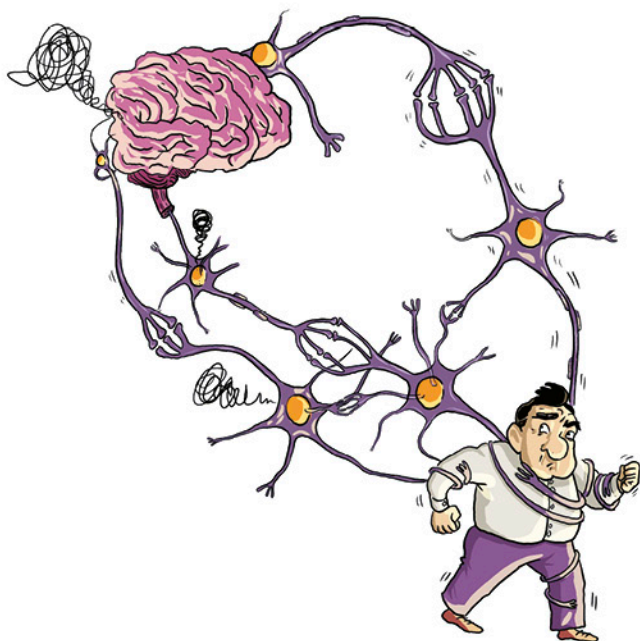


100
QUESTIONS/RÉPONSES



LA MALADIE DE PARKINSON

Christine Tranchant



LA MALADIE DE PARKINSON

COLLECTION « **100** QUESTIONS/RÉPONSES »

LA MALADIE DE PARKINSON

Christine Tranchant



Dans la même collection

Retrouvez tous les livres de la collection et des extraits
sur www.editions-ellipses.fr



Conception graphique intérieur : Aline DEVILLARD

Mise en pages : Nicolas ROBIN

ISBN 9782340-121065

Dépôt légal : octobre 2026

© Ellipses Édition Marketing S.A.
8/10 rue la Quintinie 75015 Paris



Le Code de la propriété intellectuelle et artistique n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article L. 122-5, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective » et, d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article L. 122-4).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

www.editions-ellipses.fr

Remerciements à Jean Philippe Dillenseger
pour la réalisation des figures,
ainsi qu'à Pascale Labouret et Olivier Oberlechner
pour leur relecture constructive.

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est en termes de fréquence la deuxième des maladies neurodégénératives. Cette fréquence tend à augmenter et chacun connaît dans son entourage une personne atteinte de la maladie.

Cette maladie est en général considérée comme très invalidante, et son diagnostic est difficile à accepter pour les patients et leur famille. Elle est cependant mal connue, et l'image qu'elle a dans le grand public ne correspond pas toujours à la réalité de son évolution qui est certes progressivement péjorative, mais de manière très lente dans la majorité des cas.

Il est important de souligner que d'importants progrès ont été réalisés pour le diagnostic de la maladie et surtout pour son traitement avec d'une part la meilleure connaissance des effets secondaires de certains médicaments, et d'autre part le développement de traitements de seconde ligne (traitements chirurgicaux, ou dispositifs permettant une meilleure absorption des traitements médicamenteux). Ces traitements contribuent à l'amélioration prolongée de la qualité de vie des patients.

L'évolution des connaissances a permis également de comprendre que la maladie de Parkinson n'est pas seulement une maladie qui impacte les possibilités motrices des patients, mais qu'elle est responsable aussi de signes non moteurs qui altèrent la qualité de vie. Ces signes non moteurs sont actuellement recherchés plus systématiquement et leur prise en charge a été améliorée.

De nombreux enjeux persistent néanmoins, au premier rang desquels la découverte d'un traitement qui permettrait le ralentissement du processus dégénératif.

Cet ouvrage est destiné aux patients, à leurs aidants et à tous ceux qui s'interrogent sur la maladie de Parkinson, sa prise en charge et ses conséquences dans la vie quotidienne.

Certains aspects fondamentaux et quelques perspectives témoignant du dynamisme de la recherche clinique (traitements, objets connectés), et fondamentale (compréhension des processus de neuro-dégénérescence), dans le domaine de cette maladie, sont également rapidement évoqués.

I. ASPECTS FONDAMENTAUX

Les lésions cérébrales de la maladie de Parkinson sont connues depuis plus de 100 ans. De nombreuses questions demeurent cependant concernant le mécanisme de la neuro-dégénérescence dans cette maladie. La découverte de formes génétiques de la maladie et celle de la responsabilité de facteurs environnementaux, permettent actuellement de proposer des réponses.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative du système nerveux central. Elle est la cause la plus fréquente des syndromes parkinsoniens dégénératifs.

Elle a été décrite pour la première fois en 1817 par James Parkinson qui avait observé plusieurs patients présentant un tableau clinique qu'il nomma « paralysie agitante » en raison de l'association d'un tremblement et d'une gêne à la motricité. Par la suite, tout au long du XIX^e siècle, les signes cliniques moteurs, puis non moteurs, notamment psychiques, de la maladie ont été précisés, et le nom de maladie de Parkinson a été proposé.

Dès la fin du XIX^e et au début du XX^e siècles, les lésions cérébrales à l'origine de ce tableau clinique ont été étudiées à partir d'autopsies de patients décédés. La localisation préférentielle des lésions au niveau de la *substantia nigra* (*substance noire*, *locus niger*), puis la présence d'inclusions neuronales spécifiques (corps de Lewy décrits en 1912 par Friedrich Lewy), ont été démontrées.

La définition de la maladie de Parkinson repose depuis sur l'association d'un syndrome parkinsonien clinique, répondant à certains critères (voir question 14), et de lésions cérébrales typiques (voir question 2), qui seront décrits dans des chapitres spécifiques de cet ouvrage.

Cependant certaines formes génétiques de maladie de Parkinson répondant complètement aux critères cliniques, peuvent avoir des lésions cérébrales différentes avec notamment une absence de corps de Lewy. Cette découverte est à l'origine de discussions quant à la meilleure définition de la maladie de Parkinson qui reste cependant aujourd'hui, en pratique, essentiellement fondée sur l'examen clinique et l'évolution.

Quelles sont les lésions cérébrales de la maladie de Parkinson ?

La lésion principale est la **dégénérescence des neurones de la *substantia nigra*** (située à la base du cerveau, dans le tronc cérébral) (Figure 1). Ces neurones projettent vers le striatum (un autre noyau, situé à la partie profonde du cerveau), et sont appelés neurones nigro-striataux. Ils communiquent avec les neurones du striatum grâce à un neurotransmetteur qui est la dopamine et correspondent ainsi à des **neurones dopaminergiques** (Figure 2). Ils contiennent des grains de mélanine qui donnent à la *substantia nigra* sa couleur noire. Ils dégénèrent progressivement au cours de l'évolution et la couleur noire de la *substantia nigra* disparaît.

Au cours de leur dégénérescence, ces neurones sont le siège d'inclusions, correspondant à des « **corps de Lewy** ». Ces corps de Lewy ont été décrits dès 1912, mais leur constitution n'est connue que depuis 1998. À cette date, une mutation du gène *SCNA*, codant pour une protéine appelée alpha-synucléine, a été découverte dans une forme familiale de maladie de Parkinson. Cette découverte a conduit à rechercher une relation entre la maladie de Parkinson et l'alpha-synucléine, et à découvrir que les corps de Lewy en sont principalement constitués.

L'alpha-synucléine présente dans les corps de Lewy a une conformation modifiée par rapport à l'alpha-synucléine normale. Cette modification de conformation la rend insoluble et elle s'accumule dans la cellule sous formes de fibrilles qui vont former les corps de Lewy.

La mise en évidence de signes non moteurs précédant la survenue des signes moteurs de la maladie (voir question 24), a pu être corrélée à la présence de corps de Lewy dans d'autres structures cérébrales : dans le bulbe olfactif (une diminution ou une perte de l'odorat peut être un signe précurseur de la maladie de Parkinson), dans le noyau dorsal du vague (une altération du système nerveux autonome, comme une constipation peut précéder la maladie) ou dans le *locus coeruleus* (certains troubles du sommeil peuvent également être précurseurs).

Au cours de l'évolution, l'extension des corps de Lewy au-delà de la *substantia nigra* et notamment vers les neurones du cortex cérébral pourrait expliquer l'apparition de troubles cognitifs (voir question 30).

La théorie de l'extension progressive des lésions neuro-pathologiques et de leur corrélation avec le tableau clinique est connue sous le nom de théorie de Braak.

Le système de la dopamine n'est pas le seul à être impliqué dans la maladie de Parkinson, même s'il est prédominant. L'atteinte de neurones qui fonctionnent par l'intermédiaire d'autres neurotransmetteurs (acétyl choline, noradrénaline, sérotonine) est moins bien étudiée mais explique certains signes de la maladie de Parkinson qui ne sont pas améliorés par le traitement substitutif à base de lévodopa (voir question 56).

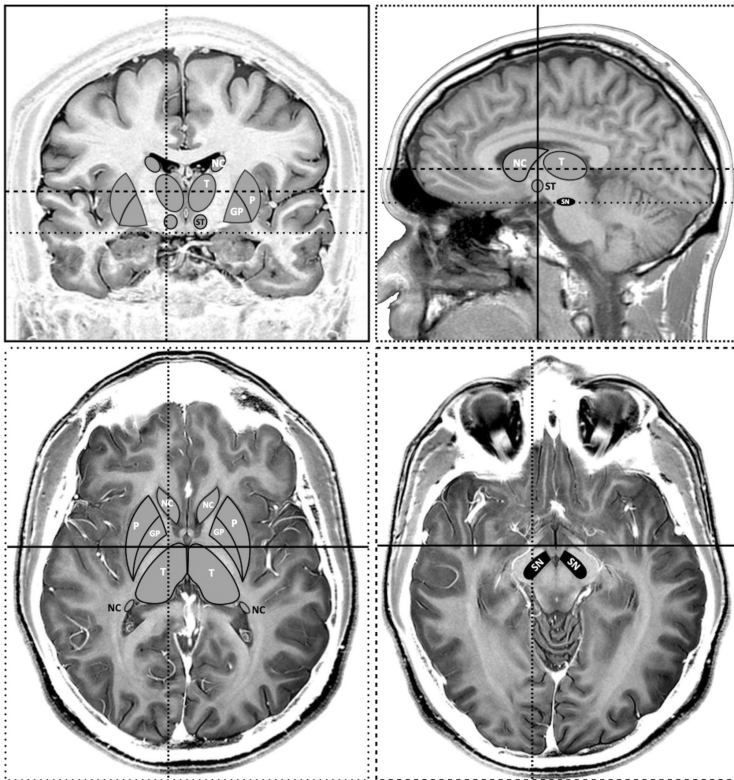


Figure 1. Coupes cérébrales avec représentation de la *substantia nigra* (SN), du noyau sous thalamique (ST), du pallidum (GP), du putamen (P) et du noyau caudé (NC) et du thalamus (T). Le striatum est constitué du P et du NC.

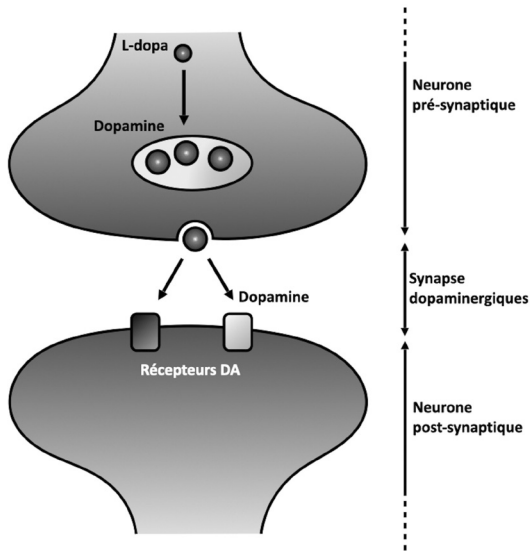


Figure 2. Synapse dopaminergique.

Pourquoi la maladie de Parkinson est-elle une synucléopathie ? Et pourquoi parle-t-on d'un mécanisme « prion like » dans la maladie de Parkinson ?

L'alpha-synucléine est une protéine dont le rôle chez l'homme n'avait pas réellement été étudié avant la découverte d'une mutation de son gène (SCNA) dans la première forme génétique de maladie de Parkinson qui a été caractérisée. Cette découverte a été très importante pour l'avancée des connaissances dans cette forme familiale, mais également dans les formes sporadiques, non génétiques, de la maladie de Parkinson.

L'alpha-synucléine est normalement présente chez l'homme essentiellement au niveau des neurones et des globules rouges. Elle pourrait intervenir dans différents mécanismes de communication inter-cellulaire (trafic vésiculaire) et dans des voies essentielles à la survie des neurones. L'alpha-synucléine présente dans les corps de Lewy se distingue de l'alpha-synucléine normale par une conformation (structure secondaire et tridimensionnelle) différente et par une phosphorylation (présence de phosphate) anormale. Cette modification de conformation, soit du fait d'une mutation du gène (comme dans certaines formes familiales), soit du fait de facteurs inconnus (peut être environnementaux) la rend **insoluble**. Les molécules d'alpha-synucléine insolubles s'agrègent en fibrilles amyloïdes puis en corps de Lewy. L'accumulation au sein des neurones dopaminergiques de cette alpha-synucléine insoluble est actuellement considérée comme très importante dans le mécanisme de dégénérescence des neurones dopaminergiques.

Plusieurs maladies sont caractérisées à l'examen microscopique du cerveau (examen neuropathologique) par la présence de dépôts d'alpha-synucléine : la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy dans lesquelles les corps de Lewy sont présents dans les neurones, mais aussi l'atrophie multisystématisée où les dépôts d'alphasyneucléine insoluble se situent préférentiellement dans les oligodendrocytes (autres cellules du système nerveux central, différentes des neurones). Chacune de ces maladies a un profil clinique et évolutif différent, mais du fait de leurs lésions neuropathologiques sont toutes classées parmi les synucléopathies.

Le mécanisme de diffusion de l'alpha-synucléine insoluble est comparé à celui du prion. Le prion est une protéine normale de l'organisme qui, lorsqu'elle acquiert une conformation anormale, devient pathologique et provoque des maladies neurodégénératives très rapidement évolutives. Ces maladies « à prion » ont la particularité d'être transmissibles par certains tissus (notamment le système nerveux) de l'homme à l'homme (par exemple si du tissu nerveux est prélevé chez un sujet malade et greffé à un sujet non malade) ou de l'animal à l'homme (comme cela avait été le cas lors de l'épidémie de la vache folle). Cette transmissibilité s'explique par une modification de proche en proche de la structure de la protéine prion : une protéine prion normale, mise en contact avec une protéine prion anormale, va changer sa conformation pour devenir anormale également...

La diffusion de l'alpha synucléine anormale pourrait se faire de la même façon au niveau du système nerveux : une forme normale d'alpha-synucléine mise au contact d'une forme de conformation anormale changerait elle-même de structure et deviendrait insoluble. Ce mode de transmission de proche en proche au sein de la cellule, mais également trans-synaptique (l'alpha synucléine anormale pouvant passer d'un neurone à l'autre) pourrait expliquer la diffusion progressive des corps de Lewy dans les différentes régions cérébrales.

Il est important de souligner néanmoins que la maladie de Parkinson n'est pas une maladie à prions et n'a donc pas du tout le même pronostic. Par ailleurs il n'a jamais été montré que la maladie de Parkinson pouvait être transmise par greffe ou contact d'un sujet à l'autre.

Des études réalisées au niveau du tube digestif, ont montré la présence de dépôts d'alpha synucléine dans les neurones présents au niveau du système digestif (neurones entériques) chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Cette découverte a conduit à l'hypothèse d'une maladie de Parkinson qui débiterait chez certains patients au niveau des neurones entériques.

Les variations de concentration des bactéries du microbiote (constitué de bactéries normalement présentes dans le tube digestif), et notamment l'augmentation de certaines d'entre elles, entraîne au niveau du tube digestif des réactions inflammatoires et une augmentation de la perméabilité. Cette perméabilité facilite l'entrée de produits toxiques de l'environnement dans les cellules entériques où ils provoqueraient des altérations de l'alpha-synucléine et de sa conformation. Puis, ces modifications de conformation diffuseraient de proche en proche, le long du nerf vague (figure 3), jusqu'au cerveau.

Dans cette hypothèse le rôle néfaste des **facteurs environnementaux** est majeur avec une action de l'environnement sur la concentration des bactéries dans le microbiote et ensuite, une action directe sur la conformation de l'alpha-synucléine.

Des études préliminaires de greffe de microbiote de sujet « normal », dans le tube digestif de sujets parkinsoniens, semblent confirmer l'importance des altérations du microbiote dans la genèse ou l'évolution de la maladie.

La théorie actuelle est que certains patients débutent leur maladie de Parkinson au niveau du tube digestif (forme « Body first ») avec diffusion progressive des lésions vers le cerveau, alors que d'autres la débutent d'emblée au niveau cérébral (forme « Brain first »). Les deux formes ne sont pas différentes en termes d'évolution et de pronostic, mais certains signes cliniques, notamment pré-moteurs (précédant l'apparition des signes moteurs) (voir question 24), sont plus fréquents dans les formes « Body first » : constipation, troubles du comportement en sommeil paradoxal...

Que le phénomène soit initié au niveau du tube digestif ou directement au niveau cérébral, il va s'amplifier de manière progressive avec une évolution topographique des lésions cérébrales.

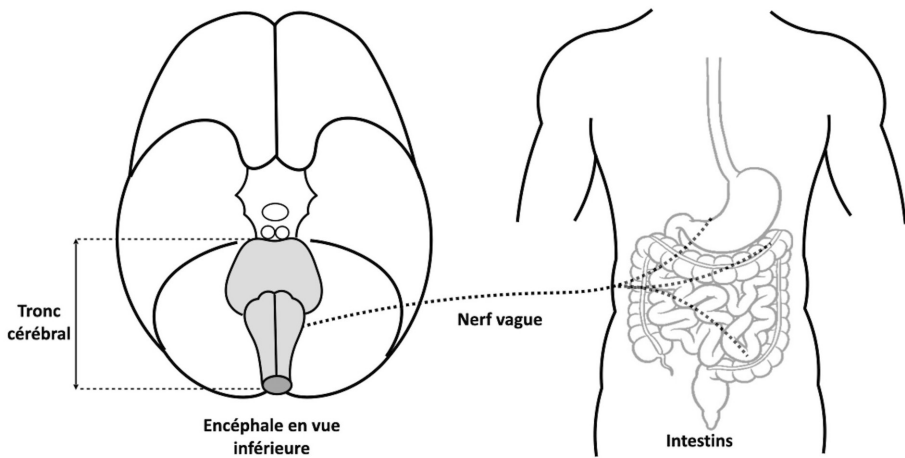


Figure 3. Trajet du nerf vague.

Quel est le mécanisme de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson ?

Le mécanisme de la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson ainsi que le mécanisme la déclenchant restent discutés.

Le rôle de l'accumulation intracellulaire de formes insolubles d'alpha-synucléine est actuellement jugé important. Les arguments qui plaident en faveur du rôle pathogène (toxique) de ces formes insolubles d'alpha-synucléine sont d'une part la présence de formes héréditaires de maladie de Parkinson liées à des mutations du gène *SCNA* (qui code pour l'alpha-synucléine), et d'autre part, la démonstration de l'effet toxique de ces formes insolubles dans des modèles expérimentaux cellulaires ou animaux.

L'accumulation d'alpha-synucléine insoluble dans la cellule aurait pour conséquence un dysfonctionnement de la cellule et sa dégénérescence. C'est la raison pour laquelle la voie qui est actuellement privilégiée pour tenter de ralentir la neuro-dégénérescence, vise à empêcher cette accumulation.

D'autres mécanismes seraient impliqués parallèlement, notamment des mécanismes inflammatoires. En effet, il existe au niveau du système nerveux central, chez les sujets Parkinsoniens, une augmentation des cellules microgliales et astrocytaires (cellules qui participent à la réponse inflammatoire dans le cerveau), ainsi qu'une modification de la barrière hématoencéphalique qui permet le passage de cellules inflammatoires du sang vers le cerveau (Figure 4).

Cette réaction inflammatoire est-elle une conséquence ou une cause de la dégénérescence neuronale ? Il est probable qu'elle participe, en tous cas, à l'entretien du phénomène de neuro-dégénérescence.

Une accumulation importante de fer dans la voie nigro-striatale a été constatée chez les sujets atteints de maladie de Parkinson. Un effet toxique du fer sur les neurones, notamment par des mécanismes d'oxydation, a été suggéré, et des essais de traitement par chélateurs du fer (diminuant l'excès de fer) ont même été tentés. Cependant, rien ne permet de préciser actuellement si l'accumulation de fer dans cette région est la cause ou la conséquence de la dégénérescence neuronale.

Ainsi de nombreuses inconnues demeurent dans le domaine des mécanismes de neuro-dégénérescence.

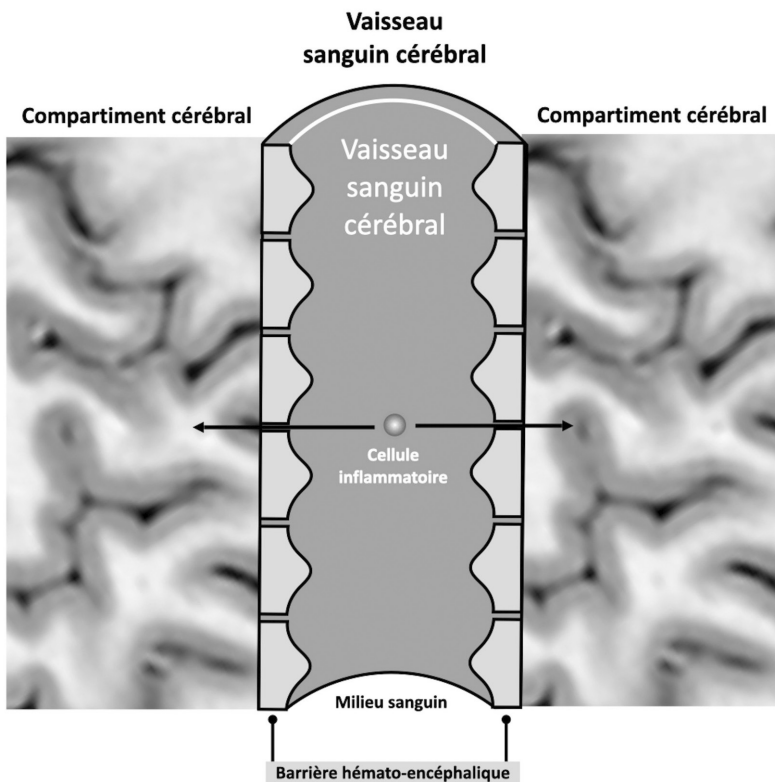


Figure 4. Schématisation de la barrière hématoencéphalique, illustrant le passage d'une cellule inflammatoire, du sang vers le compartiment cérébral.

**Quel est le rôle de la dopamine dans le cerveau ?
Quel est son lien avec les signes
de la maladie de Parkinson ?**

La dopamine est un neurotransmetteur, c'est-à-dire une protéine qui permet la communication entre les cellules nerveuses. Les neurones dits « dopaminergiques » sont des neurones qui communiquent entre eux par l'intermédiaire de la dopamine (Figure 2).

Des neurones dopaminergiques interviennent dans la boucle de contrôle du mouvement, qui implique le cortex et les noyaux gris centraux (le striatum, le pallidum, le noyau sous thalamique et la *substantia nigra* qui correspondent à des amas de neurones situés en profondeur du cerveau (Figure 1)). Cette boucle part du cortex cérébral, projette sur le striatum, puis se dirige soit directement (voie directe), soit *via* un relais par d'autres structures (voie indirecte), vers la partie interne du pallidum, puis vers le thalamus et revient au cortex cérébral. Cette boucle, et notamment l'équilibre entre la voie directe et la voie indirecte, permet de moduler l'intensité des mouvements volontaires.

La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la *substantia nigra*, qui est présente dans la maladie de Parkinson, a pour effet un déséquilibre entre les voies directe et indirecte. La conséquence est une perte de la sélectivité de l'information qui sort des noyaux gris centraux **et une difficulté à initier le mouvement**.

Les noyaux gris centraux interviennent également dans les **processus d'apprentissage et dans l'acquisition des automatismes** (toute activité apprise et réitérée automatiquement : marche, nage, trajet quotidien, par exemple...). La dégénérescence des neurones dopaminergiques va donc se manifester également par une **perturbation de la motricité automatique**.

Certains neurones dopaminergiques sont impliqués dans des fonctions non motrices, et interviennent dans le comportement et la cognition. Ainsi, le défaut de stimulation dopaminergique au niveau des structures impliquées dans le système de la récompense, pourrait expliquer **une apathie**, fréquente dans la maladie de Parkinson (voir question 31).

À l'inverse un excès de stimulation dopaminergique (comme cela peut être le cas chez les patients traités par des médicaments dopaminergiques) pourrait expliquer **des troubles du contrôle des impulsions (voir question 66)**.

De même, le défaut de stimulation dopaminergique au niveau des structures appelées « structures associatives » au sein du striatum, pourrait expliquer certains troubles cognitifs (voir question 30).

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence de la maladie de Parkinson pourrait augmenter de manière importante au cours des prochaines années. Plusieurs facteurs y contribueraient dont le vieillissement de la population mais aussi, l'exposition à des facteurs environnementaux toxiques.

Quelle est la fréquence de la maladie de Parkinson ? Est-elle identique chez l'homme et chez la femme ?

Une évaluation exacte est difficile à établir mais les données de Santé publique France avaient révélé en 2020 que 177 624 personnes étaient traitées en France pour une maladie de Parkinson, et que parmi elles, 25 820 personnes étaient nouvellement traitées. **Ceci correspond à une prévalence (nombre de personnes atteintes de la maladie) de 2,63 pour 1 000 personnes et à une incidence (nombre de nouveaux cas par an) de 0,38 pour 1 000 personnes par année, en France.**

Ces chiffres permettent de situer la maladie de Parkinson au deuxième rang des maladies neurodégénératives (après la maladie d'Alzheimer).

La prévalence et l'incidence sont plus importantes chez les hommes (1,5 fois) que chez les femmes. Les causes de cette différence restent incertaines, mais pourraient faire intervenir, par exemple, des facteurs environnementaux (exposition professionnelle plus fréquente des hommes à certains toxiques).

Bien qu'il n'y ait pas de nombre précis, un risque d'augmentation des cas de maladie de Parkinson dans les prochaines années est souvent évoqué. Plusieurs facteurs peuvent y contribuer :

- le vieillissement de la population ;
- la sensibilisation des patients et des médecins au diagnostic ;
- une plus grande exposition de la population à des facteurs environnementaux toxiques.

Il faut souligner que ce dernier facteur n'a pas été pour l'instant démontré, mais qu'il est régulièrement évoqué et très probable du fait de la responsabilité évidente de certains produits de l'environnement dans la survenue de la maladie.

À quel âge la maladie de Parkinson peut-elle débuter ?

Le risque de développer la maladie de Parkinson augmente avec l'âge, mais il ne s'agit pas forcément d'une maladie du sujet âgé.

L'incidence (nombre de nouveaux cas par an) **et la prévalence** (nombre de personnes atteintes de la maladie) **augmentent avec l'âge**, notamment **après 55 ans**. Elles sont maximales vers 85 ans, puis redescendent.

La maladie de Parkinson est rare avant 50 ans, et dans l'étude de Santé Publique France en 2020, seuls **15 % des parkinsoniens avaient moins de 65 ans**.

Néanmoins **des formes débutant chez l'adulte plus jeune** (avant 50 ans ou même avant 40 ans) ne sont pas exceptionnelles. Les formes qui débutent avant 40 ans font rechercher une cause génétique (voir question 13). Mais celles débutant entre 40 et 50 ans sont dans la majorité des cas des formes classiques sporadiques (non génétiques).

III. CAUSES

Les causes de la maladie de Parkinson font encore l'objet de discussions. Seuls 10 % des cas ont une cause génétique, héréditaire selon les lois de transmission mendélienne. Les 90 % restants sont considérés sporadiques (isolés, non héréditaires). Certaines sont favorisées (voire provoquées) par des facteurs environnementaux. La conjonction d'un terrain génétique prédisposant et de facteurs environnementaux y est souvent évoquée.