symptômes les plus sévères.

Qui est atteint par la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson atteint 150 à 200 personnes sur 100000. On estime donc qu'en Europe, 800000 personnes environ sont touchées et 75000 nouveaux cas sont diagnostiqués par an. La maladie atteint, le plus fréquemment, les personnes de plus de 65 ans, mais elle peut aussi toucher des sujets plus jeunes.

Quels sont les traitements actuels ?

La dopamine ne peut pas passer du sang dans le cerveau: on ne peut donc l'administrer directement. On la remplace par la L-dopa qui, elle, pénètre dans le cerveau et s'y transforme en dopamine. Cette transformation est rendue possible grâce à l'enzyme dopa-décarboxylase (DDC) qui est présente, également, dans des tissus situés en dehors du cerveau.

La formation de dopamine dans la circulation périphérique provoque des effets indésirables gênants tels que des mouvements saccadés involontaires (dyskinésie). Pour palier ce problème, la L-dopa est administrée avec un inhibiteur de la DDC qui ne franchit pas la barrière sang/cerveau. Une telle association constitue souvent la base du traitement initial. Par ailleurs, il existe des patchs transdermiques qui contiennent un agoniste de la dopamine. Ils apportent une concentration sanguine de principe actif plus constante et sont plus faciles à utiliser. Il existe également une forme à libération contrôlée d'un autre agoniste de la dopamine.

Un traitement triple de la maladie de Parkinson se présente sous la forme d'un comprimé de L-dopa qui médie l'effet, de la carbidopa et une autre substance qui accroît la disponibilité de la L-dopa dans le cerveau et réduit ainsi l'«épuisement de l'effet» du traitement que l'on observe, lors de l'administration sur une longue durée de la L-dopa seule. Cette formulation est cliniquement pertinente pour les patients atteints d'une forme avancée de la maladie, qui peuvent éprouver des difficultés à avaler un grand nombre de comprimés séparément.

Les patients dont la mobilité est dégradée et chez qui le traitement par comprimé ne donne pas de résultats satisfaisants, peuvent être traités en perfusant, par voie intra-duodénale, une association de carbidopa et de L-dopa. Ces médicaments sont administrés sous la forme d'un gel, par une pompe ambulatoire, directement dans le duodénum, court-circuitant ainsi l'estomac et permettant un apport et une prise plus continus et plus réguliers qu'une forme comprimé. La pompe portable utilisée est insérée au cours d'une intervention chirurgicale mineure et peut rester en place pendant plusieurs années.

La dopamine est décomposée par l'action des enzymes catéchol-O-méthyl transférase (COMT) et mono-amino-oxydase-B (MAO-B). Par conséquent, en bloquant ces enzymes, on renforce l'action de la dopamine présente dans le cerveau. Les médicaments qui agissent comme inhibiteurs de la COMT ou de la MAO-B sont utilisés dans ce but, généralement, en association avec la L-dopa.

L'état clinique et les fonctions des patients aux heures «avec» et aux heures «sans» se sont avérés significativement améliorés par un traitement aux inhibiteurs de la MAO-B. Aux heures «sans», les patients ont ainsi du mal à être fonctionnels et d'après les recherches, plus d'un tiers des patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Parkinson traversent plusieurs heures «sans», chaque jour.

Malheureusement la L-dopa voit ses effets diminuer, chez la plupart des malades, après 5 à 10 ans de traitement. De plus, elle génère des fluctuations dans la motricité et des dyskinésies (mouvements du visage et du corps incontrôlables). Des approches thérapeutiques alternatives sont alors nécessaires. L'une d'entre elles consiste à recourir à des médicaments qui miment la dopamine et stimulent son récepteur (agoniste de la dopamine). De tels médicaments sont disponibles depuis quelques temps. Un nouveau est disponible depuis peu pour les malades. D'autres substances plus spécifiques sont également disponibles

Quels sont les médicaments en développement ?

Bien que les présentations de L-dopa et les associations avec les inhibiteurs de la DDC conserve une position centrale dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, la recherche se poursuit pour améliorer les traitements actuels.

Une des pistes de travail actuelles porte sur l'étude du rôle des antagonistes du récepteur alpha-2 adrénergique dans la lutte contre la dyskinésie induite par la L-dopa chez 50% des patients, à un stade avancé de la maladie. Une autre piste consiste à utiliser les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour traiter la démence dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les chercheurs étudient, en essai clinique de phase III, un nouvel inhibiteur de la MAO-B qui inhibe également la recapture de la dopamine.

Les résultats préliminaires indiquent qu'il améliore les symptômes moteurs mais qu'en plus, il améliore également la cognition.

Un nouveau produit, administré par voie orale, est en phase III. Il associe l'activité de la dopamine aux effets sur les neurotransmetteurs noradrénaline et sérotonine, ce qui peut être utile pour certains symptômes courants tels que la dépression et l'anxiété. Les enquêtes ont montré en effet que 80 % des patients atteints de maladie de Parkinson présentent une dépression. Une autre substance est en cours d'exploration pour le traitement des tremblements et des hallucinations induits par la L-dopa en utilisation prolongée.

Plusieurs entreprises étudient l'utilisation de produits neuro-protecteurs dans la maladie de Parkinson, pour stopper les lésions neuronales caractéristiques de l'évolution de la maladie. Un NMDA (N-méthyl D-aspartate) inhibiteur, déjà autorisé dans la sclérose latérale amyotrophique est l'un de ces produits. On trouve également en développement, un inhibiteur sélectif de la voie «protéine kinase stress-activée», impliquée dans la mort neuronale.

Quelles sont les perspectives à plus long terme ?

Des antagonistes sélectifs du récepteur D-1 de la dopamine sont actuellement en étude préclinique. Ils n'avaient pas été encore étudiés par crainte d'effets indésirables trop lourds. De plus, une série d'antagonistes du récepteur A2 de l'adénosine sont à l'étude et sont candidats aux essais cliniques. L'adénosine est un neuro-modulateur qui exerce une influence importante sur les noyaux gris centraux du cerveau, dont le rôle pourrait être majeur dans l'apparition des symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Une autre piste pourrait être la modulation allostérique. Ainsi, au lieu de tourner un récepteur «avec» ou «sans», cette technique travaille comme un variateur pour contrôler le degré de l'impact qu'aura un médicament. Cette approche cible le récepteur m GluR4 et ne dépend pas des neurones dopaminergiques. Comme déjà mentionné, le traitement qui nécessite l'utilisation des neurones dopaminergiques perd de son efficacité avec le temps.

On a considéré la maladie de Parkinson comme l'un des domaines majeurs dans lequel l'utilisation de la thérapie génique peut s'avérer intéressante. Un processus en cours d'étude consiste à utiliser le lentivirus comme vecteur pour introduire les gènes nécessaires à la synthèse de la dopamine, à l'intérieur de cellules qui ne se divisent pas, comme les neurones du cerveau. On a constaté que la technologie utilisée pour ce traitement fonctionne avec le modèle «gènes repères» et l'entreprise qui développe ce processus envisage désormais de passer aux essais de phase I/II.

Un système de vecteur à adénovirus associé (VAA) est testé comme candidat au transfert de gènes appropriés dans le système nerveux central. Nous avons les premiers résultats de deux essais de phase 1 qui ont utilisé ce VAA pour introduire le gène codant pour le facteur de croissance nerveuse neurturine et le gène codant pour l'enzyme aromatique aminoacide décarboxylase, dans le striatum du cerveau. Les patients atteints d'une forme de la maladie de Parkinson progressant modérément à rapidement (au stade «sans») ont montré une amélioration de leur motricité, 6 à 12 mois après l'injection. Actuellement, un essai de phase 2 est en cours.



Un vecteur similaire est utilisé pour insérer des gènes du facteur neurotrophique dérivé de cellules gliales (GDNF), un facteur de croissance des nerfs, dans les neurones qui produisent la dopamine dans la région du *locus niger* et du *striatum* du cerveau. On a démontré, sur des singes, que cette opération protège et répare les cellules lésées au cours de l'évolution de la maladie. Mais il faudra trouver un moyen de contrôler étroitement l'expression du gène inséré avant de commencer des essais cliniques sur l'homme.

D'autres chercheurs utilisent également un système de délivrance du vecteur VAA permettant d'introduire le gène de l'enzyme glutamate décarboxylase. Cette enzyme produit le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Les patients traités de cette façon ont montré une amélioration de leur fonction motrice après une année de traitement. Ceci indique que cette approche peut être intéressante chez les patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Parkinson.

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé. L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre „Des médicaments au service de l'humanité“ est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumvirat

Dernière mise à jour : juin 2008