

Sclérose Latérale Amyotrophique et Parkinson: régénérer les neurones

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Parkinson sont intimement liées à l'essor de la neurologie moderne et aux avancées scientifiques considérables dans le domaine neurologique. Ainsi, Jean-Martin Charcot, médecin à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris, et l'un des pères fondateurs de la neurologie clinique, découvre la SLA – qui porte également le nom de «maladie de Charcot» – en 1862 et soutient la description de la «paralysie tremblante» de James Parkinson. Si la découverte de la Lévodopa au début des années 1960, suivie par d'autres innovations, ont permis de maîtriser l'évolution irréversible du Parkinson au point de rattraper l'espérance de vie «normale», la quête de traitements innovants se poursuit pour traiter la maladie et améliorer la qualité de vie des patients. Quant à la sclérose latérale amyotrophique, un médicament est aujourd'hui disponible pour ralentir la progression de la maladie et la recherche scientifique se démultiplie pour comprendre les mécanismes neuro-dégénératifs à l'œuvre et offrir aux patients de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Qu'est-ce que la maladie de Parkinson?

Rare avant 45 ans, la maladie de Parkinson touche environ 15/100.000 personnes, 1% de la population de plus de 65 ans. Cette maladie dégénérative se caractérise par la disparition progressive de cellules nerveuses, les neurones à dopamine, situés dans une minuscule région du cerveau que l'on nomme la «substance noire». Ces neurones dopaminergiques interviennent dans le contrôle du mouvement. Aussi, la maladie de Parkinson se manifeste-t-elle essentiellement par des troubles moteurs évolutifs qui apparaissent lorsque la dégénérescence neuronale est déjà si importante que le cerveau ne parvient plus à compenser la perte, soit quand 50% à 70% des neurones dopaminergiques ont été détruits. Ces troubles moteurs, que l'on regroupe sous le terme de triade symptomatique, sont la lenteur à l'initiation, à la vitesse et à l'amplitude du mouvement (akinésie); la rigidité musculaire qui peut affecter l'intégralité des muscles (hypertonie) et les fameux tremblements au repos auxquels la maladie est associée. Il faut également souligner la présence de symptômes non-moteurs tels que les problèmes de sommeil, des troubles cognitifs, des troubles de l'équilibre, la dépression ou encore des mouvements brusques en sommeil paradoxal qui, selon certaines études, pourraient être les signes précurseurs de la maladie.

Les causes exactes de la dégénérescence des neurones dopaminergiques sont encore incertaines. L'origine de la maladie est probablement plurifactorielle, conjuguant les facteurs environnementaux (pesticides), les facteurs génétiques,

un déficit métabolique ou encore un processus inflammatoire. Cette pluralité de facteurs complexifie l'identification et le diagnostic précoce du Parkinson dont l'évolution s'opère longtemps à bas bruit. Parallèlement, l'impossibilité d'assigner une cause précise à la pathologie amène les chercheurs à multiplier les pistes et à redoubler d'ingéniosité pour découvrir de nouveaux traitements. Avec succès, si l'on songe qu'avant la découverte de la Lévodopa (L-Dopa) en 1961, l'espérance de vie des patients diagnostiqués avoisinait les 9 ans et demi, alors qu'elle est aujourd'hui normale.

Mieux, la disponibilité de différentes options thérapeutiques qui visent tantôt à pallier la dopamine manquante tantôt à éviter sa dégradation, permet d'ajuster les traitements en fonction de l'évolution variable de la maladie et de personnaliser la prise en charge multidisciplinaire pour améliorer la qualité de vie des patients. Ainsi, outre une médication adaptée, les spécialistes recourent à la kinésithérapie pour exercer et entretenir la motilité mais aussi à l'orthophonie pour prévenir les troubles de la déglutition.

Pallier la dopamine manquante

Si l'on ne connaît pas les causes exactes qui conduisent à la dégénérescence des neurones de la substance noire, il est en revanche possible de lutter contre les symptômes de la maladie en maintenant un bon niveau de dopamine dans le cerveau. Aussi, la découverte de la lévodopa a-t-elle marqué un tournant décisif dans le traitement de la maladie de Parkinson, dont elle est devenue une référence majeure. En effet, la lévodopamine est ce que l'on appelle un précurseur, c'est-à-dire

La maladie de parkinson

2^e maladie dégénérative la plus fréquente au monde.

Elle touche une personne sur cent, âgée de plus de 60 ans.

une substance qui, en se métabolisant, va se transformer en dopamine dans le cerveau. L'administration de la L-Dopa supplée les neurones à dopamine manquants et offre aux réseaux neuro-naux la dopamine dont ils ont besoin, si bien qu'au début de la maladie, les malades connaissent une véritable «lune de miel» avec le quasi effacement de leurs symptômes. Au décours de la maladie, l'administration de la L-Dopa requiert néanmoins – à l'instar de tous les traitements du Parkinson – une augmentation des doses pour maintenir un niveau de dopamine constant et éviter les fluctuations qui provoquent les fameuses phases «on/off»

de disparition/réapparition des symptômes, très handicapantes pour les malades. Au besoin, et si l'évolution de la maladie l'impose, la L-Dopa pourra être administrée par sonde gastrique afin d'assurer un apport continu en dopamine.

Mimer la dopamine

Pour lutter contre les symptômes de la maladie, les neurologues peuvent également recourir à des agonistes de la dopamine, tels que les dérivés de l'ergot de seigle, l'apomorphine, et la rotigotine. Ces agonistes sont des substances qui présentent les mêmes propriétés que la dopamine et activent les mêmes récepteurs: elles miment son action et ont les mêmes vertus sur les symptômes moteurs. Outre leur efficacité, les agonistes adoptent différentes formes d'administration: sous comprimé, mais aussi par injection sous-cutanée ou via patch. Cette précision est d'importance. En effet, pour les patients affectés par une maladie évolutive et irréversible, l'augmentation de la fréquence des prises ou la combinaison de plusieurs médicaments pour obtenir un effet optimal complique fortement la vie quotidienne. L'innovation dans les dispositifs d'administration des médicaments, en sus de l'innovation médicamenteuse proprement dite, se traduit donc par de réelles avancées en termes d'amélioration de la qualité de vie des patients.

Freiner la dégradation de la dopamine

Si la L-Dopa et les agonistes visent à suppléer ou à se substituer à la dopamine, une troisième stratégie thérapeutique peut être mise en œuvre via les inhibiteurs de la dégradation de la dopamine.

Dans ce cas, il s'agit non pas d'élever le niveau de dopamine mais d'empêcher sa diminution en ciblant les enzymes qui participent à sa dégradation dans le cerveau. Pour ce faire, les médecins disposent de deux types d'inhibiteurs, qui agissent sur deux types d'enzyme: les inhibiteurs de la COMT (C-O-Methyltransférase) et les inhibiteurs de la MAO-B (monoamine oxydase de type B).

Enfin, une dernière option médicamenteuse réside dans l'usage des anticholinergiques, qui bloquent l'acétylcholine, un messager chimique du cerveau dont l'action s'oppose à celle de la dopamine.

La stimulation cérébrale profonde

Intervention délicate à réaliser, la stimulation cérébrale profonde est une technique chirurgicale particulière, réservée aux cas les plus complexes ou résistants aux traitements médicamenteux. Elle est pratiquée depuis une dizaine d'années, et consiste en l'implantation de deux électrodes dans le cerveau en vue de stimuler les cellules nerveuses des noyaux subthalamiques et de corriger les effets sur les réseaux neuronaux de l'insuffisance en dopamine.

Nouvelles approches thérapeutiques en développement

Si l'innovation thérapeutique a d'ores et déjà révolutionné la prise en charge du Parkinson au point d'avoir amené l'espérance de vie des patients à la normale, la recherche se poursuit, stimulée par les progrès scientifiques et les avancées dans le domaine de la génétique et de la médecine personnalisée. Citons ainsi la thérapie cellulaire, qui vise à

injecter des neurones fonctionnels pour remplacer les neurones dégénérés, ou la thérapie génique qui se propose de traiter la maladie via des gènes codants pour des enzymes nécessaires à la production de la dopamine.

D'autres approches récentes se focalisent sur le ralentissement de la maladie via la mise au point de médicaments neuro-protecteurs qui devront être administrés le plus précocement possible, et s'accompagneront donc de la mise au point de marqueurs diagnostiques.

La sclérose latérale amyotrophique

6 à 7 personnes sur 100.000, entre 50 et 70 ans.

1.000 patients en Belgique (alsliga.be)

La sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La thérapie cellulaire et l'usage de cellules souches pluripotentes constituent aussi les principales pistes de recherche pour offrir des solutions thérapeutiques aux personnes atteintes de cette autre maladie neuro-dégénérative qu'est la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot. La SLA touche 6 à 7 personnes sur 100.000. Elle résulte de la mort progressive des motoneurons médullaires, centraux (situés dans le cerveau) et périphériques (situés dans le tronc cérébral et la moelle épinière), qui gouvernent les muscles volontaires. Elle se caractérise par une paralysie progressive des muscles du système nerveux somatique et peut affecter également la déglutition ou la parole. C'est l'atteinte des muscles respiratoires qui, après 3 à 5 ans d'évolution de la maladie, mène le plus généralement au décès des patients. Les raisons de la survenue de la SLA ne sont pas encore clairement établies, et les scientifiques pensent ici aussi à une conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. Un certain nombre de mutations génétiques ont été identifiées, dont celles affectant le gène SOD1 et le gène C9ORF72. Par ailleurs, d'autres facteurs contribuant au déclenchement de la maladie sont suspectés, comme le tabac, le sport de haut niveau, les pesticides ou les métaux lourds, sans qu'on ait pu établir un lien causal direct.

Si le pronostic de la maladie reste sombre, de véritables progrès ont néanmoins été accomplis dans la prise en charge des patients, d'une part grâce au développement dans les années 80' du riluzole,

un médicament qui intervient sur le glutamate et permet de ralentir la progression fulgurante de la maladie et, d'autre part, de la ventilation non invasive qui permet d'éviter l'intubation ou la trachéotomie lorsque les muscles respiratoires sont atteints.

En plus de ces progrès non-négligeables, les centres de référence dédiés à la SLA, comme celui du Gasthuisberg à Leuven, ont développé des protocoles de soins multidisciplinaires pour traiter les symptômes comprenant de la kinésithérapie, de l'orthophonie pour les troubles de la déglutition et de la parole, de l'ergothérapie, et du soutien psychologique.

Organisés en réseaux européens, ces centres de référence sont très engagés dans une recherche fondamentale et clinique bouillonnante qui s'attache à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la pathologie, à développer des biomarqueurs biologiques ou radiologiques susceptibles de prédire l'évolution de la maladie et, *last but not least*, de nouvelles molécules thérapeutiques (1).

Une recherche bouillonnante

L'identification de plusieurs mutations génétiques a dynamisé la recherche qui s'emploie désormais à créer des médicaments susceptibles de contrer les protéines mutantes SOD1 et C9ORF72. D'autres recherches ciblent les mécanismes cellulaires responsables de la mort des neurones afin de retarder l'évolution de la maladie.

Enfin, à l'instar de la maladie de Parkinson, la thérapie cellulaire condense une part importante

de l'effort scientifique. Deux pistes paraissent les plus prometteuses: l'utilisation de cellules issues de la moelle épinière pour remplacer les cellules déficientes de l'environnement des motoneurones et favoriser leur survie et l'utilisation de cellules souches pluripotentes spécialisées en motoneurones capables de remplacer les motoneurones ou les cellules de leur environnement (2).

S'il reste bien des étapes à parcourir avant de disposer de nouvelles thérapies efficaces, le combat acharné contre la maladie est scientifiquement mené.

Notes

Nous remercions le Dr Jean-Emile Vanderheyden, rédacteur de la revue *Neurone*, et co-directeur de l'ouvrage collectif «Traiter le Parkinson», De Boeck, 2010 .

1. Voir à ce sujet l'initiative Tricals.org sur le site de l'association belge de patients atteints de SLA (<http://alsiga.be/nl/TRICALS>).
2. Voir à ce sujet, le dossier de l'Inserm consacré à la Sclérose Latérale Amyotrophique et les développements récents de la recherche (<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-laterale-amyotrophique>)

Un malade célèbre

Stephen Hawking, le génial physicien de l'université de Cambridge, auteur d'«*Une brève histoire du temps*» souffre d'une forme rare, à début précoce et de développement lent de la SLA. Comme de nombreux patients, il s'appuie sur des équipements high-tech pour communiquer (reconnaissance vocale), écrire, bouger.