

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل
Université Mohammed Seddik Benyahia - Jijel

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم: البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Biologie**

Filière : Sciences Biologiques
Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

Traitements actuels de la maladie de Parkinson

Membres de Jury :

Présidente : M^{me}. AZZOUZ Wassila
Examinatrice : Dr. LAHOUEL Asma
Encadrante : Dr. LEBSIR Dalila

Présenté par :

Abdi Sanaa
BENBEKHMA Yasmina
BENREZAK Loubna

Année Universitaire 2020-2021

Numéro d'ordre (bibliothèque) :

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu pour nous avoir guidé durant toutes les années d'études et nous avoir donné la volonté, la patience et le courage pour terminer ce travail.

*Nous remercions notre encadrante **Dr. LEBSIR Dalila** d'avoir accepté d'être notre encadrante et pour avoir dirigé ce travail, pour son rôle important dans le déroulement de cette étude, pour son aide, ainsi que pour la confiance qu'elle nous a prodiguée durant la réalisation de ce travail.*

*Nos plus vifs remerciements s'adressent également aux membres de jury **M^{me}. AZZOUZ Wassila** et **Dr. LAHOUEL Asma** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre étude en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Ce mémoire n'aurait jamais pu voir le jour sans le soutien actif de certaines personnes que nous tenons à remercier personnellement. Nous remercions nos très chers parents pour leurs soutiens et leurs patiences.

Et enfin, que tous ceux qui ont contribué à notre formation morale et scientifique et dont les noms ne figurent pas ici, trouvent à travers ce travail l'expression de notre profonde gratitude.

MERCI A TOUS...



Dédicaces



Au nom de Dieu le Clément et le Miséricordieux

Avec les sentiments de gratitude les plus sincères

Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de mes efforts.

A ceux que j'aime le plus au monde mes très *chers parents*, leurs sacrifices et leurs encouragements toute ma vie, je ne saurais jamais comment exprimer mes sentiments pour avoir veillé sur mon éducation, jamais je ne peux les remercier assez de m'avoir donné le meilleur.

A mon cher frère et mes jolies sœurs Sara et Meriem

A toute ma famille, mes cousines et amies qui ont rendu ma vie agréable et pleine de bons souvenirs.

A Yasmine et Sanaa pour tous les instants inoubliables que j'ai passé avec vous, je vous aime beaucoup

A toute la promotion Master 2 Science pharmacologie 2021.

Enfin je le dédie fortement à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

LOUBNA





Dédicaces



A notre *Dieu* tout puissant, qui nous a accordé souffle et intelligence pour accomplir ce travail.

A la personne la plus chère pour moi dans la vie à ma *Maman* je te remercie infiniment pour tous tes sacrifices, tes efforts, ton affection, ton éducation, ton encouragement, ta présence, et ta patience. Tu étais et tu seras toujours mon idole et ma référence de la vie grâce à toi je suis devenu la femme que je suis. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

A toi chère *Papa* Tu as toujours été pour moi un exemple du père responsable, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité et surtout la discipline. Je te remercie de m'avoir accompagné chaque matin à l'école primaire jusqu'à l'université.

Puisse Dieu, tout puissant vous combler toi et maman de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mon adorable fiancé *Ishak* pour son amour, son encouragement, son assistance morale et ces conseils ainsi que sa participation à ce travail. Je te remercie pour ton influence positive dans ma vie et de m'avoir accordé la saveur et la valeur de la science que dieux te bénisse.

A mes chères sœurs *DINA* et *MANEL* Aucune dédicace ne peut exprimer mon amour et ma gratitude de vous avoir comme sœur.

Je ne pourrais jamais imaginer la vie sans vous, vous comptez énormément pour moi, vous êtes les sœurs qui assurent leur rôle comme il faut, je n'oublierais jamais vos encouragements et votre soutien, vos conseils et vos services tous le long de mes études, je vous estime beaucoup et je vous aime beaucoup. Je vous souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur.

SANAA





Dédicaces



A mon cher frère *Karim* Ces quelques lignes, ne sauraient
Traduire le profond amour que je te porte.

Ta bonté, ton précieux soutien, ton encouragement tout au long de mes années
d'étude, surtout pendant mes échecs ton amour et ton affection, ont été pour moi
l'exemple de persévérance.

Je trouve en toi le conseil du frère et le soutien de l'ami. Que ce travail soit
l'expression de mon estime pour toi et que Dieu te protège, t'accorde santé, succès
dans ta carrière professionnelle et plein de bonheur dans ta vie.

A mes chères neveux *ANES, Yanis* et *Yousef* et à la princesse *Chiraz*
je vous aime vous êtes des anges je vous souhaite que du bonheur .

A la mémoire de mon grand-père *Yucef* et ma grande mère maternel *Houria*
et mon cher *oncle Kamel*.

Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière
pour votre âme.

A mes chers binôme *Yasmine* et *Loubna* pour la bonne
ambiance du travail et pour les moments inoubliables passé ensemble.

Je vous souhaite que du bonheur et pleins d'autre succès en avenir.

A mes chers amies et amis et à toute personne qui m'a soutenu
et encouragé et participer de loin ou de près
à ce modeste travail je vous remercie tous que dieux vous garde pour moi.

SANAA





Dédicaces



Au nom de Dieu le Clément et le Miséricordieux

Avec les sentiments de gratitude les plus sincères
Je dédie ce modeste travail à :

La personne la plus chère dans le monde, la lumière de ma vie, la source
de tendresse, celle qui a sacrifié les plus belles années de sa vie pour me voir un
jour réussir :

Ma chère mère

A mon cher père, le plus noble, qui par son courage a consacré tous ses
efforts et ses moyens pour m'aider à accomplir ce mémoire et pour réussir.

A mon cher frère Mohammed, mon beau-frère Hassan et mes chères sœurs
Houda, Meriem et Sabrine que je remercie pour leur compréhension, leurs
encouragements et leur soutien sans fin.

Aux enfants de ma sœur : Alaa El Rahman, Yasser, Bara-a, Saber, à qui je
Souhaite le succès dans leurs études et leurs vies.

A mes chères amies

A mes collègues de travail Loubna et Sanaa et leurs familles.

A toute la promotion Master 2 Science pharmacologique 2021.

Enfin je le dédie fortement ce mémoire à tous ceux qui ont contribué de près ou de
loin à la réalisation de ce travail.

YASMINE



Sommaire

Remerciement

Dédicaces

Résumé

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION..... 1

CHAPITRE I : Généralités sur la maladie de parkinson

I.1. DEFINITION	3
I.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	3
I.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	5
I.3.1. Description anatomo-physiologique des ganglions de la base	5
I.3.1.1. Description anatomique des ganglions de la base.....	5
I.3.1.2. Description fonctionnelle des ganglions de la base	6
I.3.2. Voies dopaminergiques dans le système nerveux central.....	8
I.3.2.1. Projections et récepteurs	8
I.3.2.2. Vers une plasticité des voies dopaminergiques.....	9
I.3.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson.....	13
I.3.3.1. Aspects anatomiques.....	13
I.3.3.2. Altération des voies dopaminergiques	14
I.4. ETIOLOGIE.....	15
I.5. DIAGNOSTIC CLINIQUE	16

CHAPITRE II : Traitements conventionnels de la maladie de parkinson

II.1. TRAITEMENT.....	17
II.2. LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....	17
II.2.1. Lévodopa (L-Dopa) (Modo- par®, Sinemet®, Stalevo®)	20
II.2.2. Agonistes dopaminergiques (AD)	23
II.2.3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B)	25
II.2.4. Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl transférase (ICOMT)	27
II.2.5. Amantadine.....	29
II.2.6. Anticholinergiques.....	31
II.3. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX ACTUELS	34

CHAPITRE III : Méthodes innovantes de traitement

III.1 THERAPIE GENIQUE	38
III.1.1. Définition	38
III.1.2. Principe.....	38
III.1.3. ETUDE PRECLINIQUE.....	39
III.1.4. Etude clinique.....	41
III.2. THERAPIE CELLULAIRE	44
III.2.1. Définition	44
III.2.2 Principe.....	44

III.2.3. Étude préclinique.....	45
III.2.4. Étude clinique.....	47
III.3. IMMUNOTHERAPIE	50
III.3.1. Définition	50
III.3.2. Principe.....	50
III.3.3. Etude préclinique.....	50
III.3.4. Etude clinique.....	53
CONCLUSION.....	56
Références bibliographiques	

Liste des figures

Figure 1: Représente les taux de décès par continent	4
Figure 2: Principaux composants des ganglions de la base.	5
Figure 3: Organisation fonctionnelle des ganglions de la base selon le système à double circuit.	6
Figure 4: Schéma de la connectivité des ganglions de la base avec les trois voies principales.	7
Figure 5: Neurone dopaminergique du mésencéphale avec ses afférences et ses projections.	11
Figure 6: Sections du cerveau moyen sain (à droite) et pathologique (à gauche). Signet non défini.	Erreur !
Figure 7: Plusieurs corps de Lewy (flèches noires) sont observés dans des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte chez ce patient atteint d'une MP.	14
Figure 8: Thérapies possibles pour la MP.	18
Figure 9: Les principaux mécanismes d'action des traitements symptomatiques de la MP.	20
Figure 10: Mécanisme d'action de la lévodopa pour traiter la MP.	21
Figure 11: Mécanisme d'action des IMAO-B et ICOMT.	28
Figure 12: Effet de la L-Dopa avec et sans entacapone.	28
Figure 13: Le GDNF exogène favorise la prolifération et la différenciation des hAMSC <i>in vitro</i>	40
Figure 14: hAMSC-GDNF présentait une plus grande capacité de survie et de différenciation accrue <i>in vivo</i> .	40
Figure 15: hAMSC-GDNF atténue le comportement moteur des souris exposé de 6-OHDA.	41
Figure 16: Le STN AAV2-GAD donne lieu à de nouvelles connexions fonctionnelles entre les nœuds du réseau GADRP.	43
Figure 17: Détection de iPSC résiduels..	46
Figure 18: Test de rotation des rats injectés par méthamphétamine.	46
Figure 19: MEDI1341 se lie aux fibrilles préformées d' α -syn (pffs) et inhibe la transmission de pff dans les cellules humaines.	51
Figure 20: MEDI1341 inhibe la propagation et l'accumulation de l' α -syn <i>in vivo</i> .	52
Figure 21: Schéma d'étude de phase 1 PD03A.	54
Figure 22: Moyenne géométrique des titres d'anticorps au fil du temps.	55

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les symptômes de la MP.	16
Tableau 2 : Médicaments dopaminergiques approuvés.	18
Tableau 3 : Médicaments non dopaminergiques approuvés.	19
Tableau 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AD non ergotés.	25
Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des IMAO-B.	26
Tableau 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des ICOMT.	29
Tableau 7 : Caractéristiques pharmacocinétiques d'Amantadine.	30
Tableau 8 : Caractéristiques pharmacocinétiques des anticholinergiques .	33
Tableau 9 : Lévodopa et interactions médicamenteuses .	34
Tableau 10 : Les détails des patients du groupe d'étude.	48
Tableau 11 : L'intensité des symptômes non moteurs dans le groupe d'étude avant la transplantation, 1 mois, et 3 mois après l'introduction de MSCs ((Me, Q25-Q75) Me, Q25 Q75).	49
Tableau 12 : L'intensité des symptômes non moteurs chez le groupe témoin dans le jour de ligne de base, 1 mois, et 3 mois plus tard (Me, Q25-Q75).	49
Tableau 13 : Les événements indésirables.	54

Liste des abréviations

3-OMD : 3-O-méthyl-dopa.

6-OHDA : 6-Hydroxydopamine.

AAD : Amino-acide decarboxylase.

AAV : Virus adéno-associé.

AC : Adénylate cyclase.

Acb : Noyau accumbens.

AD : Agonistes de la dopamine.

Akt : Sérine/thréonine kinase active.

AMPA : Amino-méthyl-phosphonique acide.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

APO : Rotation induite par l'apomorphine.

ATV : Aire tegmentaire ventrale.

AutoR-D2 : Autorécepteur D2.

BHE : Barrière hémato-encéphalique.

CaMKII : Calcium/calmodulin-dependent protéine kinase type II alpha chain.

CL : Corps de Lewy.

CN : Noyau caudé.

CPN : Cellules précurseurs neurales.

CR : Libération contrôlée (à action prolongée).

CSE : Cellules souches embryonnaires.

CSM : Cellule souche mésenchymateuse.

CYP1A2 : Cytochrome P450 1A2.

DA : Dopamine.

DAB : 3,3'-Diaminobenzidine.

DAG : Accumulation de diacyl-glycérol.

DAP : Progéniteurs dopaminergiques.

DAPI : 40,6-Diamidino-2-phénylindole.

DARPP-32 : Phosphoprotéine DARPP32.

DAT : Transporteur de la dopamine.

DAT-SPECT : Transporteur de dopamine- single photon emission computed tomography.

DCL : Démence à corps de Lewy.

ER : Libération prolongée (à action prolongée).

GABA : Acide Gamma AminoButyrique.

GAD : Acide glutamique décarboxylase.

GDNF : Facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale.

GI : Gastro-intestinaux.

GPe : Globus pallidus externe.

GPI : Globus pallidus interne.

hAMSCs : Cellules souches mésenchymateuses primaires humaines dérivées de tissus adipeux.

HeLa : Lignée cellulaire cancéreuse.

HNA : Antigène du neutrophile humain.

ICOMT : Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase.

IDDC : Inhibiteur de la DOPA décarboxylase.

MAO-B : Inhibiteur de la MonoAmine oxydase B.

Ip : Intrapéritonéale.

IP3 : Inositol triphosphate.

iPSc : Cellules souches pluripotentes induites.

IR : Libération immédiate (à courte durée d'action).

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IV : Voie intraveineuse.

KU80+ : Cellules humaines greffées.

L-Dopa : Lévodopa.

LRRK2 : Répétition Riche en leucine Kinase 2.

LV- α -syn : Vecteur lentiviral exprimant l' α -synucléine humaine.

mAb : Anticorps monoclonaux.

MANOVA : Analyse de variance multivariée.

MDS-UPDRS : MDS- Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson.

MP : Maladie de Parkinson.

MPTP : 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

mTOR/S6K : Cible mécaniste de la rapamycine- S6 kinase.

mTOR-p70-S6 : Cible mammalienne de la rapamycine- protéine ribosomale S6 kinase bêta-1.

NGC : Noyaux gris centraux.

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique.

NST : Noyau sous thalamique.

NTS1 : Neurotransmitter systems1.

PDRP : Modèle lié au MP.

PFC : Cortex préfrontal.

PKA : Protéine kinase A.

PKC : Proteins kinases C.

PLMS : Mouvements périodiques des membres dans le sommeil.

PLT : Plasticité à long terme.

PP2A : Protéine phosphatase 2.

Put : Putamen.

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G.

R-D1 et R-D2 : Récepteurs dopaminergiques D1 et D2.

R-NMDA : Récepteurs glutamatergiques (R-NMDA N-méthyl-D-aspartate).

SAM : S-adenosyl-L-méthionine.

SCP : Stimulation cérébrale profonde.

SEM : Erreur standard de la moyenne.

SJSR : Syndrome des jambes sans repos.

SN : Substance noire.

SNe : Substance noire pars compacta.

SNC : Système nerveux central.

SNr : Substance noire pars reticulata.

SPM : Score Par Minute.

TGF- β : Facteur de croissance transformant.

TH : Tyrosine hydroxylase.

TTR : Transthyréline.

UPDRS : Échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson.

USF : Utilisation des thalamotomies à ultrasons focalisés.

VGLUT2 : Transporteur vésiculaire du glutamate.

VMAT2 : Transporteur vésiculaire de la dopamine.

α -syn : Alpha Synucléine.

β -Arr2 : Béta-arrestine2.

Introduction générale

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative courante caractérisée principalement par la détérioration des activités motrices due à l'altération du système dopaminergique nigrostriatal. Plus précisément, la mort des neurones dopaminergiques qui se projettent de la substantia nigra pars compacta au putamen caudé dans le striatum entraînant la perte de la neurotransmission de la dopamine, provoquant les principaux symptômes moteurs, notamment des tremblements au repos, une bradykinésie, une rigidité et une instabilité posturale (**Poewe et al., 2017**).

Bien que la MP ait été initialement décrite comme un trouble du mouvement sans démence, il est maintenant admis que la progression de la MP affecte d'autres voies dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques extra-nigrales, entraînant des symptômes non moteurs qui incluent l'insomnie, les troubles du sommeil et la constipation ainsi que des symptômes cognitifs et psychiatriques, comme la démence et la dépression (**Jankovic et Tan, 2020**).

Tout patient parkinsonien doit avoir une prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et bénéficier d'un avis de la part du neurologue pour confirmer le diagnostic et assurer le suivi en lien direct avec le généraliste qui sera informé par des éléments de surveillance afin d'évaluer l'efficacité des traitements antiparkinsoniens et de détecter les principaux effets secondaires (**Defebvre et Vérin, 2020**).

Les thérapies médicamenteuses actuelles pour la MP traitent principalement les symptômes moteurs de la maladie qui résultent de la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques dans la région de la substance noire du cerveau ; et comprennent la L-3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA), les agonistes de la dopamine (récepteur), les inhibiteurs de la catéchol- *O*-méthyltransférase (COMT) et les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B (MAO-B). Il n'existe actuellement aucune thérapie commercialisée ou disponible qui puisse arrêter ou ralentir la progression de la MP (**Tard et al., 2015**).

La lévodopa est le médicament le plus utilisé de nos jours et est également celui ayant présenté la plus grande efficacité. Néanmoins, il demeure, comme tous les médicaments antiparkinsoniens, un traitement symptomatique et ne soigne pas donc la maladie.

D'autres méthodes, telle que la chirurgie, sont aussi développées et améliorées. L'importance de la qualité de vie et du traitement des affections associées à la MP, fait aussi maintenant partie des aspects primordiaux de la prise en charge de la MP (**Armstrong and Okun, 2020**).

La MP bénéficie, de plus, d'un effort de recherche des plus dynamiques autant dans les sphères de la compréhension de la maladie que dans le développement des thérapeutiques innovantes (les thérapies géniques, les thérapies cellulaires et l'immunothérapie) qui

amèneront l'offre de soin au-delà des limites actuelles. Sources de nombreux espoirs, Pour savoir où sont les chercheurs avec l'évolution des traitements de la MP ?

Notre travail comporte trois parties :

- ✓ La première reprend les généralités de la MP, son épidémiologie, sa physiopathologie, étiologie, et diagnostique cliniques.
- ✓ La deuxième partie nous avons entamé les différents traitements disponibles sur le marché : le mode d'action, les propriétés pharmacocinétique/pharmacodynamique et la toxicité.
- ✓ La dernière partie repose sur les traitements au cours de l'expérimentation tel que : la thérapie génique, la thérapie cellulaire, et l'immunothérapie.

Chapitre I

Généralités sur la maladie de Parkinson

— Well begun is half done— Aristotle

I.1. Définition

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neuro-dégénérative chronique la plus répandue au monde avec une évolution progressive et irréversible (**Zhang et al., 2019**). Cliniquement, elle présente de nombreux symptômes. Les symptômes apparaissent habituellement lentement, et à mesure que la maladie s'aggrave, les symptômes non moteurs deviennent plus fréquents (**Kalia et Lang, 2015**). Les premiers symptômes les plus évidents sont le tremblement, la rigidité, la lenteur des mouvements et la difficulté à marcher. Des problèmes cognitifs et comportementaux peuvent également survenir avec la dépression, l'anxiété et l'apathie chez de nombreuses personnes atteintes de MP (**Han et al., 2018**). La démence liée à la MP devient courante aux stades avancés de la maladie. Ceux qui ont la MP peuvent également avoir des problèmes de sommeil et du système sensoriel (**Sveinbjornsdottir, 2016**). Les symptômes moteurs de la maladie résultent de la mort de cellules dans la substance noire « substantia nigra », une région du mésencéphale, conduisant à un déficit de dopamine.

La cause de cette mort cellulaire est mal comprise, mais implique l'accumulation de protéines mal repliées dans les corps de Lewy dans les neurones (**Villar-Piqué et al., 2016; Han et al., 2018**). Collectivement, les principaux symptômes moteurs sont aussi appelés « parkinsonisme » ou « syndrome parkinsonien » (**Han et al., 2018**).

Par ailleurs, il existe deux formes de la MP : la forme sporadique et la forme familiale. Dans la première, des facteurs non génétiques entrent principalement en compte, par exemple, des effets environnementaux comme la MPTP (1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) une toxine qui attient les neurones dopaminergiques. La seconde, due à un héritage génétique, ne représente qu'une faible partie des malades (environ 15 %) (**Bourdenx, 2015**).

La MP affecte principalement les personnes âgées au-delà de 50 ans, mais des formes touchant les jeunes adultes existent (**DeMaagd et Philip, 2015**).

I.2. Données épidémiologiques

La MP est la seconde maladie neuro-dégénérative après la maladie d'Alzheimer. elle touche environ 3% de la population âgée de 65 ans et jusqu'à 5% des personnes âgées de plus de 85 ans (**Cerri et al., 2019**).

Les estimations de l'incidence et de la prévalence de la MP varient d'une étude à l'autre, ce qui peut probablement être attribué à des différences dans la méthodologie, les moyens de

collecte des données, la survie des patients, ainsi que des facteurs environnementaux, démographiques, génétiques, et les critères de diagnostic (Tysnes et Storstein, 2017).

La plupart des études donnent une prévalence de 100 à 200 pour 100000 personnes, avec des estimations d'incidence annuelles allant de moins de 10 à plus de 20 pour 100000 dans la population totale (Tysnes et Storstein, 2017). Cependant, ces chiffres augmentent de façon abrupte avec l'âge, avec un taux d'incidence médian de 160 pour 100000 dans la population âgée de 65 ans ou plus et un sommet dans la plupart des études entre 70 et 79 ans (Ascherio et Schwarzschild, 2016; Hirsch et al., 2016).

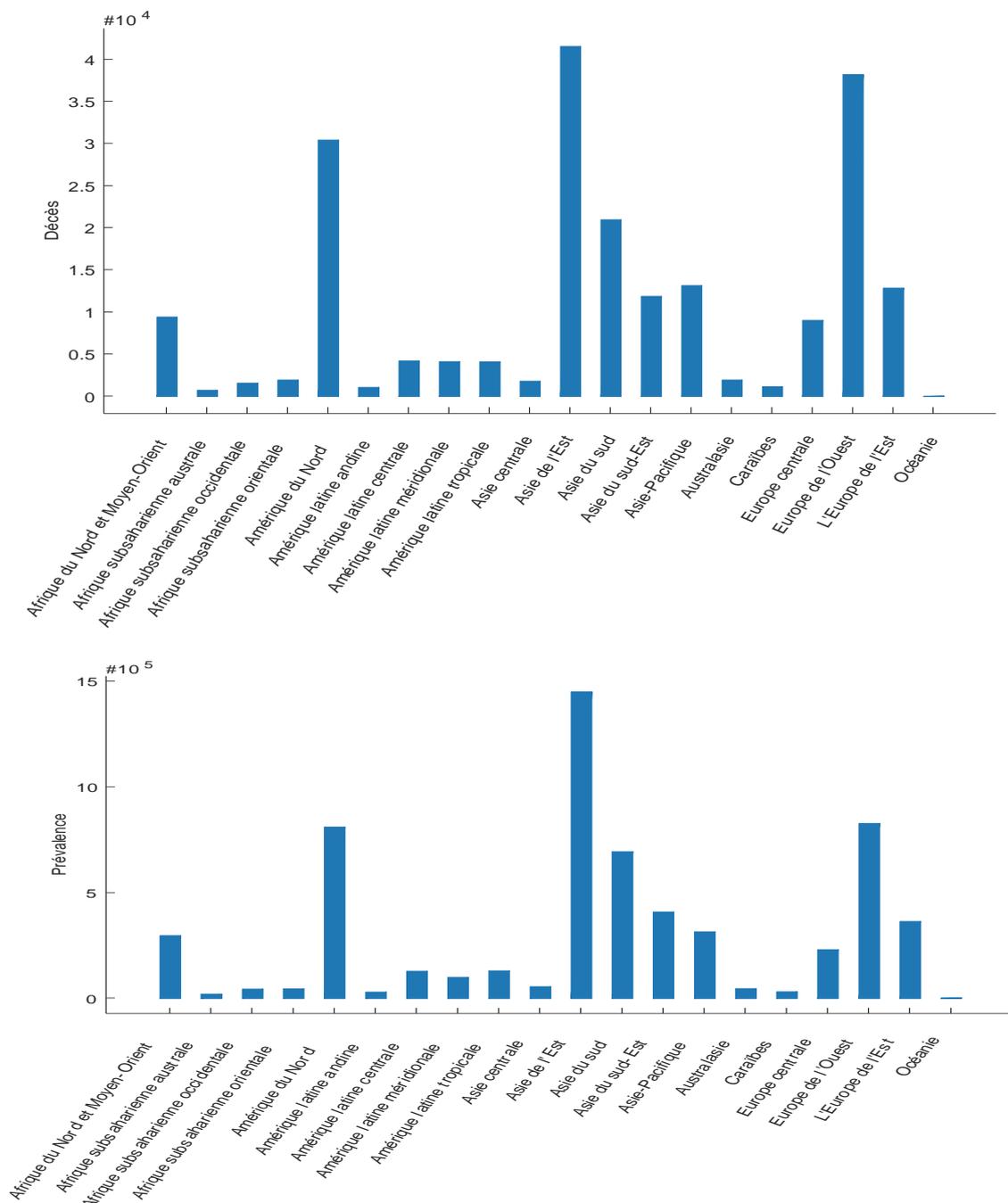


Figure 1: Représente les taux de décès par continent modifié d'après (Naghavi et al., 2017).

Cette étude montre la fluctuation des taux de prévalence et d'incidence qui résulte de plusieurs facteurs déjà mentionnés. La comparabilité des études existantes est limitée. La prévalence de la MP ajustée selon l'âge qui reflète à la fois l'incidence et la mortalité, semble être plus faible en Afrique qu'en Europe, en Asie et en Amérique (**Figure 1**) (**Naghavi et al., 2017**).

En Algérie, entre les années 1990 et 2016 le nombre des morts de la MP était 943 personnes (entre 714 et 1243), et son évolution (en pourcentage de taux standardisés par l'âge) était augmenté presque 42,4%, sa prévalence était rapide 24250 à peu près 38% (**Naghavi et al., 2017**).

I.3. Physiopathologie

I.3.1. Description anatomo-physiologique des ganglions de la base

I.3.1.1. Description anatomique des ganglions de la base

De nombreuses structures cérébrales jouent un rôle primordial dans l'élaboration des mouvements. Les noyaux gris centraux (ganglion de la base) y ont un rôle de contrôle central. Ils correspondent à plusieurs noyaux interconnectés entre eux, cachés dans la cavité des hémisphères cérébraux (**Lacour, 2016**). Autrement dit, c'est la substance grise télencéphalique profonde (**Minor et Dillenseger, 2019**). Ces noyaux relient le cortex cérébral aux systèmes neuronaux qui transforment l'activité du cortex en un comportement contrôlé. Ils comprennent : le striatum (formé du noyau caudé et d'une partie du putamen), du pallidum comportant le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe), le noyau sous thalamique (NST) et la substance noire ou locus niger (divisée en pars compacta (SNc) et pars reticulata (SNr)) (**Figure 2**) (**Lacour, 2016**).

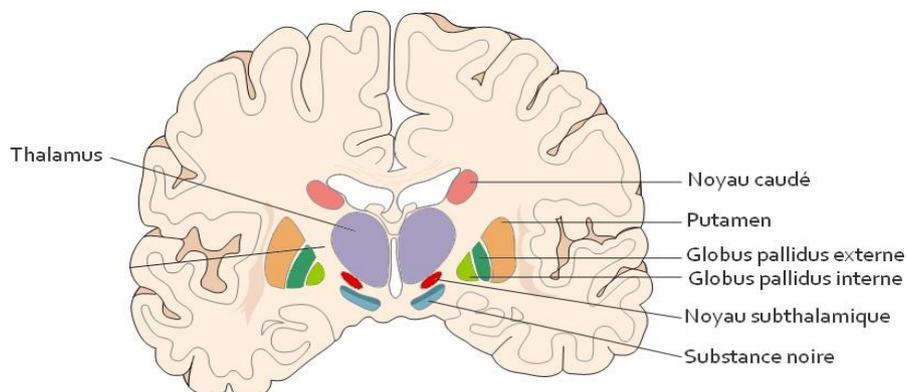


Figure 2 : Principaux composants des ganglions de la base observés sur une coupe transversale du cerveau humain (**Lacour, 2016**).

I.3.1.2. Description fonctionnelle des ganglions de la base

L'organisation fonctionnelle des ganglions de la base a été explorée à partir de l'électrophysiologie et des données morphologiques.

Il existe deux voies distinctes qui traitent les signaux à travers les noyaux gris centraux : la voie directe et la voie indirecte (**Figure 3**).

- ✓ La voie directe fait intervenir les neurones synthétisant la substance P qui se projettent sur les deux noyaux de sortie (le GPi et la SNr).
- ✓ La voie indirecte, quant à elle, est constituée des neurones à enképhaline et dynorphine qui se jettent sur le GPe, lequel cible le STN puis le GPi et la SNr (**DeLong et Wichmann, 2010**).

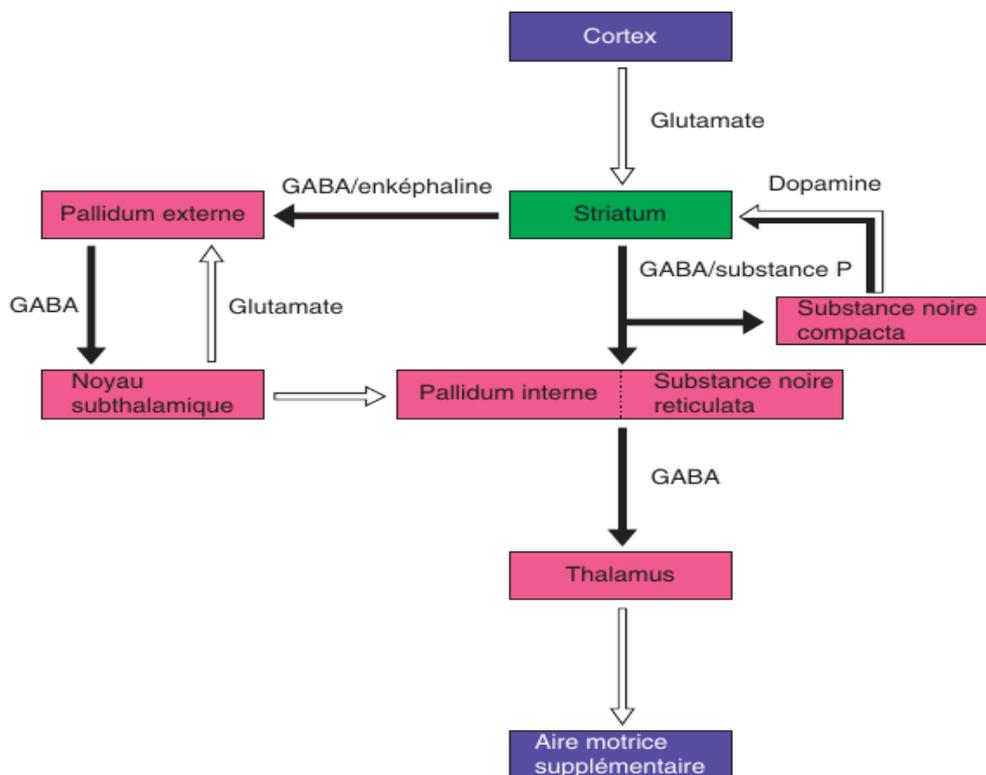


Figure 3 : Organisation fonctionnelle des ganglions de la base selon le système à double circuit (**Lacour, 2016**). **En blanc** : projections excitatrices ; **en noir** : projections inhibitrices.

En outre, l'utilisation d'un nouveau modèle d'organisation des noyaux gris centraux : le modèle à cinq circuits. Cela implique d'autres voies dont une "hyperdirecte", rapide et excitante du cortex moteur au STN. Le noyau émet des projections au GPe, qui à son tour cible le complexe SNr/GPi (**DeLong et Wichmann, 2010**). Le rôle des noyaux gris centraux dans les activités cognitives, l'humeur et les comportements non moteurs détermine trois

autres circuits : le circuit préfrontal dorsolatéral, le circuit orbitofrontal latéral et le circuit cingulaire antérieur (**Figure 4**).

Il faut également prêter attention à l'activité modulatrice de la dopamine sécrétée par la SNc dans le striatum. Selon le modèle à double circuit, la voie directe implique les récepteurs dopaminergiques D1, tandis que la voie indirecte implique les récepteurs dopaminergiques D2.

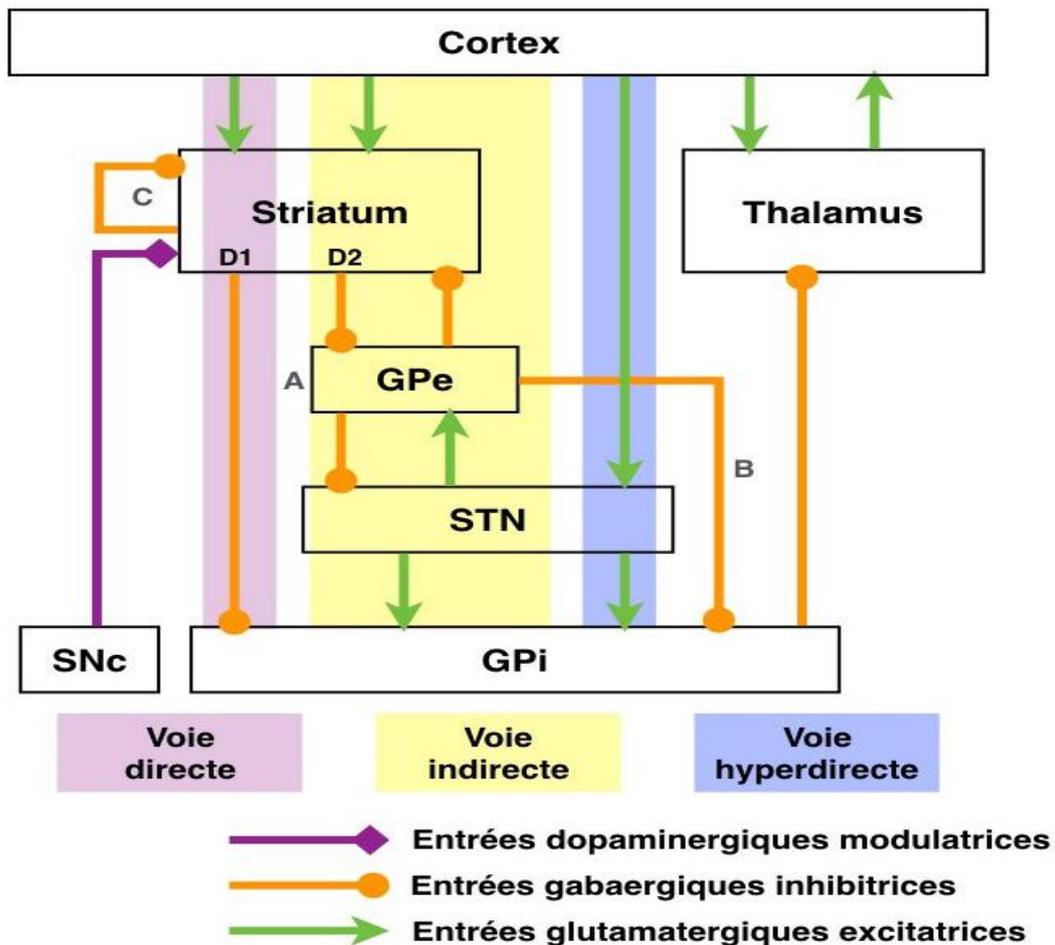


Figure 4 : Schéma de la connectivité des ganglions de la base avec les trois voies principales (Bar-Gad et al., 2003; Schroll et Hamker, 2013). Mauve : voie directe, jaune : voie indirecte, bleu : voie hyperdirecte. Les types de flèches précisent le neurotransmetteur principalement présent dans les connexions entre les structures d'intérêt. (A) Trajet indirect « long » (cortex → striatum → GPe → STN → GPi), (B) Trajet indirect « court » (cortex → striatum → GPe → GPi), (C) Projection inhibitrice du striatum vers lui-même symbolisant les inhibitions latérales présentes dans cette région.

I.3.2. Voies dopaminergiques dans le système nerveux central

I.3.2.1. Projections et récepteurs

Le système dopaminergique central du cerveau joue un rôle majeur dans la locomotion, la motivation et les processus cognitifs. Le dysfonctionnement ou la mort des neurones à DA provoque des pathologies comme la MP.

Des études ont pu mettre en évidence trois grandes voies de projection de la dopamine : la voie nigro-striée, la voie mésocorticolimbique et la voie tubéro-infundibulaire (**Rangel-Barajas et al., 2015**).

- ✓ **La voie nigro-striée** : est formée par des neurones dopaminergiques de la pars compacta inclus dans la substance noire se projetant dans le striatum et les ganglions de la base. Elle appartient au système extrapyramidal. Elle regroupe approximativement 80 % des neurones dopaminergiques présents au niveau central. Cette voie intervient dans le contrôle des fonctions motrices.
- ✓ **La voie mésocorticolimbique** : l'aire tegmentale ventrale (ATV) se projette sur le striatum ventral ou le noyau accumbens (Acb), l'amygdale, les bulbes olfactifs, l'hippocampe, le gyrus cingulaire et le cortex préfrontal médian et orbital. Cette voie est impliquée dans le système de la récompense.
- ✓ **La voie tubéro-infundibulaire** : est constituée par des fibres nerveuses provenant de l'hypothalamus et se projetant sur l'éminence médiane et la pars intermédia de l'hypophyse. La dopamine est dans ce cas une neuro-hormone puisque sa sécrétion dans la veine porte antéhypophysaire entraîne l'inhibition de la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure. Lorsqu'il s'agit des troubles associés à une trop grande quantité de prolactine(hyperprolactinémie), les agonistes dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, quinagolide), agit en bloquant la libération de la prolactine par l'hypophyse (située dans le cerveau).

Les effets physiologiques de la dopamine sont médiés par les récepteurs de la dopamine. Actuellement, cinq différents sous-types de récepteurs dopaminergiques ont été identifiés (D1, D2, D3, D4, D5). Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires et sont couplés à une protéine G. Il existe deux classes de récepteurs à la DA qui se distinguent par leur couplage à différentes protéines G et par les voies de signalisation qu'engendre leur activation.

- ✓ La classe de type D1 (englobant les sous-types D1 et D5) se caractérise par un couplage aux protéines $G\alpha_s$ qui permet l'activation de l'adénylate cyclase.
- ✓ La classe de type D2 (englobant les sous-types D2, D3 et D4) se caractérise plutôt par un couplage aux protéines $G\alpha_{i/o}$ associées à l'inhibition de l'adénylate cyclase.

La régulation de l'activité de l'adénylate cyclase (AC) par les récepteurs à la DA module directement les niveaux d'AMPc qui à leur tour influencent l'activité de la protéine kinase A. Point important : l'activation du Récepteur D2 n'est pas simplement liée à une inhibition de l'AC mais aussi à l'activation de la phospholipase C et donc à une augmentation des taux intracellulaires de calcium (Ca^{2+}) dans certaines cellules (**Thibault et al., 2010**).

I.3.2.2. Vers une plasticité des voies dopaminergiques

A en juger par le modèle de signalisation classique lié à l'activation des récepteurs dopaminergiques, les travaux menés ces dernières années ont repris le focus de la cascade d'activation des récepteurs DA en identifiant de nouvelles voies de signalisation. Il a été spécifiquement montré que les récepteurs D2 peuvent inhiber l'activité de la protéine kinase B (Akt kinase) (**Figure 5, Partie 1**), grâce à leur interaction avec la protéine β -arrestine 2 conduisant au recrutement de la phosphatase PP2A et de la kinase Akt dans le complexe membranaire. La dérégulation de cette voie est extrêmement importante car elle conduit à une réponse réduite à l'amphétamine et à l'apomorphine, cette dernière étant un agoniste de la dopamine potentiellement bénéfique dans la MP (**Thibault et al., 2010**).

➤ Dimérisation des récepteurs D1 et D2

Une autre voie de signalisation a été découverte. Celle-ci met en œuvre la formation de dimères entre un récepteur D1 et un récepteur D2. Ce dimère observé dans les striatums murins est couplé à une protéine Gq et entraîne, lorsqu'il est activé, une mobilisation du calcium intracellulaire, induisant ainsi une activation de la protéine kinase dépendante du complexe calmoduline- Ca^{2+} (CaMKII) dans le striatum ventral (**Figure 5, partie 1**) (**Thibault et al., 2010**).

➤ Désensibilisation hétérologue des récepteurs dopaminergiques

Comme tout récepteur couplé aux protéines G, l'activation des récepteurs de la dopamine entraîne une désensibilisation des récepteurs par phosphorylation. Concernant le récepteur D2, cette phosphorylation se produit de manière hétérologue par la protéine kinase C (PKC). Par conséquent, la fonction du récepteur D2 peut être réduite simplement en régulant les taux

de PKC intracellulaire. La neurotensine peut activer son récepteur (NTS1) et induire une désensibilisation des récepteurs D2 hétérologues par son effet sur les taux de PKC intracellulaires (**Figure 5, partie 2**) (**Thibault et al., 2010**).

➤ **Dopamine et plasticité structurale**

La plasticité structurale est définie par le fait que les récepteurs D2 se situent aussi bien au niveau post-synaptique que sur les neurones dopaminergiques eux-mêmes (autorécepteurs). La stimulation de ces récepteurs présynaptiques peut réguler la sécrétion de dopamine. Lors d'administrations répétées d'agonistes ou d'antagonistes D2, des modifications structurelles peuvent également se produire et conduire à une diminution ou à une augmentation de l'arborisation axonale des neurones dopaminergiques des voies nigro striées, respectivement. Ce phénomène impliquera la voie de signalisation de la kinase mTOR p70-S6. Il est à noter que ces modifications structurelles peuvent également se produire au niveau postsynaptique. En effet, dans la MP, la diminution de l'innervation du striatum par les neurones dopaminergiques conduit à une baisse du nombre d'épines dendritiques sur les neurones striataux (**Thibault et al., 2010**).

➤ **Dopamine et plasticité fonctionnelle**

Pour sa part, la plasticité fonctionnelle de la dopamine a été observée au niveau des voies mésocorticolimbiques. Dans ce domaine, l'usage de drogues comme la cocaïne permet d'observer le rehaussement du système glutamatergique, qui a un effet afférent sur les neurones dopaminergiques (**Figure 5, Partie 3**). L'effet du glutamate sur les récepteurs NMDA mobilise les ions calcium intracellulaires et active la PKC (protéine kinase C), ce qui augmente le rapport des courants AMPA/NMDA et conduit à une plus grande force synaptique (**Thibault et al., 2010**).

➤ **Neurones dopaminergiques et co-libération de dopamine et de glutamate**

Les neurones dopaminergiques peuvent produire et sécréter simultanément de la dopamine et du glutamate (**Figure 5, partie 4**) et d'autres neurotransmetteurs, tels que la neurotensine ou la cholécystokinine. Ce phénomène est particulièrement important dans la MP, car le glutamate colibéré avec la dopamine, peut jouer un rôle dans le développement de la maladie (**Thibault et al., 2010**).

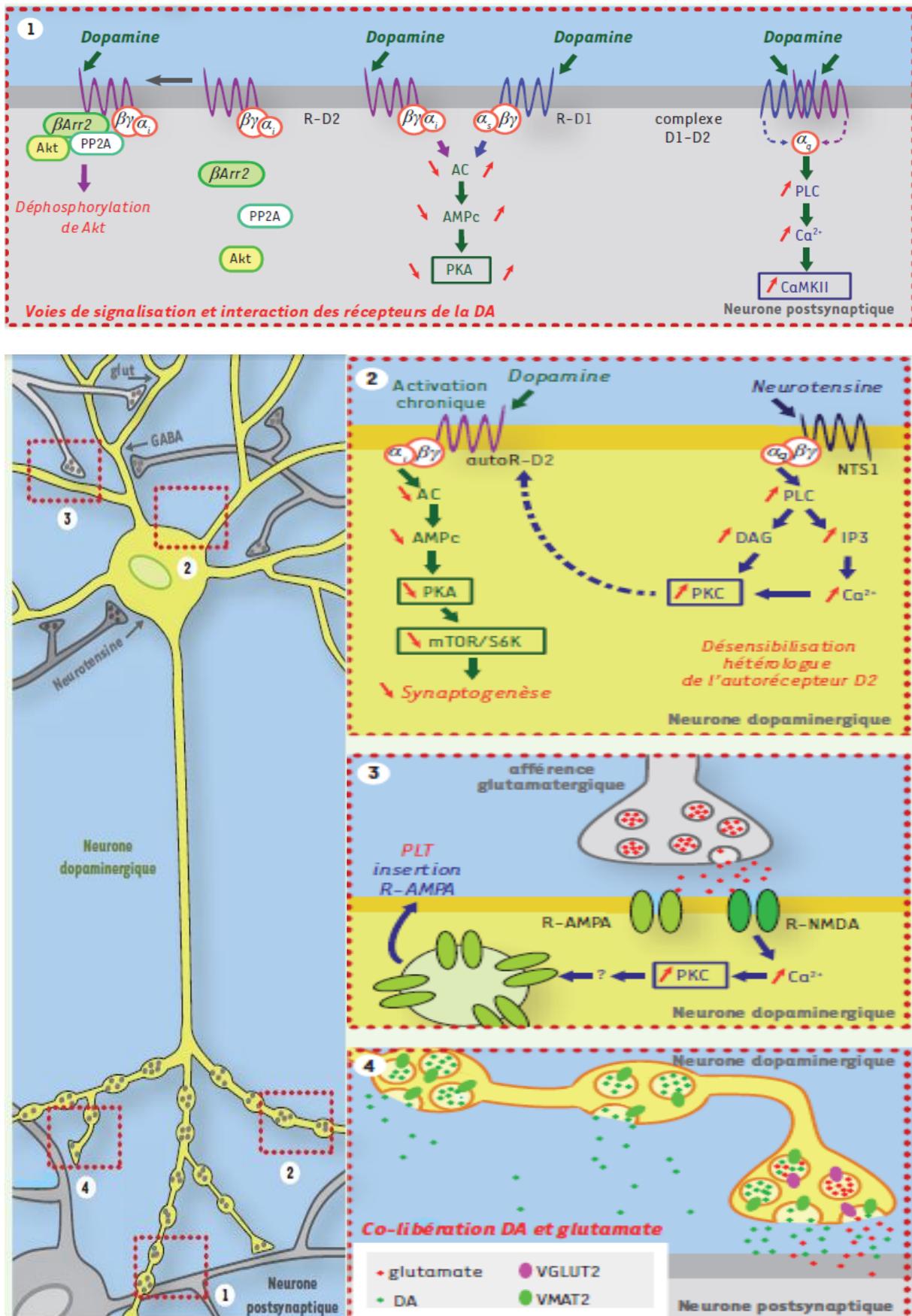


Figure 5 : Neurone dopaminergique du mésencéphale avec ses afférences et ses projections (Thibault et al., 2010). **Partie 1, au centre** : récepteurs dopaminergiques D1 et D2 (R-D1 et

R-D2) avec leurs voies de signalisation classiques qui modulent l'activité de la protéine kinase A (PKA). **Partie 1, à gauche** : voie de signalisation nouvelle du R-D2 par laquelle le recrutement de la protéine bêta-arrestine2 (β Arr2) à la membrane permet l'interaction entre la phosphatase PP2A et la kinase Akt. **Partie 1, à droite** : voie de signalisation par la protéine G α q spécifique de la coactivation du R-D1 et du R-D2 formant un hétéromère. Cette cascade intracellulaire mène à l'augmentation de la concentration locale de calcium et à l'activation de la kinase CaMKII. **Partie 2, à gauche** : cascade d'activation de l'autorécepteur D2 (autoR-D2) stimulé de façon chronique au niveau somato-dendritique de même que sur les terminaisons axonales. L'activation de la protéine G α i entraîne une diminution de la synthèse d'AMPc par l'adénylate cyclase (AC), ce qui diminue l'activité de la PKA et inhibe la voie mTOR/S6K. Cette cascade de signalisation provoque une réduction de la synaptogénèse. **Partie 2, à droite** : cascade d'activation du récepteur NTS1 de la neurotensine stimulé de façon aiguë au niveau somato-dendritique de même que sur les terminaisons axonales. L'activation de la protéine G α q entraîne l'augmentation de l'activité de la phospholipase C, ce qui engendre l'accumulation de diacyl-glycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3). L'IP3 provoque la libération de calcium à partir des stocks intracellulaires ce qui contribue, avec le DAG, à l'activation de la PKC. La PKC est ensuite responsable de la désensibilisation hétérologue de l'autoR-D2, potentiellement par une phosphorylation directe du récepteur. **Partie 3** : illustration du mécanisme de plasticité à long terme (PLT) des afférences glutamatergiques sur les neurones dopaminergiques. L'activation des récepteurs glutamatergiques NMDA (R-NMDA) par le glutamate entraîne une entrée de calcium dans la dendrite du neurone dopaminergique. L'élévation de la concentration locale de calcium permet une augmentation de l'activité de la PKC qui sera ensuite responsable de l'augmentation du rapport des courants AMPA/NMDA, ce qui s'explique généralement par l'insertion de nouveaux récepteurs AMPA (R-AMPA) à la membrane postsynaptique et se traduit par une plus grande force synaptique. **Partie 4** : illustration de la Co-libération de glutamate et de DA par les neurones dopaminergiques. Les terminaisons axonales dopaminergiques contiennent à la fois le transporteur vésiculaire de la dopamine VMAT2 et le transporteur vésiculaire du glutamate VGLUT2 (**Thibault et al., 2010**).

I.3.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

I.3.3.1. Aspects anatomiques

La MP provoque une atteinte localisée au niveau de la substance noire (locus niger) pars compacta, dans le mésencéphale, une perte de neurones dopaminergiques et une dépigmentation.

Macroscopiquement, elle se caractérise par une dépigmentation progressive importante de la substance noire (**Figure 6**). En effet, les neurones producteurs de dopamine dans cette zone contiennent un pigment neuromélanine, qui est à l'origine de leur couleur sombre. Par conséquent, après la perte de ces cellules, une dépigmentation se produit (**Sego et Isibath, 2016**).

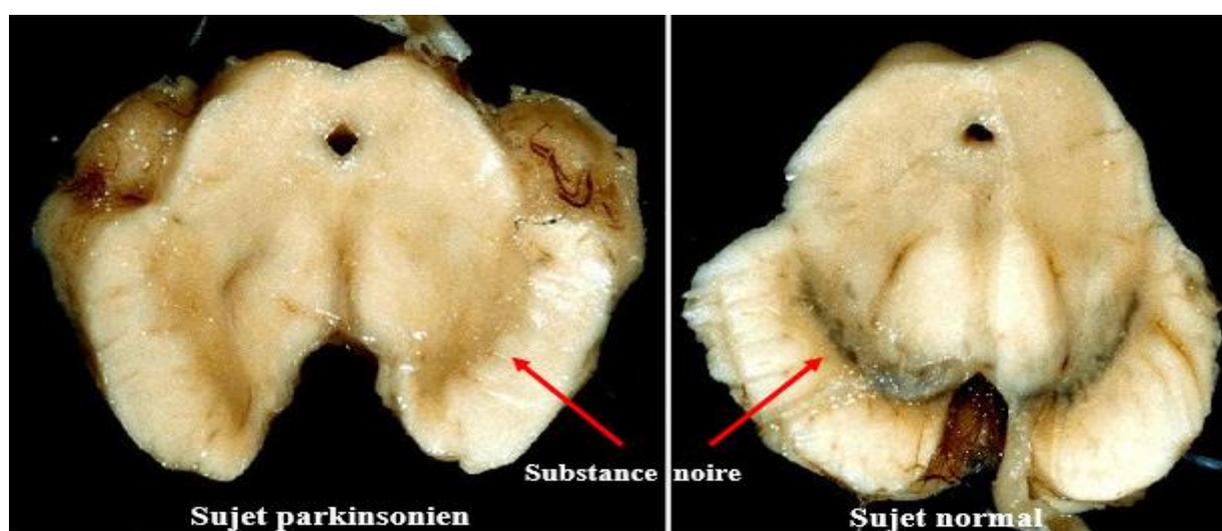


Figure 6 : Sections du cerveau moyen sain (à droite) et pathologique (à gauche). On voit clairement la substance noire de par sa couleur, quasi-inexistante dans le cas de la maladie de Parkinson (**Timmusk, 2015**).

La dopamine est un neurotransmetteur dans le cerveau, qui joue un rôle important dans le fonctionnement de diverses activités cérébrales, dont l'une consiste à transmettre des impulsions électriques aux muscles par l'intermédiaire des nerfs du cerveau. Ces impulsions contrôlent le mouvement et la destruction des neurones dopaminergiques, réduit la capacité d'initier ou de coordonner le mouvement (**DeMaagd et Philip, 2015**).

Microscopiquement, le nombre de neurones dopaminergiques est fortement réduit et les neurones apoptotiques libèrent une petite quantité de dépôts extracellulaires de neuromélanine. Les neurones restants sont atrophiques et contiennent des agrégats circulaires

appelés corps de Lewy (CL), qui sont principalement composés de : α -synucléine (α -syn), dans une conformation anormale (démarrée par un mécanisme de type prion) et des formes insolubles, ainsi que des neurofilaments, Parkin et ubiquitine. L'accumulation de CL dans les neurones provoque leur destruction progressive, puis se propage à d'autres zones du cerveau, conduisant au syndrome de démence, qui se caractérise par la perte de plusieurs fonctions cognitives, appelée démence à corps de Lewy (DCL) ou maladie à corps de Lewy (**Figure 7**) (Sego et Isibath, 2016).

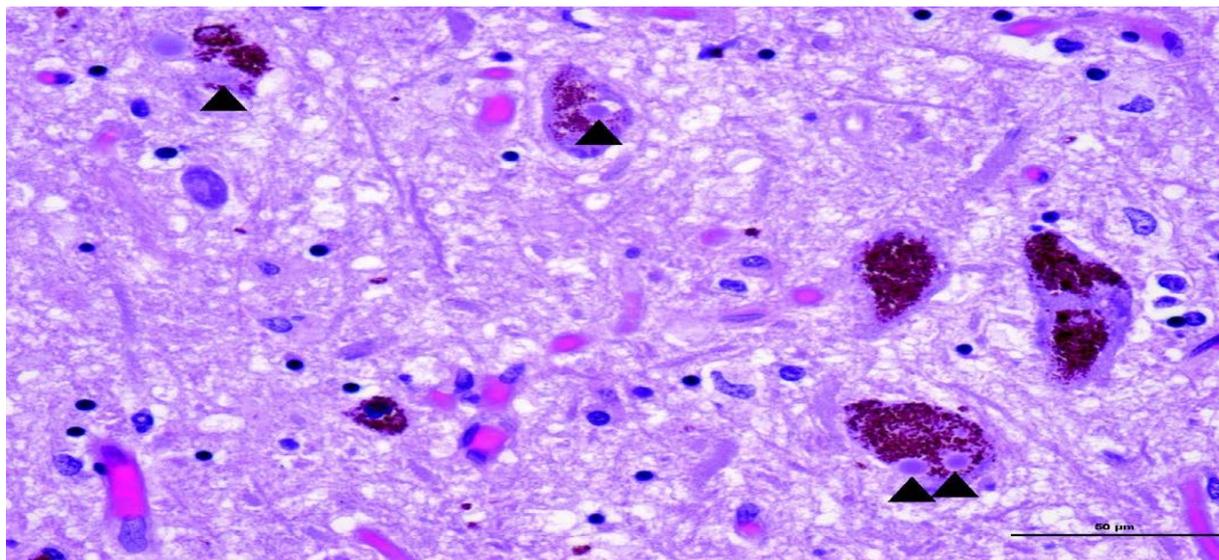


Figure 7 : Plusieurs corps de Lewy (flèches noires) sont observés dans des neurones dopaminergiques de la substance noire compacte chez ce patient atteint d'une MP (Source : Collège-des-Enseignants-de-Neurologie (CEN), 2019).

I.3.3.2. Altération des voies dopaminergiques

La perte de dopamine a de graves conséquences sur l'équilibre des voies des noyaux gris centraux. Selon les modèles classiques anatomiques et fonctionnels des noyaux gris centraux, la perte de dopamine provoque un déséquilibre des réseaux moteurs qui stimulent et/ou inhibent l'initiation des mouvements. Surtout dans la voie indirecte, on observe une activation excessive de la STN, qui est à l'origine de la stimulation du complexe SNr/GPi, délétère pour l'activité des aires cortico-thalamiques résultant en une inhibition du mouvement (**Lanciego et al., 2012**). Parallèlement à cette perte dopaminergique, une augmentation de l'activité des projections cholinergiques sur le striatum et un grand nombre de récepteurs nicotiques de l'acétylcholine sur les neurones striataux peuvent être observés. La transition de l'équilibre de la dopamine-acétylcholine au profit de l'acétylcholine est à l'origine des perturbations motrices et cognitives de la MP (**Isaias et al., 2014**).

De plus, des études d'autopsie des neurotransmetteurs dans le cerveau de patients atteints de la MP avancée (démence) ont montré une diminution de la transmission dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique dans le néocortex, le système limbique et les noyaux gris centraux. Les niveaux de ces transporteurs de monoamine sont également réduits (**Buddhala et al., 2015**). La perte de neurones dopaminergiques a également des effets néfastes sur les neurones postsynaptiques striataux de type gabaergique. L'implication des neurones gabaergiques dans la MP est généralement liée à la rigidité et au tremblement au repos observés dans la MP.

I.4.Étiologie

Comme pour d'autres maladies neuro-dégénératives, bien que de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux aient été découverts ou suspectés, l'étiologie de la MP est encore mal comprise (**Bellou et al., 2016 ; Elbaz et al., 2016**).

L'âge serait le principal facteur de risque. À un moindre degré, des études épidémiologiques ont mis en évidence un risque plus élevé chez des sujets exposés aux pesticides (**Pezzoli et Cereda, 2013 ; Moisan et al., 2015**). Selon une enquête cas-témoins réalisée dans trois CHU de l'ouest Algérien, l'exposition professionnelle aux pesticides notamment chez les agriculteurs, augmente le risque de développer la MP (**Beghdadli et al., 2016**).

Des facteurs génétiques sont évoqués mais seulement 15% des patients parkinsoniens auraient des antécédents familiaux. Néanmoins, environ 5% des formes génétiques liées à des mutations de gènes spécifiques existent. Des recherches récentes mettent en cause une protéine neurotoxique, l' α -syn qui serait responsable de la mort par apoptose des neurones dopaminergiques par une modification de sa structure tridimensionnelle.

Il existe aussi des facteurs environnementaux qui semblent être protecteurs. C'est le cas du tabac ou encore du café, peut être en raison de leur effet stimulant sur les neurones à dopamine (**Lee et al., 2018;Chuang et al., 2016**).

I.5. Diagnostic clinique

Aujourd'hui, le clinicien aborde le diagnostic de cette maladie, du moins de prime abord, dans un même état d'esprit. En effet, le diagnostic de la MP est avant tout clinique ; il repose sur une anamnèse et un examen clinique ciblés sur les troubles moteurs que présentent ces patients. Il examine tout d'abord la présence de symptôme cardinaux de la maladie : le

tremblement de repos, la rigidité, la bradykinésie, ainsi que l'instabilité posturale. Par la suite, il recherche d'autres signes, parfois absents, mais qui, s'ils sont présents, peuvent orienter ce dernier dans son diagnostic. Parmi ces signes, mentionnons la baisse des expressions faciales et du clignement des yeux, l'aspect figé du visage, la micrographie, la difficulté à articuler (dysarthrie) avec souvent une voix assourdie, des blocages interrompant la fluidité du discours, etc... le tableau ci-dessous récapitule ce dépistage (Ew et Ek, 2017).

Tableau 1 : Les symptômes de la MP (Bastide et Bézard, 2015).

Symptômes moteurs	Symptômes non moteurs
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Le tremblement de repos ✓ La rigidité ✓ L'akinésie et la bradykinésie ✓ L'instabilité posturale. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Apathie ou perte de motivation, dépression, anxiété ✓ Douleurs pseudo-rhumatismales (épaule – rachis) ou variées (paresthésies, radiculalgies) ✓ Hyposmie ✓ Troubles du sommeil paradoxal (rêves animés avec agitation verbale et/ou motrice) ✓ Constipation ✓ Amaigrissement et asthénie ; etc.

Chapitre II

Traitements conventionnels de la maladie de Parkinson

— *Dans la vie, rien n'est à craindre, tout est à comprendre*— Marie Curie

II.1. Traitement

Dans la pratique actuelle, les différentes méthodes de traitement disponibles pour les patients atteints de la MP sont axées sur le traitement symptomatique des anomalies cérébrales. Le traitement recommandé est un médicament et dans certains cas une intervention chirurgicale peut être effectuée dans le cadre d'une stimulation cérébrale profonde. Ces thérapies, s'efforcent de freiner les symptômes moteurs, afin de réduire la durée de vie handicapée des patients parkinsoniens. Mais il n'existe actuellement aucun traitement capable d'inverser, d'arrêter ou même de ralentir la progression de la MP (**Figure 8**) (**Corvol, 2020**).

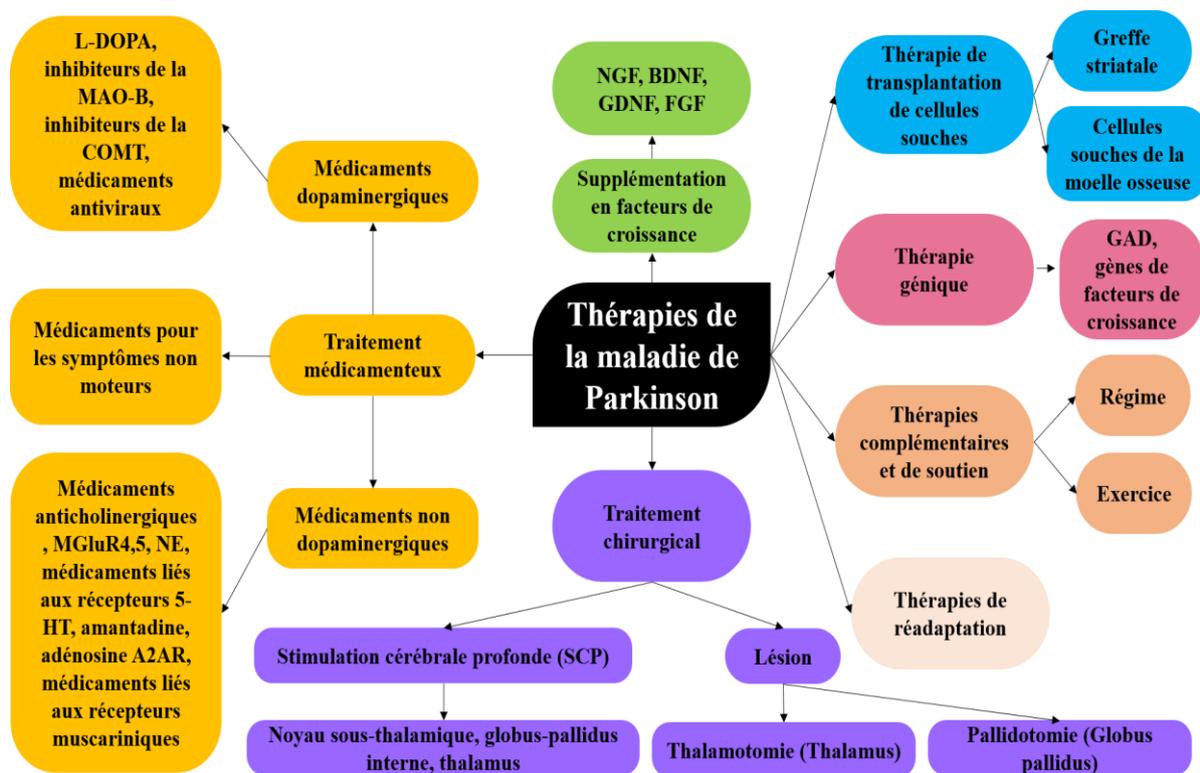


Figure 8 : Thérapies possibles pour la MP. Actuellement, les différentes thérapies disponibles pour le traitement de la MP comprennent les manipulations pharmacologiques, les traitements chirurgicaux, les thérapies par cellules souches et géniques, les thérapies de réadaptation et d'autres thérapies complémentaires et de soutien modifié d'après (**Maiti et al., 2017**).

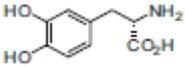
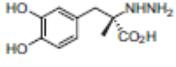
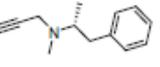
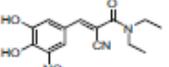
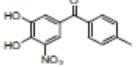
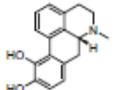
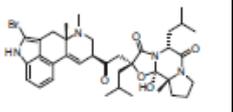
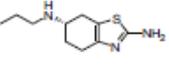
II.2. Les traitements médicamenteux

Le principe des traitements médicamenteux de la MP repose sur le maintien du système dopaminergique pour corriger les symptômes moteurs. La L-Dopa précurseur de la DA, reste la thérapie de référence pour les patients atteints de la MP auquel s'associent les agonistes dopaminergiques (AD) ou des inhibiteurs du métabolisme de la dopamine (inhibiteur de la C-

O - Méthyltransférase (ICOMT) et de la monoamine oxydase B (IMAOB)) pour le rétablissement artificiel des niveaux de DA et les anticholinergiques qui bloquent l'action d'un autre messenger chimique du cerveau (l'acétylcholine, dont l'action s'oppose à celle de la dopamine) (**Figure 9**) (**Tableau 2 et 3**) (**Corvol, 2020**).

Un traitement optimal est nécessaire pour retarder puis traiter les complications motrices. Lorsque l'équilibre du traitement ne peut être atteint, un traitement de seconde ligne peut être nécessaire pour rétablir une stimulation dopaminergique continue par stimulation intracérébrale ou administration continue de médicaments dopaminergiques grâce à l'utilisation d'équipements médicaux (**Corvol, 2020**).

Tableau 2 : Médicaments dopaminergiques approuvés (**Mao et al., 2020**).

Médicaments	Mécanisme d'action	Structure chimique	Indication
Lévodopa (L-DOPA)	Précurseur de dopamine		✓ Traiter les symptômes de la MP (raideur musculaire, tremblements, spasmes et mauvais contrôle musculaire).
Carbidopa	Inhibiteur de la dopamine décarboxylase		✓ Thérapie combinatoire avec la lévodopa.
Selegiline	IMAO-B		✓ Thérapie combinatoire avec la lévodopa. ✓ Les premiers stades de la MP.
Entacapone	ICOMT		✓ Thérapie combinatoire avec la lévodopa/carbidopa.
Tolcapone			✓ Thérapie combinatoire avec la lévodopa/carbidopa.
Apomorphine	Agoniste de la dopamine		✓ Traiter les épisodes « d'épuisement » chez les personnes atteintes de MP avancée.
Bromocriptine			✓ Traiter les symptômes moteurs de la MP. ✓ Traiter le syndrome des jambes sans repos (SJSR).
Pramipexole			

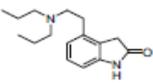
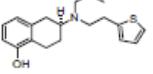
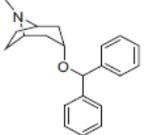
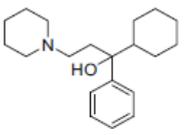
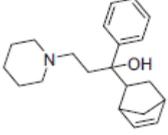
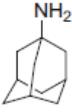
Ropinirole			
Rotigotine			

Tableau 3 : Médicaments non dopaminergiques approuvés (Mao et al., 2020).

Antagonistes des récepteurs muscariniques		
Médicament	Structure chimique	Indications
Benztropine		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisé comme adjuvant dans le traitement de la MP (par exemple, lévodopa) ✓ Utile dans le contrôle des troubles extrapyramidaux (à l'exception de la dyskinésie tardive) dus aux médicaments neuroleptiques (par exemple, les phénothiazines).
Trihexyphenidyl		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisé comme adjuvant dans le traitement de la MP ✓ Traiter et prévenir les symptômes de type Parkinson causés par l'utilisation de certains médicaments antipsychotiques.
Biperdien		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Utilisé seul ou avec d'autres médicaments (par exemple, la lévodopa) pour traiter la MP. ✓ Utilisé pour contrôler les réactions musculaires sévères et d'autres effets secondaires de certains médicaments (par exemple, la chlorpromazine)
Antagonistes des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate)		
Amantadine		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Traitez la MP et les symptômes « de type Parkinson » tels que la raideur ou les tremblements et les mouvements musculaires répétitifs incontrôlés qui peuvent être causés par l'utilisation de certains médicaments.

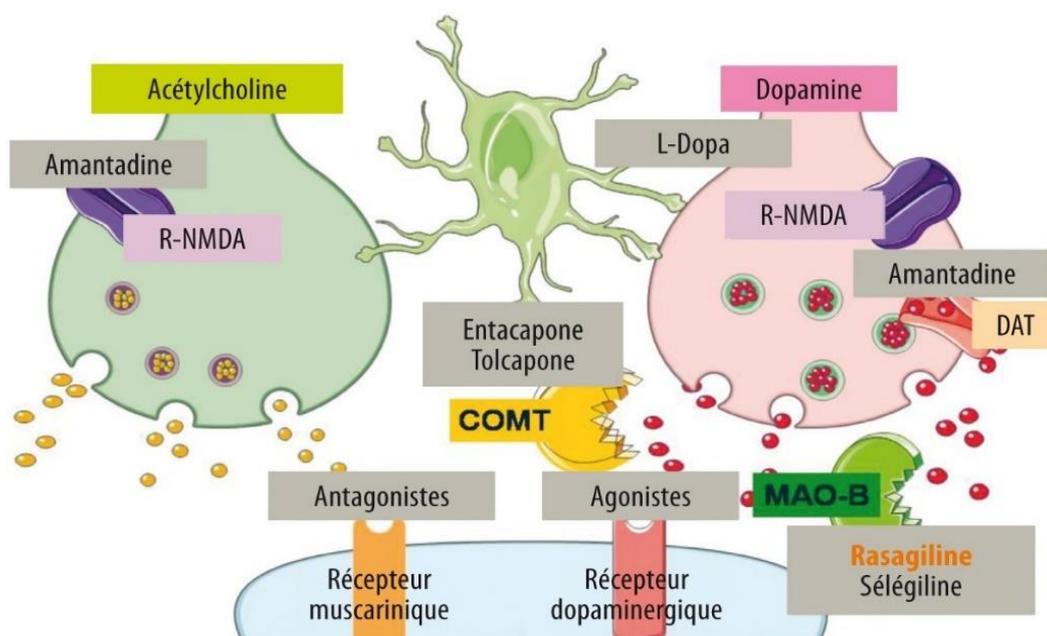


Figure 9 : Les principaux mécanismes d'action des traitements symptomatiques de la maladie de Parkinson. **DAT** : transporteur de la dopamine, **COMT** : cathécol-o-méthyl-transférase, **MAO-B**: monoamine oxydase B, **R-NMDA** : récepteur canal N-méthyl-D-aspartate (**Bordet, 2011**).

II.2.1. Lévodopa (L-Dopa) (Modo- par®, Sinemet®, Stalevo®)

La lévodopa est le précurseur de la dopamine. Le plus souvent, les cliniciens utilisent la lévodopa comme agent de remplacement de la dopamine pour le traitement de la MP. Elle est utilisée le plus efficacement pour contrôler les symptômes bradykinétiques qui sont apparents dans la MP, et c'est le médicament le plus efficace pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de la MP idiopathique. La lévodopa est généralement prescrite à un patient atteint de la MP avec d'autres médicaments antiparkinsoniens. Le médicament est également utile pour le parkinsonisme post-encéphalitique et le parkinsonisme symptomatique dû à une intoxication au monoxyde de carbone (**Corvol et Mariani, 2018; Ebada et al., 2019; Romagnolo et al., 2019**).

La lévodopa peut ralentir la progression de la MP et/ou avoir des effets bénéfiques accrus même après l'arrêt de l'administration du médicament. Une utilisation non indiquée de la lévodopa est le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques des membres dans le sommeil (PLMS). La lévodopa a été suggérée comme une option thérapeutique raisonnable pour les patients atteints du syndrome des jambes sans repos intermittent qui ne nécessitent pas un traitement quotidien régulier (**Aurora et al., 2012**).

A. Mécanisme d'action

La dégénérescence de la substantia nigra se produit chez les patients atteints de la MP. Cette affection entraîne une perturbation de la voie nigrostriatale et donc une diminution des taux de dopamine dans le striatum. Contrairement à la dopamine, la lévodopa peut traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). La lévodopa se transforme en dopamine dans le SNC et la périphérie (**Reich et Savitt, 2019**). Pour augmenter la biodisponibilité de la lévodopa et diminuer ses effets secondaires, elle est souvent administrée en association avec des inhibiteurs de la décarboxylase périphérique (tels que la carbidopa et le bensérazide). Les inhibiteurs de la décarboxylase de la dopamine empêchent la conversion de la lévodopa en dopamine dans la périphérie, ce qui permet à une plus grande quantité de lévodopa de traverser la BHE. Une fois convertie en dopamine, elle active les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques et compense la diminution de la dopamine endogène (**Figure 10**) (**Ogunbenro et al., 2015**).

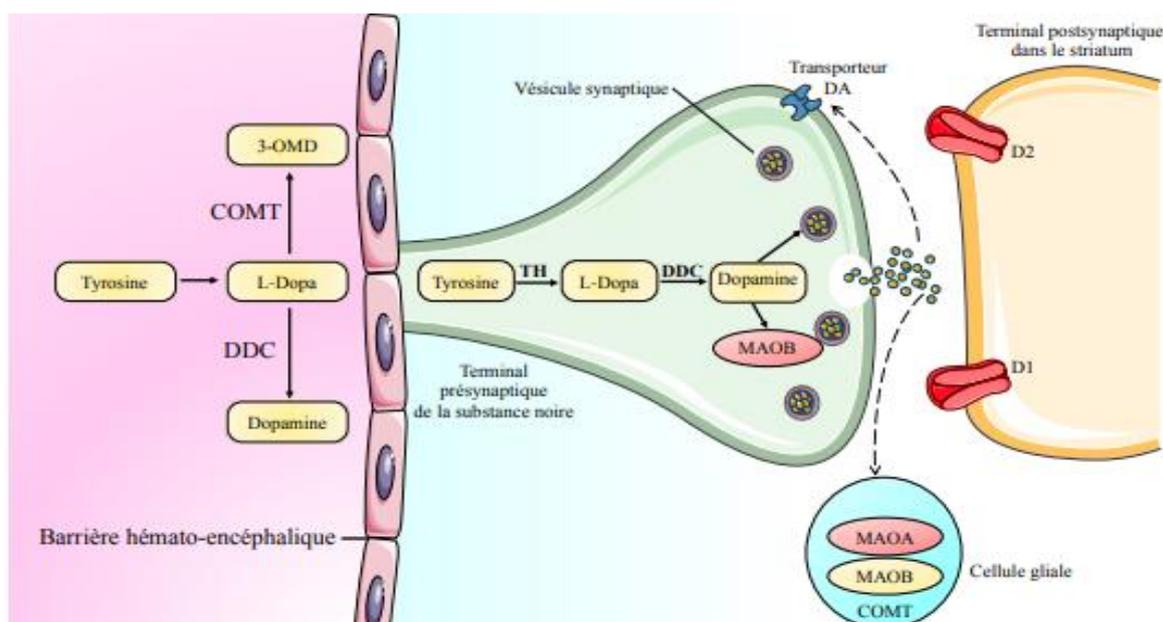


Figure 10 : Mécanisme d'action de la lévodopa pour traiter la MP (**Fisone et Bezard, 2011**).

B. Mode d'administration et Posologie

Orale : généralement disponible en association avec la carbidopa ou le bensérazide.

- ✓ Comprimés à libération immédiate (IR)
- ✓ Comprimés à désintégration
- ✓ Comprimés à libération contrôlée (CR)
- ✓ Gélules à libération prolongée (ER) (**Dhall et Kreitzman, 2016**).

La dose recommandée est de 300 à 1200 mg (plus élevée si elle est tolérée) par jour, divisée en 3 à 12 doses (**Rizek et al., 2016**). Le schéma d'augmentation recommandé consiste à augmenter de 100 mg tous les 3-4 jours. Les patients doivent prendre la forme orale de la lévodopa avec les repas afin de réduire les troubles gastro-intestinaux (GI).

Voie respiratoire : La formulation inhalée de la lévodopa a été approuvée par la Food and Drug Administration américaine en 2018 pour traiter la MP en tant que traitement d'appoint à la lévodopa/carbidopa. La lévodopa inhalée contourne l'absorption intestinale et le métabolisme hépatique de la lévodopa orale, et elle est disponible sous forme de poudre sèche (**LeWitt et al., 2019**).

Perfusion : une autre forme d'administration est une perfusion de 16 heures par une sonde naso-jéjunale. Des recherches ont montré que la perfusion de lévodopa est associée aux faibles taux plasmatiques observés lors de l'administration orale du médicament. Des études récentes sur cette perfusion ont montré une diminution des effets indésirables des complications motrices. Certaines études ont même montré que l'administration pulsatile de la lévodopa peut entraîner davantage de complications motrices que l'administration continue du médicament (**LeWitt et al., 2019**).

C. Propriétés pharmacocinétiques

La L-Dopa a une cinétique complexe. En effet de nombreux facteurs limitent sa résorption digestive (vitesse de vidange gastrique, décarboxylation au niveau de la paroi gastrique, phénomène de compétition lors du passage de la barrière intestinale). Sa biodisponibilité est mauvaise (50-75%). Sa demi-vie est courte (1,5 heure pour la L-dopa seule et 3 heures pour l'association L-dopa/Inhibiteur de la Dopa-décarboxylase) ce qui représente un des facteurs impliqués dans la physiopathologie des complications motrices. Le passage de la BHE s'effectue aussi par un transporteur commun et compétitif avec d'autres acides aminés. Ces facteurs expliquent l'imprévisibilité des effets d'une prise de L-Dopa (**Tambasco et al., 2018**).

D. Toxicité

Des études ont montré que la toxicité de la lévodopa peut endommager les cellules neuronales. La formation de radicaux libres une fois que le corps a oxydé la lévodopa peut induire l'apoptose. En outre, les taux de dopamine, de norépinéphrine et d'épinéphrine peuvent augmenter dans le sang lorsque la lévodopa subit une décarboxylation dans la périphérie.

L'augmentation des catécholamines active les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques et entraîne des effets toxiques (bronchodilatation, une augmentation de la pression artérielle...). Chez la femme enceinte, la lévodopa traverse le placenta et peut potentiellement être métabolisée par le fœtus. Malheureusement, les informations sont insuffisantes pour prendre une décision appropriée concernant l'utilisation de la lévodopa chez la femme enceinte. Le médicament étant excrété dans le lait maternel, la prudence est de mise lors de l'administration du médicament aux femmes qui allaitent. Des mesures de soutien sont nécessaires pour traiter la toxicité, comme le lavage gastrique, le maintien des voies respiratoires et l'administration de liquides (NaCl 0.9 %) par voie intraveineuse (IV) (**Bougea et al., 2019**).

II.2.2. Agonistes dopaminergiques (AD)

Les agonistes de la dopamine (AD) sont des médicaments puissants dans la gestion de la MP et ont montré des preuves d'être cliniquement utiles à la fois en monothérapie et en complément de la lévodopa chez les patients en phase précoce et intermédiaire/avancée (**Fox et al., 2011**).

L'AD a également démontré son efficacité à retarder l'introduction du traitement par lévodopa et le risque de complications motrices (**Stocchi, 2011**), devenant des médicaments préférables pour le traitement des patients plus jeunes. L'AD s'est également révélée efficace pour contrôler certains symptômes non moteurs comme la dépression, l'anxiété, l'apathie et les problèmes de sommeil (**Stocchi et al., 2016**). Il se subdivise en deux sous-classes :

i. Les agonistes dopaminergiques ergotés

Les AD dérivées de l'ergot, comme la bromocriptine, le pergolide et le lisuride, sont considérées comme une classe d'AD de première génération, rarement utilisée en raison d'effets secondaires récurrents (fibrose valvulaire et pulmonaire) cette toxicité reflète la propriété de la non sélectivité par rapport aux récepteurs. Par conséquent, ces médicaments ont été en grande partie remplacés par des AD non ergotés qui sont sélective (**Carrarini et al., 2019**).

ii. Les agonistes dopaminergiques non ergotés

Trois AD non liés à l'ergot, tels que l'apomorphine, le pramipexole, le ropinirole, sont couramment utilisés dans la MP et se sont révélés efficaces en monothérapie chez les patients à un stade précoce de la maladie (**Carrarini et al., 2019**).

A. Mécanisme d'action

Les AD sont des agents chimiques qui se lient aux récepteurs de la dopamine et activent les voies de signalisation cellulaire.

L'augmentation de l'AMPc intracellulaire active la protéine kinase A, qui phosphoryle de nombreuses cibles protéiques en aval, notamment phosphoprotéine régulée par la dopamine et l'AMPc 32 kDa (DARPP-32) est l'une des molécules les plus étudiées impliquées dans la signalisation des récepteurs de la dopamine, le récepteur ionotrope du glutamate et les récepteurs GABA. Parce que la DARPP-32 inhibe la protéine phosphatase 1, cette phosphoprotéine régule l'état de phosphorylation et donc l'activité de diverses protéines cibles de la protéine kinase A et l'activité neuronale (**Beaulieu et Gainetdinov, 2011**).

Divers AD peuvent augmenter l'activité de la dopamine dans le cerveau. La majorité des AD utilisés dans la MP sont des agonistes des récepteurs dopaminergiques D2 (**Cacabelos, 2017**). Les dérivés de l'ergot, interagissent non seulement avec les récepteurs dopaminergiques D1 et D2, mais avec de nombreux autres récepteurs neurotransmetteurs tels que la sérotonine et les récepteurs adrénergiques. Les AD plus récents, qui ne sont pas des agents de l'ergot, ont une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

B. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'apomorphine est un agoniste D1 / D2 à demi-vie courte et très puissant présentant une plus grande affinité pour D1 que pour les récepteurs de type D2. L'apomorphine est un médicament hautement lipophile, qui est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal pour atteindre une concentration plasmatique maximale en 5 à 15 minutes et un temps d'efficacité moyen en 5 à 35 minutes. Chez les patients atteints de MP, son métabolisme est principalement dû à l'oxydation systémique. L'âge, le sexe et le poids ne semblent pas affecter sa clairance (**Menon et Stacy, 2007**).

Le pramipexole a une sélectivité élevée pour D2, D3 et D4 avec une plus grande affinité pour les récepteurs D3. Le pramipexole est rapidement et complètement absorbé après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales se situant entre 1 et 3 heures. Il est mal métabolisé chez l'homme et a une faible liaison aux protéines plasmatiques, ce qui minimise les interactions médicamenteuses (**Latt et al., 2019**).

Le ropinirole est principalement métabolisé par le cytochrome CYP1A2 et ses métabolites sont excrétés dans les urines. La rotigotine est un agoniste D1 / D2 / D3 mais présente une

affinité plus élevée pour les récepteurs D1. La biodisponibilité absolue de la rotigotine variait d'un jour à l'autre en fonction du site d'application (**Tableau 4**) (**Elshoff et al., 2015**).

Tableau 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques des AD non ergotés (**Latt et al., 2019**).

Molécule	Nom commercial	D1 / D2	Demi-vie (h)	Posologie (MP) Nombre de prises
Apomorphine	(Apokinon ®)	D1 Agoniste D2 Agoniste	1	Jusqu'à 100 mg / j
Pramipexole	(Sifrol ®)	D1 = 0 D2 Agoniste	7-9	0,54 à 3,3 mg / j 3 prises / j
Ropinirole	(Requip®)	D1 = 0 D2 Agoniste	6	6 à 24 mg / j 3 à 4 prises / j

C. Toxicité

Le surdosage AD est rare. En cas de toxicité légère, symptomatique, le patient doit recevoir des soins de soutien (tels que l'hydratation, le remplacement des électrolytes et le repos). Dans les cas graves de toxicité, des symptômes tels que dyskinésie, dystonie, hypotension et dysrythmies peuvent survenir. Dans ces cas, le clinicien doit diminuer la posologie du médicament et fournir des soins de soutien. D'autres médicaments, tels que les benzodiazépines et les agents antispasmodiques, peuvent être administrés pour traiter la dystonie. L'hypotension doit être traitée avec des liquides IV et des dysrythmies traitées avec des agents antiarythmiques (**Elshoff et al., 2015**).

II.2.3. Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (MAO-B)

MAO-B est une enzyme majeure des plaquettes et des cellules gliales, qui joue un rôle important dans la dégradation de la dopamine (**Nel et al., 2016**).

Les inhibiteurs de la MAO-B sont des petites molécules très utilisées dans le traitement de la MP ayant pour effet d'augmenter la disponibilité de la dopamine dans le cerveau par la réduction de sa dégradation (**Riederer et Müller, 2017**) et donc augmenter ses effets tout en diminuant la formation des produits toxiques.

A. Mécanisme d'action

Les IMAO-B réduisent la dégradation périphérique de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine-oxydase-B (MAO-B) intra- et extra-neuronale. De plus, les IMAO-B possèderaient aussi une action inhibitrice sur la MAO-B cérébrale permettant de corriger une partie de la déficience dopaminergique par l'augmentation du taux de dopamine striatale (**Figure 11**).

Cette propriété expliquerait leur effet symptomatique antiparkinsonien même en l'absence d'administration de L-Dopa. Les IMAO-B exercent un effet symptomatique antiparkinsonien en monothérapie (en début de la maladie lorsque le gène fonctionnel est minime) et en association avec la L-Dopa afin de diminuer les doses de L-dopa ou/et de prolonger l'efficacité de la L-dopa au stade de fluctuation motrice de 'fin de dose' (**Teo et Ho, 2013**).

B. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Parmi les principaux IMAO-B : la sélégiline ; ce composé est rapidement absorbé avec une apparence de concentration maximale en 1 h. La sélégiline prolonge les effets de la lévodopa (L-dopa). Des résultats expérimentaux ont montré que la sélégiline réduit la dégradation de la dopamine. Elle augmente la biodisponibilité et diminue aussi l'élimination de la dopamine dans la fente synaptique. La sélégiline inhibe l'oxydation et la dégradation de la dopamine. Par conséquent, elle réduit la production de radicaux libres résultant du métabolisme de la dopamine via MAO. En général, les principaux effets de la sélégiline ont été mis en évidence avec l'apport chronique de L-dopa (**Tableau 5**) (**Müller et Möhr, 2019**).

Tableau 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des IMAO-B (**Vidal, 2021**).

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (h)	Posologie (MP) et nombre de prises (Par j)
Sélégiline	Déprényl ®	10	2,5 à 10 mg / j 1 à 2 prises (matin-midi)
	Otrasel ®	10	1,25 g / j 1 prise (le matin)
Rasagiline	Azilect ®	0.6-2	1 mg / j 1 prise (le matin)

C. Toxicité

Le chlorhydrate de sélégiline ayant une faible toxicité, aucun accident de surdosage n'a été rencontré. Le chlorhydrate de sélégiline est rapidement métabolisé, et les métabolites rapidement excrétés. Etant donné que l'inhibition sélective de la MAO-B par la sélégiline est uniquement obtenue à des doses se situant dans la plage recommandée pour le traitement de la maladie de Parkinson (5 à 10 mg/jour), les surdosages sont susceptibles d'induire une inhibition considérable tant de MAO-B (**Teo et Ho, 2013**).

Les signes et les symptômes de surdosage sont généralement : troubles du système nerveux central (trouble psychique) et de l'appareil cardio-vasculaire (Phase aiguë de l'infarctus du myocarde et des troubles aigus du rythme cardiaque). Les symptômes du surdosage d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO peuvent évoluer en 24 heures vers un état d'agitation, des vertiges, une ataxie, une irritabilité, des spasmes musculaires sévères, une hyperthermie, des tremblements, une hypomanie, une psychose, des convulsions, une euphorie, une dépression respiratoire, une hypotension artérielle (alternances d'hypotension, (quelquefois avec hémorragie sous-arachnoïdienne), coma et symptômes extra-pyramidaux. Il n'existe pas d'antidote spécifique et le traitement doit être symptomatique. En cas de suspicion de surdosage, le patient devra être gardé en observation pendant 24 à 48 heures (**ansm, 2020**).

II.2.4. Inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyl transférase (ICOMT)

La catéchol-O-méthyltransférase (COMT) est une enzyme qui catalyse le transfert d'un groupe méthyle activé du donneur de méthyle S-adénosyl-L-méthionine (SAM) à un groupe hydroxyle de tout substrat à structure catéchol, en présence d'un ion Mg^{2+} . Il est impliqué dans l'inactivation des neurotransmetteurs catécholamines endogènes, tels que la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline, les catéchols stéroïdes, comme le 2-hydroxyestradiol et les catéchols xénobiotiques, comme la L-DOPA (**Pinheiro et al., 2019**). Actuellement, les inhibiteurs COMT périphériques jouent un rôle important en tant que traitement d'appoint dans le traitement de la MP (**Kiss et Soares-da-Silva, 2014**).

A. Mécanisme d'action

La COMT est une enzyme du métabolisme à la fois de la dopamine et de la L-Dopa. L'entacapone et la tolcapone sont des inhibiteurs sélectifs réversibles de la COMT

périphérique. La tolcapone pourrait également posséder un effet inhibiteur sur la COMT cérébrale (Figure 12) (Finberg, 2019).

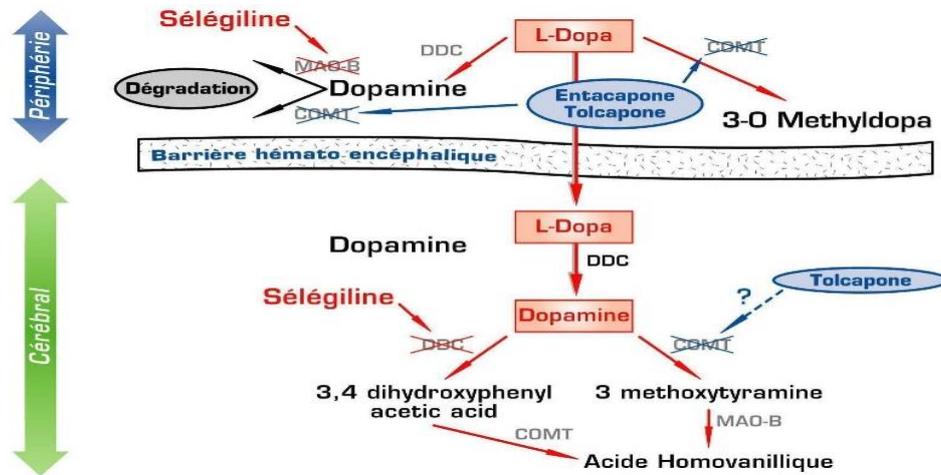


Figure 11 : Mécanisme d'action des IMAO-B et ICOMT (Teo et Ho, 2013).

B. Propriétés pharmacocinétiques

L'entacapone diminue la biotransformation de la lévodopa en 3-O-méthylDopa (3-OMD) par inhibition de l'enzyme COMT. Cela conduit à une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la lévodopa. La quantité de lévodopa disponible au cerveau est augmentée (Figure 12) (Katsaiti et Nixon, 2018).

Des études pharmacocinétiques ont montré que la biodisponibilité orale du tolcapone était d'environ 60% et une demi-vie d'élimination d'un peu moins de 2 heures (Tableau 6) (Willman et Tadi, 2021).

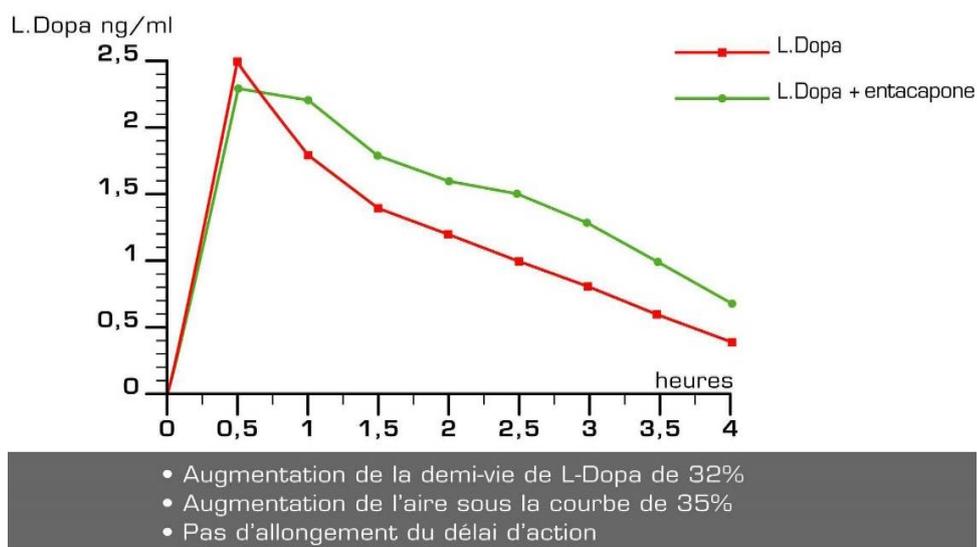


Figure 12 : Effet de la L-Dopa avec et sans entacapone (Willman et Tadi, 2021).

Tableau 6 : Caractéristiques pharmacocinétiques des ICOMT (Vidal, 2021).

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (h)	Posologie (MP)et nombre de prises (Par j)
Entacapone	(Comtan®)	0.4-0.7	1 cp avec chaque dose de L-dopa Sans dépasser 2000 mg /j
Tolcapone	(Tasmar®)	2-3.5	100 ou 200 mg 3 fois par j en association avec L-dopa + Benserazide Ou L-dopa + Carbidopa

C. Toxicité

Il n'existe actuellement aucun antidote ou traitement en cas de surdosage de tolcapone. Si un patient présente une toxicité hépatique pendant le traitement par tolcapone, le traitement doit être interrompu. Le mécanisme de la toxicité hépatique semble se produire dans la voie métabolique de la tolcapone. Un intermédiaire toxique peut se former, causant des dommages au niveau du foie (LiverTox, 2012).

II.2.5. Amantadine

Le sel chlorhydrate d'amantadine, une amine tricyclique synthétique ayant des activités antivirales, antiparkinsoniennes et antihyperalgésiques. L'amantadine exerce ses effets antiparkinsoniens en stimulant la libération de dopamine par les terminaisons nerveuses dopaminergiques striatales et en inhibant sa recapture présynaptique (Müller et al., 2019).

A. Mécanisme d'action

Trois mécanismes d'action pourraient expliquer l'efficacité d'amantadine dans la MP. D'une part plusieurs données précliniques démontrent une modulation du système dopaminergique. Toutes les deux actions présynaptiques et post synaptiques à libération dopaminergique intraneuronale extra-vésiculaire terminale. Il inhibe également le sous-type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du récepteur du glutamate. Un léger effet anticholinergique est également bien connu (Müller et al., 2019).

Le mécanisme d'action d'amantadine reste mal connu. Il est probablement multiple (augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine, blocage de la recapture présynaptique de la dopamine, antagonisme des récepteurs glutamatergiques de type NMDA, faible action anticholinergique). L'amantadine exerce un effet symptomatique modéré sur

l'akinésie et l'hypertonie de la MP. Récemment, des études découvrent qu'elle diminuait significativement la durée et la sévérité des dyskinésies sans majorer les signes parkinsoniens (Chang et Ramphul, 2021).

B. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

L'amantadine est absorbé presque totalement. Après administration orale d'une dose unique de 100 mg, le pic plasmatique est atteint en 4 heures. Le produit n'est pratiquement pas métabolisé et est éliminé sous forme inchangée dans les urines. La demi vie s'allonge chez les sujets âgés, pouvant doubler (en moyenne 28 heures). Dans l'insuffisance rénale on observe un allongement de la demi-vie proportionnel à l'aggravation de l'insuffisance rénale atteignant une demi-vie de 70 heures pour une clairance de la créatinine de 20 ml/min et de 7 jours dans l'insuffisance rénale terminale (Tableau 7).

L'action rapide de Mantadix® se manifeste dans les 48 premières heures de traitement. L'efficacité porte sur la triade caractéristique de la MP, mais c'est surtout l'akinésie qui est améliorée. Dans les complications extra-pyramidales dues aux neuroleptiques Mantadix® est aussi efficace que les anticholinergiques de synthèse. L'amantadine est utile comme traitement de première intention dans les formes débutantes et légères, et chez les malades qui ne tolèrent pas les doses optimales de lévodopa en raison d'effets indésirables ; chez ces malades, l'amantadine en appoint peut permettre une meilleure maîtrise du syndrome parkinsonien. Le bénéfice thérapeutique final observé avec l'amantadine est moindre que celui observé avec la lévodopa.

Les symptômes de la maladie de Parkinson sont imputés à la déplétion en dopamine des corps striés du cerveau. L'amantadine agirait en provoquant la libération de dopamine au niveau du striatum (ansm, 2021).

Tableau 7 : Caractéristiques pharmacocinétiques d'Amantadine (Vidal, 2021).

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (h)	Posologie (MP)et nombre de prises (Par j)
Amantadine	Mantadix®	Environ 15 heures	1 capsule, 2 fois par jour. Dans certains cas, la posologie peut être augmentée jusqu'à 4 capsules par jour.

C. Toxicité

Il n'y a actuellement aucune dose minimale de toxicité répertoriée. La limitation des doses augmentées au-delà de 400 mg par jour est due aux effets sur le SNC. Il est essentiel de connaître les antécédents de maladie mentale et de convulsions du patient avant de commencer le traitement. Bien qu'il n'y ait pas d'antidote pour l'amantadine, les effets secondaires disparaissent avec l'arrêt de l'utilisation. Certaines préparations du médicament peuvent contenir du propylène glycol. De grandes quantités de propylène glycol peuvent potentiellement être toxiques et provoquer une hyperosmolalité, une acidose lactique, une dépression respiratoire et des convulsions (**Chang et Ramphul, 2021**).

II.2.6. Anticholinergiques

C'est la première et la plus ancienne classe de médicaments antiparkinsoniens, ils sont classés en fonction des récepteurs atteints : les agents antimuscariniques (agissent sur les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine), et les agents antinicotiniques (sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine) (**Cesaro et Defebvre, 2014**).

Ce sont les premiers traitements ayant démontrés une efficacité qui ont été utilisés dans la MP. Ils sont très peu utilisés, notamment chez le sujet âgé de par leurs effets indésirables anticholinergiques. Toutefois, ils peuvent être utiles au début de la maladie, chez les sujets jeunes présentant une forme à tremblements prédominants ; en utilisant l'atropine par exemple. Par la suite, des dérivés synthétiques ont été utilisés car ils avaient moins d'effets périphériques. Ils ont une bonne efficacité sur le tremblement parkinsonien mais leurs effets indésirables en particulier cognitifs après l'âge de 60 ans rendent leur utilisation assez difficile. Chez une personne atteinte de la maladie de Parkinson il existe un déficit dopaminergique. Ce déficit dopaminergique va entraîner une hyperstimulation du système cholinergique (**Kalia et Lang, 2015**).

Les anticholinergiques sont donc utiles pour rééquilibrer la balance dopamine/acétylcholine. Ce sont des inhibiteurs compétitifs réversibles des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine. Ils agissent sur ces récepteurs muscariniques centraux et périphériques. Ils ont une bonne efficacité sur le tremblement extrapyramidal, mais bien moindre sur l'hypertonie et l'akinésie.

A. Mécanisme d'action

Dans la MP, il existe un déséquilibre entre l'activité cholinergique et dopaminergique. En effet, le déficit en dopamine va induire une augmentation de l'excitabilité du système cholinergique au niveau striatal. Les anticholinergiques, en venant se fixer aux récepteurs muscariniques, permettront de diminuer l'hyperexcitation du système cholinergique et donc de décompenser l'hypoactivité dopaminergique (**Poewe et al., 2017**). Donc, dans la MP, le déficit dopaminergique lève l'inhibition au niveau des neurones cholinergiques favorisant ainsi une hypercholinergie striatale relative. Les anticholinergiques diminuent la transmission cholinergique en agissant au niveau de la synapse des interneurons cholinergiques striataux (**Dong et al., 2016**).

B. Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les médicaments anticholinergiques, notamment le mésylate de benztropine, le bipéridène, la diphenhydramine et le trihexyphénidyle, sont une autre classe importante de médicaments utilisés pour atténuer les symptômes moteurs de la MP. En utilisant ces médicaments au début de la progression de la maladie, le besoin de lévodopa peut être prolongé. Alors que le mécanisme d'action exact est inconnu, il est dit que les médicaments anticholinergiques sont des antagonistes compétitifs des récepteurs muscariniques ; ainsi, inhibant l'action disproportionnée de l'acétylcholine des noyaux gris centraux, en particulier les mouvements musculaires involontaires. Ces médicaments sont pris par voie orale et varient de 30 à 70 % biodisponibles. Une fois pris, ils sont rapidement absorbés (à l'exception du mésylate de benztropine) dans le cerveau et produisent un volume de distribution élevé, puis se biotransforment via des métabolites N-désalkylés et hydroxylés. La clairance du médicament semble être faible par rapport au débit sanguin hépatique, ce qui réduit les chances d'effet de premier passage. L'excrétion du médicament parent et du métabolite se fait par les reins.

Concernant les effets pharmacodynamiques, ce médicament entraîne une diminution de la synthèse de l'acétylcholine, du nombre de récepteurs cholinergiques centraux et des glycoprotéines-p, avec une augmentation de la perméabilité de la BHE (**Tableau 8**) (**Yayla et al., 2015**).

Tableau 8 : Caractéristiques pharmacocinétiques des anticholinergiques (Vidal, 2021).

Molécule	Nom commercial	Demi-vie (h)	Posologie (MP) et nombre de prises (Par j)
Bipéridène	Akineton®	30 h (entre 24hr à 38hr)	4 à 8 mg par jour /en 1 prise le matin
Trihexyphénidyle	Artane®	3 h	5 à 30 mg/j
		3 h	4 à 15 mg/j En 2 à 3 prises
	Parkina®	3h (entre 3.3h et 4.1h)	2 à 10 mg par jour/en 1 prise
Tropatépine	Lepticur®	40heures	5 à 30mg par jour/ en 2 à 3 prises

C. Toxicité

La toxicité anticholinergique est souvent le résultat d'un effet cumulé de plusieurs médicaments pris simultanément et capables d'induire des effets anticholinergiques défavorables, plutôt que d'un élément isolé, d'où la notion d'impact anticholinergique.

une étude récente faite sur des femmes âgées a démontré qu'un puissant impact anticholinergique médicamenteux résultait de la prise de plusieurs médicaments possédant chacun un faible potentiel anticholinergique, plutôt que de la prise de médicaments ayant chacun un fort potentiel (Parkinson et al., 2015).

❖ Interactions médicamenteuses

Les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine Leponex®, neuroleptique atypique) et anti-émétiques (métoclopramide Pimpéran®, metopimazine Vogalène®) sont contre-indiqués en association, à cause de leur mécanisme d'action antagoniste D2. Il convient de préférer l'utilisation du dompéridone Motilium® qui ne passe pas la BHE donc sans effets extrapyramidaux. La réserpine inhibe les effets de la lévodopa.

Il faut également prêter une vigilance particulière à l'association avec la selegiline (hypotension orthostatique), les IMAO non sélectifs (inhibition du catabolisme des catécholamines au niveau extra-cérébral) et la spiramycine (inhibition de l'absorption de la carbidopa).

Il est à noter que le pharmacien doit rappeler les moments de prise corrects des médicaments: 30 minutes avant ou une heure après pour le Modopar®, à la fin du repas ou avec un peu de nourriture pour le Sinemet®, pendant ou en dehors du repas pour le Stalevo® (Tableau 9) (Trenkwalder et al., 2019).

Tableau 9 : Lévodopa et interactions médicamenteuses (Vidal, 2021).

Molécule	Degré d'interaction	Molécule associée	Effets de l'interaction
Lévodopa	Contre-indication	Neuroleptique antiémétique (métoclopramide, métopimazine)	Antagonisme réciproque
		Tétrabénazine (xenazine)	Antagoniste réciproque
		Réserpine (Tensionorme)	Diminution des effets de la Lévodopa
	Déconseillée	Neuroleptiques antipsychotiques	Antagonisme réciproque
	Précaution d'emploi	Fer	Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa

II.3. Traitements chirurgicaux actuels

Les traitements chirurgicaux se divisent en deux méthodes principales la stimulation cérébrale profonde (SCP) et lésionnelle. Ces deux méthodes se reposent sur le même principe quel que soit la cible.

La SCP est un traitement chirurgical de développement qui est principalement proposé à des patients jeunes chez qui le traitement médical est associé à des complications motrices invalidantes et sans contre-indications à ce type de traitement. Elle est pratiquée dans un nombre limité de centres spécialisés et reste un traitement cher dont les indications sont limitées. Lorsqu'elle est pratiquée, le traitement symptomatique médicamenteux reste indispensable, quoiqu'à des doses généralement inférieures (Kardous, 2016). La SCP peut être appliquée au niveau de trois cibles différentes :

- ✓ Le noyau ventral intermédiaire du thalamus (VIM)
- ✓ Le palladium interne
- ✓ Le noyau sous-thalamique (NST)

Le NST est la principale cible thérapeutique des traitements par SCP. Cette technique se résume à une implantation le plus souvent bilatérale d'électrodes dans les structures cérébrales profondes, préférentiellement dans les noyaux sous-thalamiques, le noyau ventral intermédiaire du thalamus, et le globus pallidus interne. Les électrodes sont connectées à un stimulateur délivrant un courant de hautes fréquences (supérieur à 100 00Hz) implanté dans la région sous claviculaire. Une telle technique nécessite des critères d'éligibilité qui sont stricts :

- ✓ Présence de fluctuations « on/off ».
- ✓ Bonne réponse au traitement à la dopamine.
- ✓ Dyskinésies sévères diminuant la qualité de vie.
- ✓ Tremblements résistants aux médicaments.
- ✓ Fonctions cognitives conservées.
- ✓ L'âge et l'environnement du patient sont aussi pris en compte.

La technique lésionnelle consiste en la suppression d'un noyau cible du cerveau ce qui permet d'éliminer l'activité excessive ou anormale de cette structure. Les noyaux cibles pour cette chirurgie sont :

- ✓ Le thalamus moteur
- ✓ Le globus pallidus
- ✓ NST

La thalamotomie consiste à effectuer une lésion au niveau du noyau ventro-latéral du thalamus. Cette destruction localisée a pour effet essentiel de faire cesser le tremblement.

La pallidectomie est la destruction localisée de la partie postéro-ventrale du globus pallidus. Cette dernière est efficace sur les dyskinésies dopa-induite. Cette chirurgie destructive est possible par électrocoagulation à haute fréquence. Les inconvénients majeurs de ces techniques résident dans leur irréversibilité et dans leurs effets indésirables majeurs observés en cas de lésion bilatérale et/ou troubles cognitifs (Nguyen et al., 2019).

❖ Mécanisme d'action

Les mécanismes par lesquels la SCP produit cet effet thérapeutique si important sont très discutés et finalement assez peu étudiés (Broussolle, 2014). La stimulation ayant un effet thérapeutique similaire à celui de la lésion de la structure cible, cela suggère une hypothèse inhibitrice. Mais la stimulation électrique d'une structure cérébrale étant généralement considérée comme excitatrice il existe une importante polémique entre les tenants de

l'inhibition et ceux de l'activation. Il y a trois approches différentes et complémentaires qui ont été utilisées pour comprendre les mécanismes de la SCP : l'électrophysiologie, la neurochimie et la biologie moléculaire.

a. Approche de l'électrophysiologie

Dans des modèles lésionnels de la MP, il a été décrit une hyperactivité électrophysiologique des neurones glutamatergiques du NST, associée à une hyperactivité des structures de sortie de la boucle des ganglions de la base (SNr et GPi ou noyau pédoculopontin chez le rat).

Une diminution de l'activité pallidale a également été observée suite à la lésion du NST chez des singes MPTP. D'autres études confirment ces résultats au niveau du NST et du GPi. Par contre Hashimoto montre une activation des fibres efférentes du NST vers le GPe et le GPi chez le singe MPTP lors de stimulations supérieures à 2V. D'autres études montrent une étonnante association entre activation et inhibition. La stimulation provoque un double résultat : premièrement une inhibition de l'activité spontanée du NST puis l'apparition d'une activité induite par la stimulation constituée de bouffées de potentiels d'action (PA) d'une fréquence de 64 à 84 Hz. Cet effet réversible semble être généré par l'activation des canaux Na^+ et Ca^{2+} et non sensible à la suppression GABAergique ou Aminergique.

b. Données de la neurochimie

Différentes études ont été faites soit avec des dosages par micro-dialyse soit par tomographie par émission de positrons (TEP). Les expériences de micro-dialyse montrent une augmentation des métabolites de la dopamine et une augmentation systématique du glutamate chez l'animal.

Cette augmentation n'est pas observée chez l'homme par les études TEP (**Tessitore et al., 2017**). La microdialyse chez l'homme montre même une diminution du glutamate. Il est possible que les canules de micro-dialyse, qui sont de dimension relativement importante, provoquent chez l'animal, une lésion qui serait à l'origine de cette augmentation du glutamate observée. L'exploration du rôle des voies GABAergiques et glutamatergiques dans les effets de la SCP a été faite par l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques. Les résultats sont contradictoires. Un effet neuro-protecteur a été observé au niveau de la SNr suite à la lésion ou à la stimulation du NST. L'hypothèse est qu'il est dû à la suppression des efférentes

glutamatergiques du NST vers la SNr qui auraient un effet excito-toxique (**Giannini et al., 2019**).

c. Données de la biologie moléculaire

Il existe peu de travaux ayant étudié les mécanismes de la SCP par des approches de biologie moléculaire. Une étude a montré que la stimulation haute fréquence (SHF) induit l'expression de c-fos dans le NST et diminue celle de la cytochrome-oxydase (**Kardous,2016**).

Chapitre III

Méthodes innovantes de traitement

— *Une expérience est une question que la science pose à la Nature et une mesure est l'enregistrement de la réponse de la Nature. — Max Planck*

Les traitements actuels et les progrès récents traitent principalement les symptômes moteurs de la MP ; cependant, de nouveaux traitements sont nécessaires pour modifier l'évolution de la maladie et traiter les aspects neurodégénératifs et cognitifs de la maladie. Comme pour tout processus pathologique, il est nécessaire de comprendre la physiopathologie sous-jacente. Dans ce chapitre on va présenter certaines études réalisées sur de nouvelles stratégies neuroprotectrices envisagées pour ralentir la progression de la maladie. Elles représentent une nouvelle façon d'envisager la prise en charge médicale de la MP. Ces stratégies correspondent à plusieurs approches en cours de développements : la thérapie génique, l'immunothérapie, et la thérapie cellulaire.

III.1 Thérapie génique

III.1.1. Définition

La thérapie génique est encore une méthode de traitement expérimentale, qui repose sur l'introduction de matériel génétique dans les cellules pour surmonter les défauts qui jouent un rôle dans la MP, et peut même être appliquée à des zones plus vastes.

En effet, la cible peut être une enzyme ou une protéine qui fait défaut dans l'organisme du patient et provoque le trouble des neurones dopaminergiques (**Feng et Maguire-Zeiss, 2010**)

III.1.2. Principe

De manière générale le principe est de transférer un gène thérapeutique au sein des cellules cérébrales, qui, une fois exprimé, permettra d'induire une expression dopaminergique continue ou une expression dopaminergique locale induisant à son tour des effets moteurs bénéfiques tout en évitant les complications dues aux expressions dans les régions du cerveau non atteintes (**Coune et al., 2012**).

Diverses méthodes ont été développées pour la délivrance de gènes aux cellules cibles y compris des vecteurs viraux et des systèmes non viraux qui comprennent des méthodes chimiques et physiques, telles que le pistolet à gènes ou l'électroporation (**Coune et al., 2012**).

Le transfert de gène *in vivo* utilisant des vecteurs viraux est l'approche la plus couramment utilisée dans le SNC. Cette approche tire profit de la capacité des virus à délivrer leur matériel génétique aux cellules cibles et à induire une expression transgénique à long terme, y compris les cellules post-mitotiques comme les cellules du SNC et les neurones, ce qui donne à ces vecteurs une importance cruciale dans le contexte de la thérapie génique de la MP (**Coune et al., 2012**).

III.1.3. Etude préclinique

Les facteurs neurotrophiques sont des protéines très importantes pour le cerveau. Ils sont sécrétés par les neurones eux-mêmes. Ces facteurs règlent la croissance, la prolifération ainsi que la différenciation des cellules nerveuses et sont donc essentiels au développement du système nerveux dans son ensemble ainsi qu'au maintien des fonctions cérébrales. Par conséquent, les équipes de chercheurs travaillant sur la MP se sont rapidement intéressées à ces facteurs.

Cependant un facteur dérivé de lignée cellulaire gliale (GDNF) membre de la famille des facteurs de croissance transformant bêta (TGF- β) est le facteur neurotrophique puissant et crucial pour l'excroissance et la survie des neurones dopaminergiques. Le GDNF est rapidement dégradé dans le corps humain et ne traverse pas la BHE. Par conséquent, pour le traitement de la MP, le seul mode efficace de délivrer du GDNF au patient est de l'injecter directement dans la zone du cerveau souhaitée. L'approche de la thérapie génique permettrait la livraison de GDNF grâce à des vecteurs, par une procédure permettant un effet prolongé. Ceci a été envisagé soit par thérapie génique *ex vivo* (greffe de cellules génétiquement modifiée) ou par thérapie génique *in vivo* (transfert direct de vecteur codant le GDNF) (**Fraix, 2004**).

La thérapie génique *ex vivo* a permis la libération de GDNF au niveau cérébral grâce à des cellules génétiquement modifiées. Cette méthode combine à la fois la thérapie génétique et la thérapie cellulaire (**Fraix, 2004**).

En 2020, Sun et ses collègues ont réalisé une nouvelle approche pour améliorer la capacité proliférative et l'efficacité du traitement des cellules souches mésenchymateuses primaires humaines dérivées de tissus adipeux (hAMSC) sur MP (**Sun et al., 2020**). Une pré-exposition a été faite avec des hAMSCs modifiées au GDNF pour améliorer la prolifération, différenciation et la survie de ces cellules souches *in vitro* et *in vivo*. De plus, ils ont établi un modèle murin de la MP pour étudier l'efficacité thérapeutique de hAMSC-GDNF *in vivo*. Des tests de performance Rotarod (le comportement de rotation induite par l'apomorphine (APO)) ont été utilisés dans les deux groupes (MP et fictive) après l'exposition à la substance neurotoxique de 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Ensuite, 26 modèles de souris MP unilatérales réussies ont été sélectionnés et divisés au hasard en 4 groupes (PD/Saline, PD/GDNF, PD/ hAMSC-Vecteur, PD/ hAMSC-GDNF) (**Figure 15, A**).

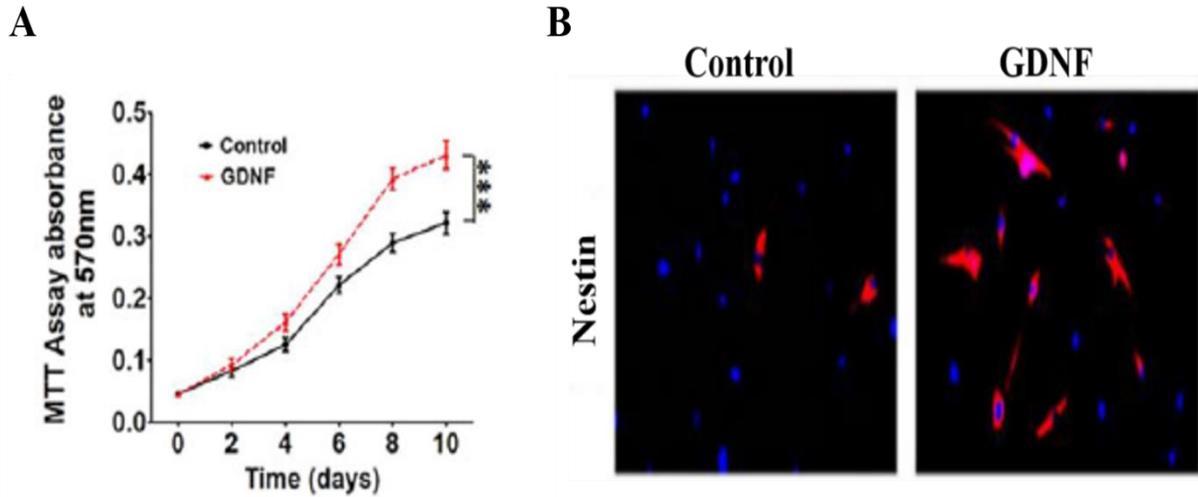


Figure 13 : Le GDNF exogène favorise la prolifération et la différenciation des hAMSC *in vitro*. **(A)** Absorbance du test MTT chez les cellules cultivées avec ou sans GDNF en fonction de temps. **(B)** Images représentatives de la coloration par immunofluorescence de la Nestin, protéine indicatrice de prolifération chez les cellules cultivées avec ou sans GDNF, barre d'échelle, 50 μ m (Sun et al., 2020).

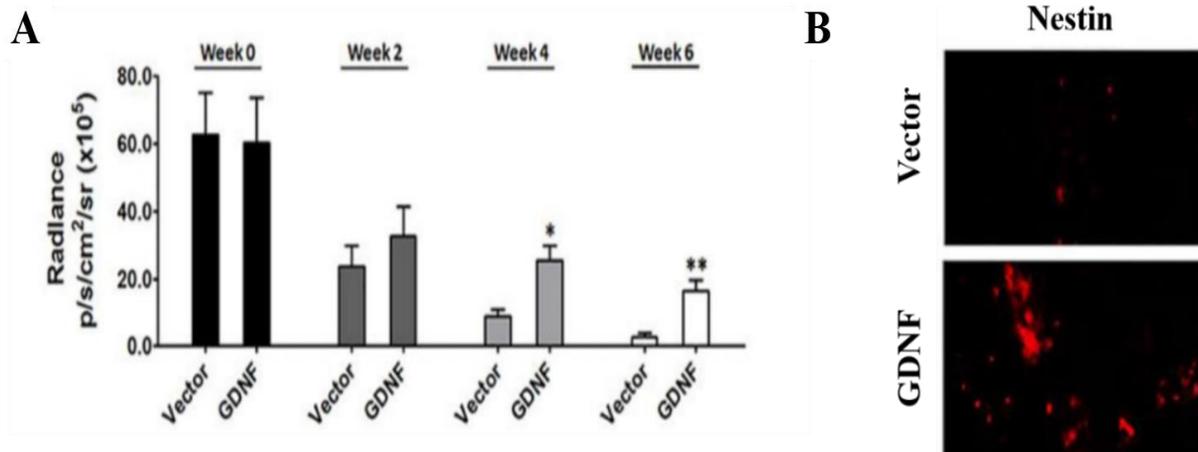
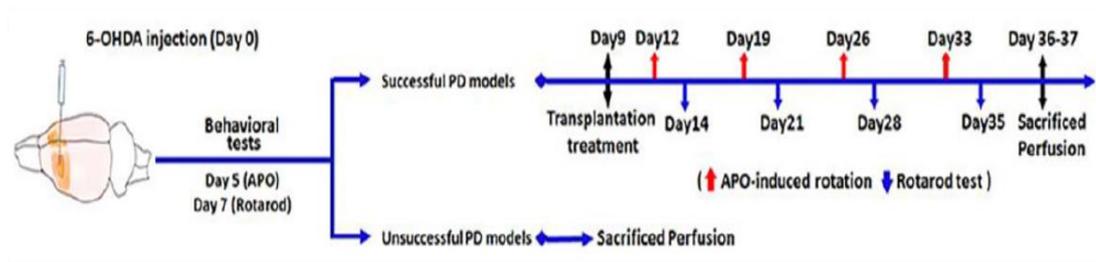


Figure 14 : hAMSC-GDNF présentait une plus grande capacité de survie et de différenciation accrue *in vivo*. **(A)** Radiance du signal de bioluminescence chez les animaux traités par une injection dans le striatum gauche (hAMSC-vecteur et hAMSC-GDNF) en fonction de temps. Les barres d'erreur représentent SEM. *P < 0,05, **P < 0,01, * * *P < 0,001. **(B)** Images représentatives montrant le nombre des cellules positives Nestin par dosage d'immunocoloration chez les animaux traités par une injection dans le striatum gauche (hAMSC-vecteur et hAMSC-GDNF) (Sun et al., 2020).

A



B

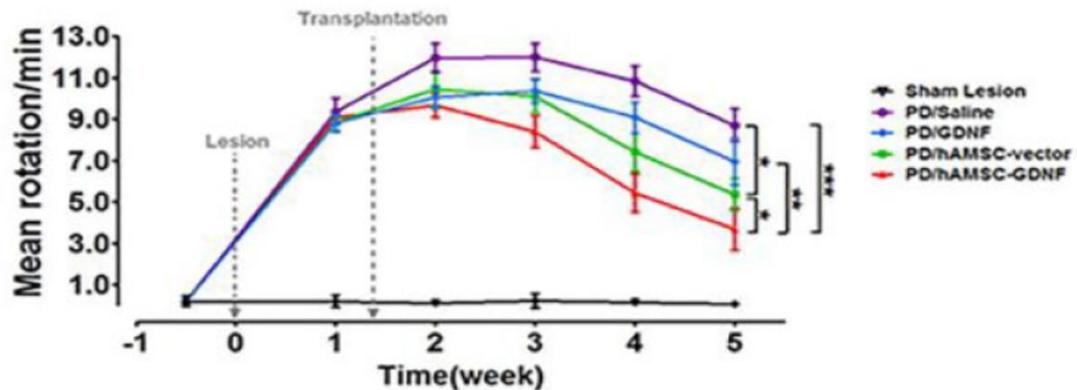


Figure 15 : hAMSC-GDNF atténue le comportement moteur des souris exposé de 6-OHDA. **(A)** Schéma des tests de comportement effectués chez des souris exposé à la 6-OHDA. **(B)** Performance des animaux traités dans le test de Rotarod exprimée par le nombre moyen de rotations par minute dans les différents groupes en fonction du temps. Barre d'échelle, 200µm. Les barres d'erreur représentent SEM. *P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 (Sun et al., 2020).

Ces résultats ont montré que le GDNF exogène peut améliorer la prolifération et la différenciation des hAMSCs *in vitro* (**Figure 13 ; A, B**). En outre le chargement de hAMSCs avec du GDNF peut favoriser la survie des cellules souches et la capacité de différenciation des cellules de type neuronal *in vivo* (**Figure 14 ; A, B**). Aussi les résultats indiquent que la transplantation de hAMSC a des effets positifs sur l'amélioration des symptômes moteurs dans le modèle murin de la MP (6-OHDA) (**Figure 15, B**).

III.1.4. Etude clinique

Les modèles actuels de thérapie génique dans la MP sont fondés sur deux types de stratégies ; consistant soit à remplacer les enzymes de biosynthèse de la dopamine (La tyrosine hydrolase, et l'acide aminé décarboxylase), soit à utiliser des facteurs neurotrophiques neuroprotecteurs (GDNF) pour les neurones dopaminergiques (**Fraix, 2004**). Horellou et Mallet en 1997 ont examiné trois candidats vecteurs *in vivo* : Le virus adénoassocié (AAV),

l'adénovirus et le virus herpès simplex-1, qui intercédèrent tous avec l'expression génique intracérébrale après injection (**Horellou et Mallet, 1997**).

Une approche thérapeutique à l'aide de virus adéno-associé (AAV) a été évaluée dans des essais cliniques de la MP et toutes les thérapies géniques à base d'AAV ont démontré que l'utilisation de ce vecteur est sûre et bien tolérée (**Emborg et al., 2007**).

Avec les traitements habituels (dopaminergiques, SCP, etc.), certains effets indésirables sont observés, tels que des dyskinésies ou d'autres complications (hallucinations), qui sont dus à une augmentation des taux de DA dans le cerveau. Par conséquent, le Dr Kaplitt et son équipe ont exploré des stratégies non dopaminergiques qui peuvent fournir des avantages significatifs sans effets secondaires. Ceci est basé sur l'hypothèse que la restauration d'une activité cérébrale normale dans le circuit moteur peut inverser le déficit moteur dans la MP. Par conséquent, un vecteur AAV a été développé, qui transfère le gène codant pour le glutamate décarboxylase (GAD) (**Kaplitt et al., 2007**).

GAD est une enzyme limitante de la synthèse d'acide γ -aminobutyrique (GABA), qui est un neurotransmetteur inhibiteur présent dans le noyau sous-thalamique (NST). Par conséquent, le but de cette méthode de thérapie génique est de reproduire l'effet inhibiteur de la stimulation intracérébrale au niveau de NST.

En 2018, Niethammer et ses collègues ont réalisé une étude de phase 2 a montré que l'administration d'acide glutamique décarboxylase (GAD) dans le noyau sous-thalamique (STN) de patients atteints de MP avait des effets thérapeutiques. Ces derniers ont analysé les données d'imagerie métabolique des patients ayant reçu une thérapie génique ou de ceux randomisés pour une chirurgie fictive, qui avaient tous été scannés en préopératoire de 6 à 12 mois après la chirurgie. Ceux qui ont reçu une thérapie génique GAD ont développé un circuit cérébral polysynaptique dépendant du traitement qu'ils ont appelé le modèle lié au GAD (GADRP), qui reflétait la formation de nouvelles voies fonctionnelles polysynaptiques reliant le STN aux régions corticales motrices. La GADRP était corrélée à une amélioration clinique chez les sujets traités par thérapie génique (**Niethammer et al., 2018**).

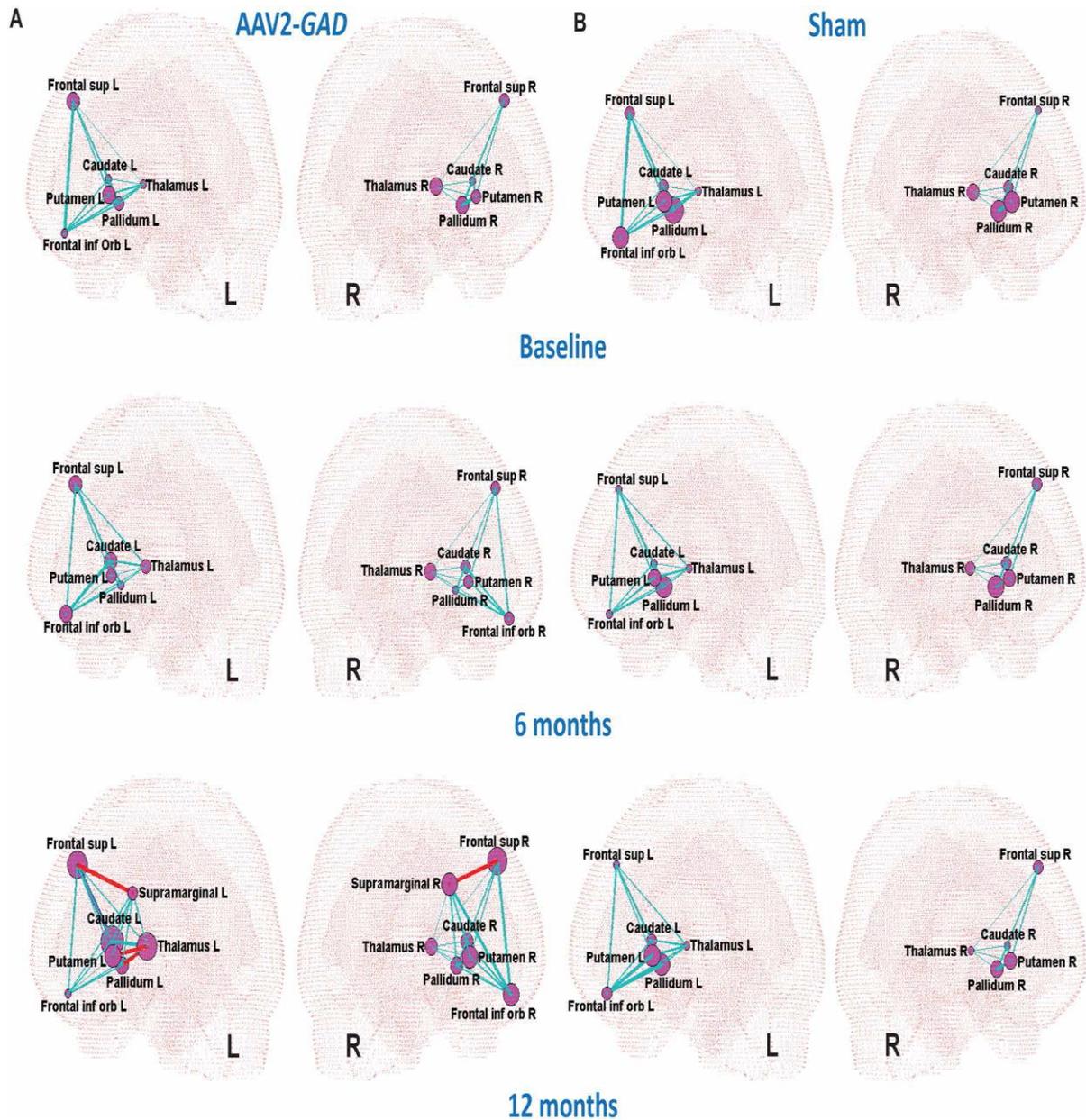


Figure 16 : Le STN AAV2-GAD donne lieu à de nouvelles connexions fonctionnelles entre les nœuds du réseau GADRP. (**A**, **B**) Connectivité de nœud à nœud pour les sujets randomisés pour une chirurgie fictive ou une thérapie génique (AAV2-GAD). Les régions GADRP (sept par hémisphère) sont représentées par des sphères dont le rayon est proportionnel à la connectivité nodale correspondante (centralité des degrés). Les connexions reliant les paires de nœuds sont représentées par des lignes cyan dont l'épaisseur est proportionnelle à l'amplitude du coefficient de corrélation correspondant ($|r|$) : Les valeurs inférieures ou égales à 0,5 sont représentées par des lignes fines, entre 0,5 et 0,6 par des lignes moyennes, et supérieures ou égales à 0,6 par des lignes plus épaisses. Les corrélations positives et négatives significatives sont représentées par des lignes rouges et bleues en gras, respectivement. **L** : lobe droit , **R** : lobe gauche (Niethammer et al., 2018).

Les résultats montrent une surprise concernant le constat de l'AAV2-GAD du STN qui ne supprime pas l'expression du modèle lié au MP (PDRP) mais qu'il exerce ses effets bénéfiques sur le plan clinique en induisant la formation de nouvelles voies polysynaptiques reliant le STN aux régions motrices corticales. D'un autre côté au niveau des nœuds il y a eu une suggestion que l'hétéro-transmission induite par le traitement AAV2-GAD du STN entraîne une inhibition GABAergique au niveau des cibles de projection du caudate et du putamen, ce qui est, à son tour associée à une activité de repos élevée dans les régions corticales prémoteur et régions corticales motrices adjacentes (**Figure 16**).

III.2. Thérapie cellulaire

III.2.1. Définition

La thérapie cellulaire est une autre approche thérapeutique en développement. Elle consiste à injecter des neurones fonctionnels pour remplacer les neurones dégénérés. Depuis les années 2000, il est en effet possible d'obtenir des neurones à dopamines différenciés et fonctionnels à partir de cellules souches embryonnaires. Des essais ont eu lieu chez l'homme, mais les bénéfices cliniques sont mitigés : rien ne permet d'assumer sur l'efficacité de cette technique complexe par rapport aux médicaments ou à la stimulation cérébrale profonde. La recherche se poursuit néanmoins. L'idée est maintenant de procéder à une greffe à partir de cellules souches issues du patient lui-même, pour éviter les incompatibilités entre donneurs et receveurs, et donc le risque de rejet de greffe (**Qian et al., 2020**).

Les cellules souches sont des cellules ayant une capacité prolongée d'autorenouveau et sont capables, selon leur origine de se différencier en de multiples types cellulaires. Elles sont utilisées :

- Les cellules souches embryonnaires (ESc)
- Les cellules mésenchymateuses (MScs)
- Cellules précurseurs neurales (NPc)

Ces différentes cellules souches utilisées dans la MP, permettent l'apport d'une source biologique de matériel pouvant être greffée suite à l'application de modification permettant ainsi d'obtenir des cellules dopaminergiques (**Qian et al., 2020**).

III.2.2 Principe

Cette technique consiste à remplacer les neurones dopaminergiques détruits par de nouvelles cellules produites en culture (*in vitro*). Tel que les cellules souches embryonnaires

et mésenchymateuses. La greffe cellulaire dans le cadre de la MP a été étudié à travers plusieurs études cliniques et pré-cliniques.

Les cellules dopaminergiques, constituant le greffon cellulaire, peuvent être obtenues à partir de différentes populations de cellules souches, comme les cellules souches embryonnaires (ESc) ou les cellules souches pluripotentes induites (iPSc) (Doi et al., 2014).

III.2.3. Étude préclinique

Les neurones dopaminergiques dérivés de iPSC sont une source prometteuse de thérapies cellulaires pour la MP. Les critères réglementaires pour l'application clinique de cette thérapie, cependant, n'ont pas été établis.

En 2020, Daisuke et ses collègues ont évalué l'innocuité et l'efficacité des progéniteurs dopaminergiques (DAP) dérivés d'une lignée humaine d'iPSC de qualité clinique (Doi et al., 2020). Ils ont d'abord préparé quatre sphères (1^{er} groupe ont met le DAP (cellules souches différenciées), 2^{ème} groupe DAP avec MCB003 dopé, 3^{ème} groupe MCB003 (cellules souches indifférenciées), et le dernier groupe ont transplanté des cellules cancéreuses (Hela, 201B7)) ; pour tester l'innocuité des cellules souches ; des souris immunodéficientes NOG ont été greffé par des sphères développé pendant 30 jours avec du Matrigel (injection sous-cutanée). En tant que contrôle de pointe, 0,001 à 10 % des iPSC indifférenciés (MCB003) ont été mélangés dans les sphères du 30 jours. Comme contrôle positif, une autre lignée cellulaire d'iPSCs (201B7, établie par un vecteur rétroviral avec c-Myc18) et des cellules HeLa ont été utilisées. Ils ont injecté aussi des cellules humaines (KU80+) avec le DAP et MCB003 pour voir sa survie. Puis ils ont étudié l'efficacité des DAP dérivés d'iPSC de qualité clinique (MCB003), des sphères du 30 jours (4×10^5 cellules par rat) ont été transplantées dans le striatum de rats nus exposé de 6-OHDA, et la rotation induite par la méthamphétamine a été évaluée toutes les 4 semaines.

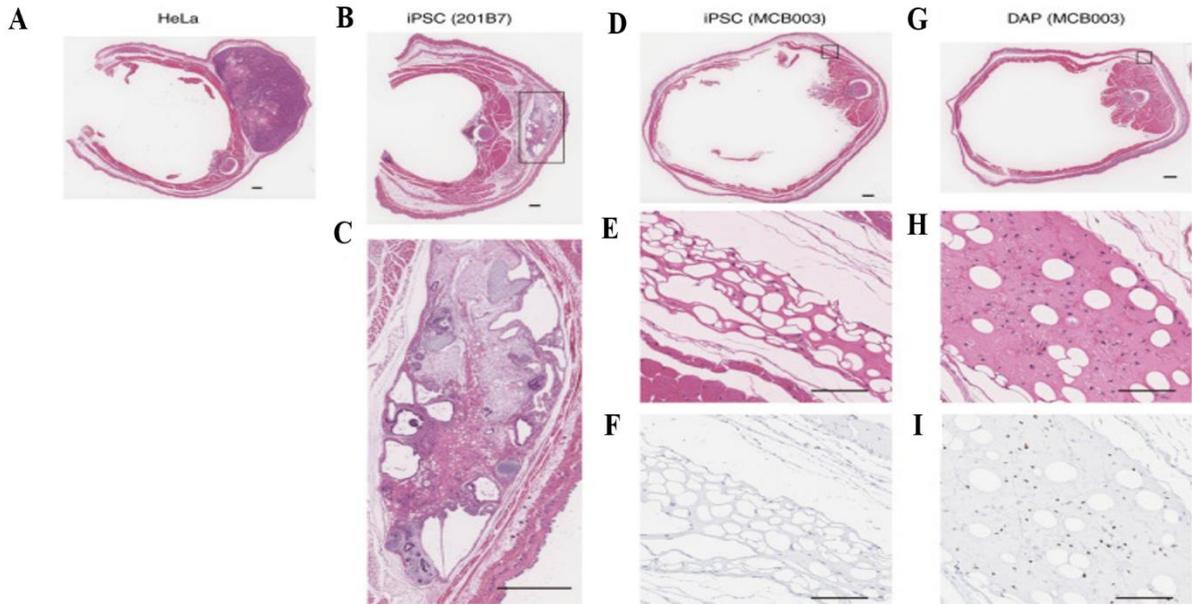


Figure 17 : Détection de iPSC résiduels. (A-I) Images représentatives de greffes dans l'espace sous-cutané de souris NOG injectées avec des cellules Hela (A : Nombre d'animaux = 8), 201B7 iPSCs (B, C : Nombre d'animaux = 6), MCB003 iPSCs (D-F : Nombre d'animaux = 20), et MCB003 DAPs (J-I : Nombre d'animaux = 21) ; C : est un agrandissement de B ; E, F : sont des agrandissements de D ; H, I : Sont des agrandissements de G ; F, I : Coloration par KU80. (Barres en A, B, D, G = 1 mm, en C, E, F, H, I = 100 μ m) ; A-C : Nombre de préparations cellulaires = 1 et D-I : Nombre de préparations cellulaires = 7 (Doi et al., 2020).

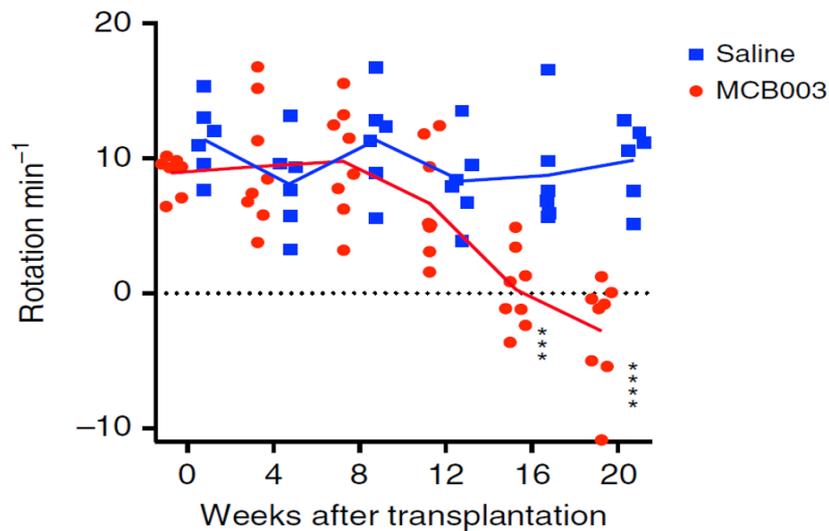


Figure 18 : Test de rotation des rats injectés par méthamphétamine. ANOVA bidirectionnelle et test de comparaison multiple de Sidak, valeur p ajustée : *** = 0,0002 et ****<0,0001 (Doi et al., 2020).

Ces résultats montrent l'apparition de grosses tumeurs sous-cutanées, après l'injection de 600000 cellules HeLa ou 201B7, alors qu'il n'y a eu aucune formation de tumeurs dans le groupe DAP, DAP avec MCB003 dopé, ou même dans le groupe MCB003 (**Figure 17, A, B, C**). En revanche, les cellules humaines greffées KU80+ ont survécu dans les groupes de progéniteurs dopaminergiques. D'un autre côté aucune cellule KU80+ n'a été détectée dans le groupe MCB, suggérant que les cellules MCB003 indifférenciées ne peuvent pas survivre dans l'espace sous-cutané (**Figure 17, F, I**). Aussi une diminution significative dans le nombre de rotation à partir de la 16^{ème} semaine chez le groupe transplanté par rapport au groupe témoins qui n'a montré aucun changement dans le comportement de rotation qui suggère une amélioration au niveau de comportement (**Figure 18**).

III.2.4. Étude clinique

Le traitement des patients présentant la MP (palladium) utilisant les cellules souches mésenchymateuses autologues (MSCs) est une méthode prometteuse pour influencer la pathogénie de la maladie.

En 2020, Boika et ses collègues ont réalisé une étude pour évaluer les résultats immédiats de l'introduction de MSCs sur l'efficacité des symptômes moteurs et non moteurs chez des patients présentant le palladium (**Boika et al., 2020**). Ils ont transplanté des MSCs chez 12 patients atteints de la MP par des injections intraveineuses et en duo (intranasal + intraveineux). L'examen neurologique de l'intensité des symptômes moteurs a été réalisé le matin après une interruption de 12 ou 24 heures de la prise de médicaments antiparkinsoniens (off-période). Une heure après leur prise (on-période) ; l'intensité des symptômes moteurs a été évaluée à l'aide de la section III de l'échelle UPDRS. L'intensité des symptômes non moteurs a été évaluée à l'aide des échelles suivantes : L'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton, l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh, l'échelle de somnolence d'Epworth, l'échelle des symptômes non moteurs et le questionnaire sur la MP en 39 points. Les résultats sont mentionnés dans les tableaux 10, 11 et 12.

Tableau 10 : Les détails des patients du groupe d'étude (Boika et al., 2020).

Sr N°	Age(année/sexe)	Durée des maladies	Etape selon Hoehn et Yahr scale (points)	Type de Cs	Autologues /allogénique	Méthode	Dose administrée (million de cellules)	UPDRS Jour de score 0 off/on	Mois 1 off/on	Mois 3 off/on	Remarque
1	35/M	5	2	MSCs	Autologues	Tandem	6 intaranasale+21.5 8 IV	34/31	30/27	32/31	Attrape un rhume entre le jour 0 et le mois 1
2	29/M	6	2	MSCs	Autologues	Tandem	5.5 intaranasale+38 IV	35/35	31/31	30/30	
3	65/M	6	3	MSCs	Autologues	Systémique	1.6 Million/kg par voie IV	80/79	74/72	71/60	
4	40/M	7	2	MSCs	Autologues	Systémique	0.7 Million/kg par voie IV	40/34	38/34	40/32	
5	57/F	7	3	MSCs	Autologues	Tandem	8.97 intaranasale+50 IV	57/16	52/15	49/15	
6	65/F	6	2	MSCs	Autologues	Tandem	12.6 intaranasale+ 22 IV	27/10	9/8	12/8	
7	62/F	2	3	MSCs	Autologues	Systémique	1.0 millions/kg IV	34/24	25/15	25/16	
8	58/F	8	2	MSCs	Autologues	Systémique	0.5 millions/kg IV	36/31	27/23	27/21	
9	38/M	5	2	MSCs	Autologues	Tandem	10 intaranasale+ 33.75 IV	26/15	23/18	23/18	
10	48/M	5	2	MSCs	Autologues	Tandem	10 intaranasale+ 45 IV	30/15	16/14	16/12	
11	45/M	8	2	MSCs	Autologues	Systémique	0.5 millions/kg IV	57/13	57/13	32/12	
12	56/F	4	2	MSCs	Autologues	Systémique	0.8 millions/kg IV	38/24	36/26	38/19	

Tableau 11 : L'intensité des symptômes non moteurs dans le groupe d'étude avant la transplantation, 1 mois, et 3 mois après l'introduction de MSCs (Boika et al., 2020).

Groupe d'étude, n=12	Période d'observation			Valeur p
	Jour 0	2 Mois	3 Mois	
	(1)	(2)	(3)	
HDRS	12.5 [9 ;19.5]	8 [4 ;10]	7 [5 ;8]	$P_{1-2}=0.02$; $P_{1-3}=0.01$; $P_{2-3}=0.52$
PSQI	5.5 [2.5 ;14]	4.5 [1.5 ;11]	3 [3 ;11]	$P_{1-2}=0.24$; $P_{1-3}=0.17$; $P_{2-3}=0.79$
ESS	12 [6 ;13.5]	7.5 [5 ;10]	12 [6 ;10.5]	$P_{1-2}=0.01$; $P_{1-3}=0.02$; $P_{2-3}=0.07$
NMS	8 [6 ;13.5]	7.5 [5 ;10]	7 [6.5 ;10]	$P_{1-2}=0.06$; $P_{1-3}=0.41$; $P_{2-3}=0.86$
PDQ-39SI	45.5 [33.9 ;50.3]	31.7 [22.8 ;41.3]	32.1 [28.4 ;36.5]	$P_{1-2}=0.003$; $P_{1-3}=0.01$; $P_{2-3}=0.79$

Tableau 12 : L'intensité des symptômes non moteurs chez le groupe témoin dans le jour de ligne de base, 1 mois, et 3 mois plus tard (Me, Q25-Q75) (Boika et al., 2020).

Groupe de comparaison, n=11	Période d'observation			Valeur p
	Jour 0	2 Mois	3 Mois	
	(1)	(2)	(3)	
HDRS	6.0 [4.0;7.5]	7.0 [2.0;8.5]	7.5 [3.0;11.5]	$P_{1-2}=0.95$; $P_{1-3}=0.59$; $P_{2-3}=0.78$
PSQI	4.0 [3.5;5.0]	4.0 [4.0;5.0]	4.0 [3.0;5.0]	$P_{1-2}=0.24$; $P_{1-3}=0.59$; $P_{2-3}=0.15$
ESS	4.5 [3.0;5.5]	5.0 [4.0;5.0]	8.5 [7.0;9.0]	$P_{1-2}=0.62$; $P_{1-3}=0.07$; $P_{2-3}=0.14$
NMS	6.0 [5.0;9.5]	6.5 [5.0;7.5]	9.0 [7.0;9.0]	$P_{1-2}=0.53$; $P_{1-3}=1.0$; $P_{2-3}=0.71$
PDQ-39SI	34.2 [14.4;37.4]	31.3 [18.0;34.0]	31.3 [17.2;45.6]	$P_{1-2}=0.44$; $P_{1-3}=0.67$; $P_{2-3}=0.35$

Ces résultats montrent des différences statistiquement significatives entre le score MDS-UPDRS (section III) avant traitement et le score du 1^{er} mois dans l'off-période dans le groupe d'étude. Dans l'on-période, des différences statistiquement significatives entre le score avant thérapie et le 1^{er} mois ; dans le 1^{er} mois et le 3^{ème} mois n'ont pas été détectées.

Dans le groupe témoin, des différences statistiquement significatives entre le score du jour 0 et du 1^{er} mois ; du 1^{er} mois et du 3^{ème} mois n'ont pas été détectées à la fois dans l'off-période et l'on-période.

Une amélioration de l'humeur, une diminution significative de la somnolence diurne et la qualité du sommeil des patients ont été identifiées dans le groupe d'étude. Par 1^{er} mois, on a observé une diminution de 36 % du score selon l'échelle de dépression de Hamilton par rapport au jour 0. L'amélioration de l'humeur et une humeur dépressive diminuée ont été également détectées après 3^{ème} mois et se sont élevés à 44%. Au 3^{ème} mois, la qualité du sommeil évaluée par l'échelle PSQI, améliorée de 46 % par rapport aux données initiales, et la somnolence diurne, évaluée par l'échelle d'Epworth, a diminué de 42 %. Aussi il y avait également une augmentation statistiquement significative de la qualité de vie globale par l'échelle PDQ-39 (**Tableau 11**). D'autre côté il n'y avait aucune différence statistiquement significative lors de l'évaluation des mêmes symptômes dans la dynamique dans le groupe témoin (**Tableau 12**). L'efficacité de la thérapie a été également évaluée par l'échelle de NANOMÈTRE. Une tendance vers un nombre total diminué de manifestations non motrices de palladium entre le jour 0 et le 3^{ème} mois (**Tableau 10**). En revanche, les patients du groupe témoin au cours de la même période d'observation ont montré une tendance à l'augmentation des symptômes (**Tableau 12**).

Les données démontrent une diminution de la sévérité des symptômes moteurs et non moteurs de la maladie dans la période post-transplant. Ces résultats encourageants nous permettent de considérer l'application de MSCs dans le palladium comme thérapie modifiant le cours de la maladie. Cependant, cette méthode de traitement de palladium n'est pas un processus entièrement compris, qui exige des études additionnelles et une plus longue période de suivi dans la période post-transplant.

III.3. Immunothérapie

III.3.1. Définition

L'immunothérapie est un concept large comprenant des traitements qui induisent, renforcent ou suppriment le système immunitaire chez le patient. L'un des traitements de la MP pourrait être le contrôle du système auto-immun hyperactif par des molécules qui induisent une réponse immunitaire (antigènes) ou par l'utilisation de cellules immunitaires modifiées pouvant rendre le système auto-immun plus tolérant (**Vedam-Mai, 2021**).

III.3.2. Principe

L'immunothérapie est basée sur le principe de la liaison spécifique d'un antigène et d'un anticorps, et implique une immunisation active ou passive. Les souris peuvent recevoir une injection de α -syn d'origine humaine pour une immunisation active afin de favoriser la clairance des protéines ; alternativement, l'injection d'anticorps α -syn peut conduire à la formation de complexes antigène-anticorps qui sont éliminés par les lysosomes et la microglie pour une immunisation passive. Les anticorps peuvent également réduire l'activation des cellules immunitaires en éliminant d'abord les antigènes présentés par les cellules T CD8⁺ qui peuvent se différencier en cellules T cytotoxiques qui tuent les neurones. Les cellules T CD4⁺ activées se différencient en cellules T auxiliaires de type 1 et libèrent l'interleukine-2, le facteur de nécrose tumorale- β et d'autres cytokines qui provoquent une inflammation chronique ou une hypersensibilité de type retardé (**Sulzer et al., 2017**).

III.3.3. Etude préclinique

Des données expérimentales suggèrent que la progression de la MP peut survenir en raison de la propagation de formes pathologiques de l' α -syn extracellulaire dans le cerveau via un mécanisme de libération, d'absorption et d'ensemencement cellulaire (**Schofield et al., 2019**).

En 2019, Schofield et ses collègues ont développé un anticorps α -syn de haute affinité, MEDI1341, qui peut pénétrer dans le cerveau, séquestrer l' α -synucléine extracellulaire et atténuer la propagation de l' α -syn *in vivo* (**Schofield et al., 2019**). *In vitro*, ils ont évalué si MEDI1341 peut inhiber la transmission cellulaire des agrégats d' α -syn en utilisant des fibrilles d' α -syn préformées humaines (pffs) dans un système de test de culture cellulaire trans-puits SH-SY5Y (**Figure 19, A**). *In vivo*, ils ont testé l'anticorps anti- α -syn MEDI1341 dans un nouveau modèle murin basé sur des lentiviraux pour sa capacité à atténuer la propagation de l' α -syn dans le cerveau. Des souris ont reçu une injection de vecteur lentiviral

exprimant l' α -syn humaine (LV- α -syn) dans l'hippocampe droit, suivie une semaine plus tard d'une administration intrapéritonéale (Ip) avec MEDI1341 ou la version effectrice nulle, MEDI1341-D265A, ou avec un contrôle isotypique de souris IgG1, une fois par semaine pendant 13 semaines.

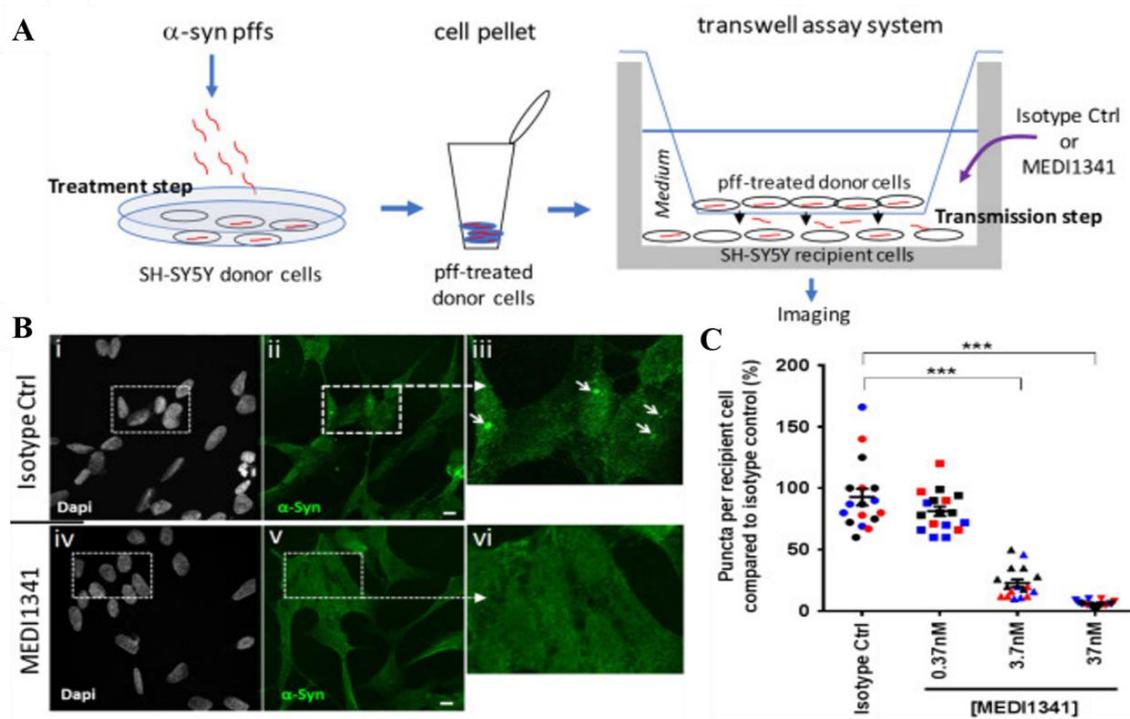


Figure 19 : MEDI1341 se lie aux fibrilles préformées d' α -syn (pffs) et inhibe la transmission de pff dans les cellules humaines. **(A)** Schéma du test de transmission de cellule à cellule trans-puits SH SY5Y α -synucléine. **(B)** Les cellules receveuses SH-SY5Y du test de transmission trans-puits pff ont été colorées par immunofluorescence pour l' α -Syn et contre-colorées avec une coloration nucléaire de Dapi, suivies d'une microscopie d'imagerie confocale. Le milieu de culture du test de transmission Pff a été prétraité avec un anticorps témoin d'isotype 37 nM (**panneaux i, ii, iii**) ou un anticorps 37 nM MEDI1341 (**panneaux iv, v, vi**) pendant 24 h avant l'imagerie. Des images confocales représentatives montrent de nombreux points lacrymaux d' α -Syn dans les cellules receveuses avec un traitement par anticorps de contrôle isotypique (**flèches blanches ii, iii**) et une absence de points lacrymaux d' α -Syn dans les cellules receveuses avec un traitement MEDI1341 (**v, vi**). Barre d'échelle dans les panneaux (**ii, v**) = 10 μ m. **(C)** Quantification de points lacrymaux d' α -syn dans les cellules receveuses obtenue à partir de l'analyse des images d'immunofluorescence représentées en **(B)**. Les données d'anticorps de contrôle d'isotype et d'anticorps MEDI1341 sont représentées sous forme de diagrammes de dispersion et les valeurs moyennes \pm SEM

pour chaque traitement sont également indiquées et représentent 3 expériences indépendantes. Chaque couleur représente les données de différentes expériences. ***P < 0,001 vs anticorps de contrôle isotypique ; ANOVA à sens unique avec les comparaisons multiples post-test de Dunnett (Schofield et al., 2019).

Ces résultats montrent que l'ajout de MEDI1341 au milieu de culture cellulaire a conduit à une forte diminution dépendante de la concentration du nombre de points positifs à l' α -synucléine dans les cellules receveuses par rapport aux cellules traitées par anticorps monoclonaux (mAb) de contrôle isotype (**Figure 19, B**). La transmission des pffs des cellules donneuses aux cellules receveuses a été inhibée à 3,7 nM et 37 nM de MEDI1341 de 70 % et 87 %, respectivement (**Figure 19, C**). Ainsi, dans un modèle cellulaire humain in vitro de propagation de cellule à cellule de l' α -syn, lorsque le MEDI1341 est ajouté au milieu de culture, il se lie à l' α -syn monomère et oligomère/filamenteuse extracellulaire (pffs) et bloque la transmission, réduisant fortement le niveau d'agrégats d' α -syn trouvés dans les cellules SH-SY5Y receveuses. Aussi les résultats ont constaté que la présence de MEDI1341 n'avait aucun effet statistiquement significatif sur le nombre de points observés dans les cellules receveuses. Cela a confirmé que la réduction médiée par MEDI1341 de points d' α -syn dans les cellules réceptrices dans l'étude de transmission expérimentale était très probablement due à l'inhibition de la transmission des pff entre les cellules donneuses et réceptrices via la séquestration des pffs dans le milieu trans-puits et l'inhibition d'absorption de pff dans les cellules réceptrices.

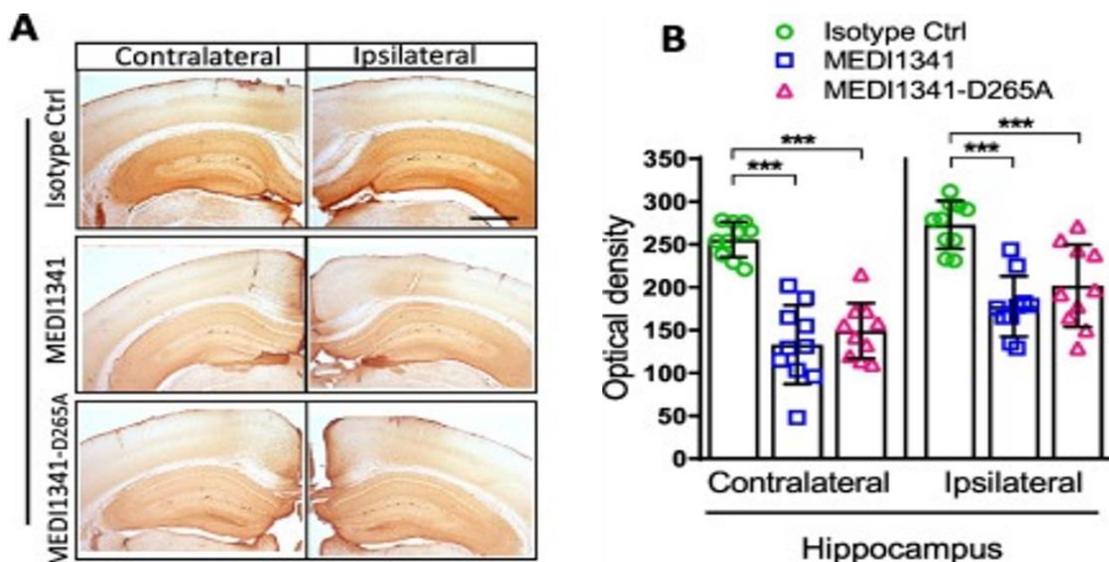


Figure 20 : MEDI1341 inhibe la propagation et l'accumulation de l' α -syn in vivo. (A) Coloration immunohistochimie de coupes coronales de cerveau de souris injectées avec LV-

α -syn dans l'hippocampe droit (ipsilatérale) et immunisées passivement avec un anticorps de contrôle isotypique (Ctrl), MEDI1341 ou anticorps effectrice-nulle MEDI1341-D265A. Des images représentatives sont affichées. **(B)** Analyse d'image automatisée et quantification de l'immunoréactivité de l' α -syn dans les coupes coronales hippocampiques ipsilatérales et controlatérales représentées en **(A)**. Les données présentées en **(B)** sont des nuages de points avec la valeur moyenne \pm SD de 10 traitements d'anticorps indépendants ($n = 10$ souris par groupe de traitement d'anticorps). *** $P < 0,001$ vs Isotype Ctrl ; ANOVA à sens unique avec le post-test de Dunnett (**Schofield et al., 2019**).

Ces résultats montrent que les niveaux hippocampiques ipsilatéraux et controlatéraux d' α -syn chez les souris immunisées passivement avec soit MEDI1341 ou la version effectrice-nulle mutant MEDI1341-D265A étaient significativement inférieurs aux niveaux chez les souris traitées avec l'anticorps de contrôle isotypique (Ctrl) (**Figure 20 A, B**). À un agrandissement plus élevé, des dépôts immunoréactifs d' α -syn étaient observables le long des axones ipsilatéraux du côté injecté et des axones controlatéraux du côté non injecté des souris suggérant que l' α -syn se propageant à l'hippocampe controlatérale peut se produire principalement sur le long des connexions axonales trans-hippocampiques.

D'après les résultats obtenus il est important de noter que la version effectrice-nulle de MEDI1341-D265A était tout aussi efficace que MEDI1341 pour réduire l'accumulation et la propagation de l' α -syn dans ce modèle.

III.3.4. Etude clinique

Les immunothérapies actives et passives sont actuellement poursuivies comme stratégies thérapeutiques pour cibler l' α -synucléine extracellulaire et empêcher la transmission de cellule à cellule (**Jamal, 2020**).

En 2021, Poewe et ses collègues ont réalisé une étude de phase 1 chez l'homme, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (l'hydroxyde d'aluminium dans du PBS), et visait à caractériser l'innocuité et la tolérance de l'immunisation active ciblant l' α -syn avec PD03A à deux doses différentes versus placebo chez des patients atteints de la MP (**Poewe et al., 2021**). Les patients âgés de 45 à 68 ans avec un diagnostic clinique de la MP (Les stades 1 à 2 de Hoehn et Yahr donnés au cours des 4 années précédentes étaient éligibles pour l'inclusion). Les patients devaient suivre un traitement à des doses stables de médicaments contre la MP pendant au moins 3 mois avant l'entrée dans l'étude. Les résultats

d'imagerie de base (transporteur de dopamine-SPECT (DAT-SPECT) et IRM) devaient être cohérents avec un diagnostic de MP. Les patients ont été randomisés (1 :1 :1), en utilisant une séquence générée par ordinateur avec des blocs de taille fixe (**Figure 21**).

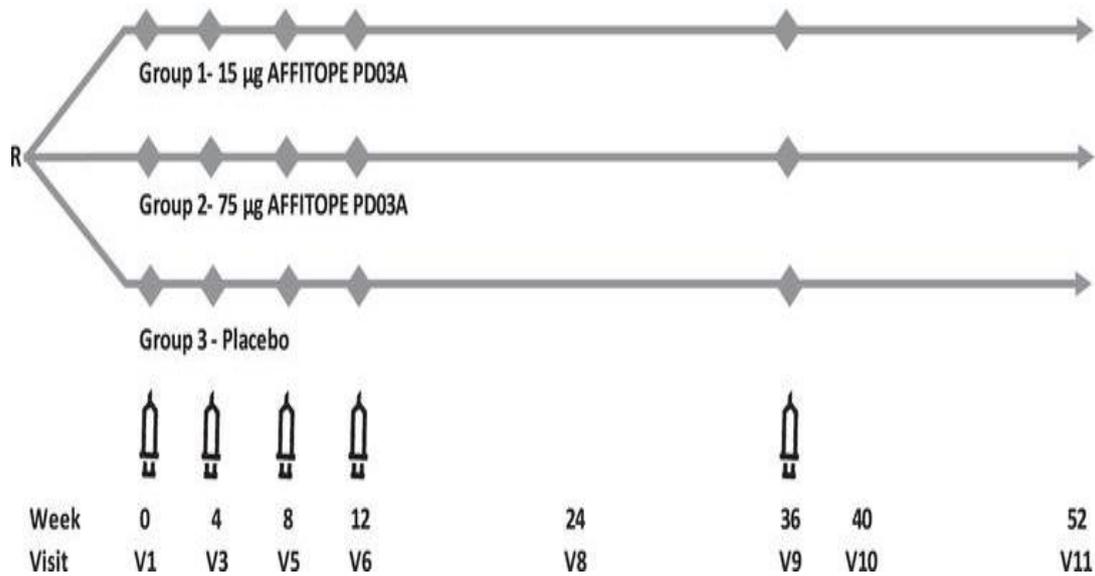


Figure 21 : Schéma d'étude de phase 1 PD03A. Des échantillons de sérum ont été prélevés au moment du dépistage, à l'inclusion et aux semaines 4, 8, 12, 24, 36, 40 et 52 (**Poewe et al., 2021**).

Tableau 13 : Les événements indésirables (**Poewe et al., 2021**).

	15 µg PD03A (N=12)	75 µg PD03A (N=12)	Placebo (N=12)
Patients avec ≥ 1 événements indésirables liés au traitement ; n (%)	12(100)	12(100)	12(100)
Patients présentant ≥ 1 événements indésirables graves liés au traitement ; n (%)	2 (16.7)	0	3 (25.0)
Patients présentant des événements indésirables liés au traitement entraînant l'arrêt du traitement ; n	0	0	0
Patients avec ≥ 1 réaction locale du site ; n (%)	12 (100)	10 (83.3)	12 (100)
Événements indésirables systémiques liés au traitement survenus chez au moins 1 patient dans n'importe quel groupe			
Mal de tête ; n (%)	0	1 (8,3)	0
Fatigue ; n (%)	0	0	1 (8,3)
Myalgie ; n (%)	1 (8,3)	1 (8,3)	0
Considéré comme probablement ou certainement lié au traitement de l'étude.			

L'incidence globale des événements indésirables liés au traitement est indiquée dans le tableau 04, mais la plupart des événements indésirables ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude. Les évaluations IRM en série ont également exclu les processus inflammatoires. Les événements indésirables systémiques liés au traitement étaient l'angor instable (n=1) ; incompetence de la valve mitrale (n=1) ; syncope et fracture lombaire (n=1) ; hernie inguinale (n=1), lésion cérébrale traumatique avec hématome sous-dural après une chute (n=1). Les examens DAT-SPECT n'ont pas montré de changements statistiquement significatifs jusqu'à la fin de l'étude dans n'importe quel groupe d'étude (**Tableau 13**)

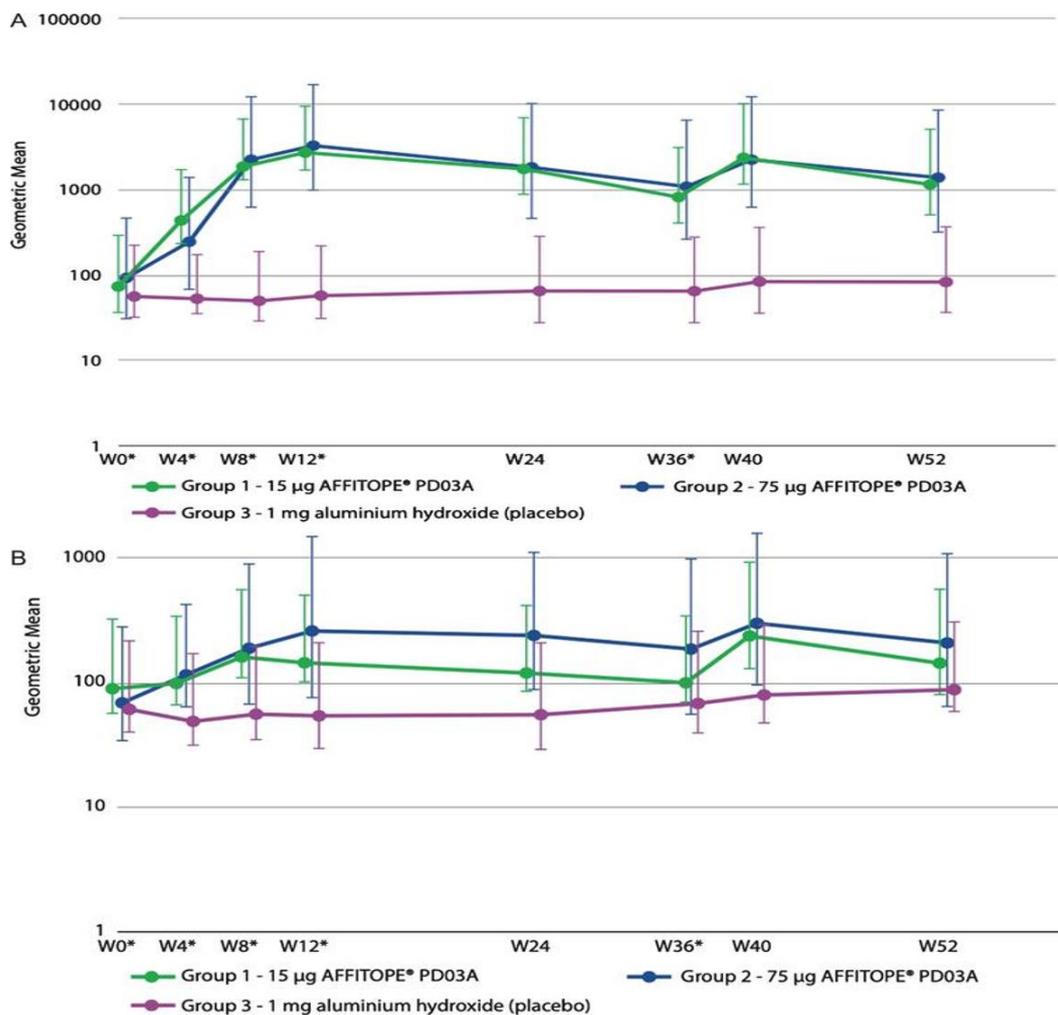


Figure 22 : Moyenne géométrique des titres d'anticorps au fil du temps pour (A) le peptide PD03A et (B) la séquence cible native sur l'α-syn (**Poewe et al., 2021**).

Les résultats montrent une réponse substantielle en anticorps IgG contre PD03 a été observée avec un titre maximum atteint à la semaine 12. Les différences de titres entre les deux groupes actifs par rapport au placebo étaient statistiquement significatives de la deuxième immunisation (**Figure 22**).

Conclusion

Depuis la découverte de la MP par James Parkinson, il y a presque deux cents ans, le tableau clinique a beaucoup évolué. Alors que la maladie était définie par les troubles moteurs que l'on connaît (tremblement de repos, akinésie et hypertonie), les troubles non-moteurs sont venus les compléter et sont aujourd'hui pris en compte dans les stratégies thérapeutiques. La MP se traduit par des troubles à la fois moteurs et psychiques dont l'importance influe sur le traitement mis en place afin de réguler ces symptômes. Cependant les traitements médicamenteux instaurés conduisent eux-mêmes à des troubles psychiques de type addictifs, que ce soient des troubles impulsifs comportementaux ou une véritable addiction au traitement dopaminergique. Ils constituent une entité de troubles du comportement d'ordre psychiatriques au sein d'un syndrome neurologique. La compréhension du fonctionnement des circuits neuronaux des ganglions de la base a été améliorée, même si l'ensemble des interactions n'est pas encore totalement défini. En effet, le modèle classique du fonctionnement des ganglions de la base, dans lequel la perte des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta entraîne un dysfonctionnement de ces ganglions, a été actualisé. Alors que les voies directes et indirectes du modèle classique sont remises en question, le modèle actualisé rencontré davantage met en avant l'ensemble des boucles de régulation neuronale au sein des ganglions de la base et entre les ganglions de la base et du cortex.

Depuis la découverte de la maladie de parkinson, plusieurs stratégies de traitements ont vu le jour et ainsi fait l'objet d'une forte évolution, notamment avec l'arrivée du traitement par lévodopa : traitement médicamenteux de référence, considérée comme la molécule la plus efficace sur les troubles moteurs. Cependant, à long terme, cette molécule provoque des fluctuations et une dyskinésie. D'autres classes pharmacologiques de traitements médicamenteux ont vu le jour par la suite pour constituer une alternative à la lévodopa à long terme, tels que : les agonistes dopaminergiques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B, les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase et l'amantadine, pouvant ainsi compléter la prise en charge du patient. Etant donné l'évolution perpétuelle de la maladie, les traitements médicamenteux perdent leur efficacité, deux autres stratégies ont été proposées aux patients : l'administration en continu d'apomorphine en sous-cutané ou la stimulation cérébrale profonde qui permet d'économiser environ 60% de la dose de médicaments. Malgré des recherches et des améliorations importantes, tous ces traitements

ne permettent pas d'arrêter l'évolution de la maladie. Ils permettent simplement de soulager le patient des symptômes infligés par la maladie. Ces symptômes sont invalidants et s'aggravent dans la majorité des cas avec le temps en dépit des traitements. L'un des objectifs des scientifiques a été de pouvoir remplacer les cellules endommagées au niveau cérébral.

Ce problème a été abordé par différentes approches en cours de développement : la thérapie cellulaire et la thérapie génique. Ceci représente une nouvelle façon d'envisager la prise en charge médicale de la MP. De nombreux essais cliniques ont été effectués dans le domaine de la maladie de parkinson suite à des effets bénéfiques observés chez les animaux, mais un certain nombre de défis et problèmes auxquels sont confrontées les thérapies et doivent être abordés.

Malgré les difficultés rencontrées et les méconnaissances des mécanismes précis de la maladie de MP, les chercheurs ont réussi à réduire les symptômes à certains niveaux. À l'heure actuelle ils orientent leur attention vers des nouveaux axes comme la thérapie génique la thérapie cellulaire et l'immunothérapie dans lesquelles, ces nouvelles thérapies présentent des activités clé, ceci vise soit à la protection des neurones dopaminergiques, soit à remplacer les neurones dopaminergiques détruites, L'immunothérapie est basée sur le principe de la liaison spécifique d'un antigène et d'un anticorps, et implique une immunisation active ou passive. par conséquent y'auras un ralentissement de l'évolution de la pathologie. Dans ce contexte plusieurs études précliniques et cliniques (*in vivo* et *in vitro*) ont été réalisées sur des modèles animaux et des cultures cellulaires connues qui montrent des effets bénéfiques et promoteurs sur la réduction des symptômes moteurs de la maladie.

Cependant, jusqu'au présent aucun traitement antiparkinsonien n'a prouvé des effets thérapeutiques radicalaires contre la MP dans les essais cliniques.

Références bibliographiques

- Armstrong, M.J., Okun, M.S., 2020. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *Jama* 323, 548–560.
- Ascherio, A., Schwarzschild, M.A., 2016. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 15, 1257–1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- Aurora, R.N., Kristo, D.A., Bista, S.R., Rowley, J.A., Zak, R.S., Casey, K.R., Lamm, C.I., Tracy, S.L., Rosenberg, R.S., American Academy of Sleep Medicine, 2012. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults--an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep* 35, 1039–1062. <https://doi.org/10.5665/sleep.1988>
- Bar-Gad, I., Morris, G., Bergman, H., 2003. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog. Neurobiol.* 71, 439–473. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.12.001>
- Bastide, M.F., Bézard, E., 2015. [L-dopa induced dyskinesia in Parkinson's disease]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 199, 201–212.
- Beaulieu, J.-M., Gainetdinov, R.R., 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.* 63, 182–217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
- Beghdadli, B., Ghomari, O., Hamimed, M.E.A., Azza, A., Edjekouane, I., Ider, M., Baraka, F., Abdi, L., Taleb, A., Benabadji, S., Kandouci, B.A., 2016. Maladie de Parkinson et facteurs de risque professionnels et environnementaux : enquête cas-témoins dans l'ouest algérien. *Arch. Mal. Prof. Environ.* 77, 21–26. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2015.08.010>
- Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E., Ioannidis, J.P.A., 2016. Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. *Parkinsonism Relat. Disord.* 23, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.12.008>
- Boika, A., Aleinikava, N., Chyzyk, V., Zafranskaya, M., Nizheharodava, D., Ponomarev, V., 2020. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period. *Surg. Neurol. Int.* 11, 380. https://doi.org/10.25259/SNI_233_2020
- Bordet, R., 2011. Bases pharmacologiques des effets disease modifier dans la maladie de Parkinson 8.
- Bougea, A., Spantideas, N., Katoulis, A., Stefanis, L., 2019. Levodopa-induced skin disorders in patients with Parkinson disease: a systematic literature review approach. *Acta Neurol. Belg.* 119, 325–336. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01195-3>
- Bourdenx, M., 2015. Approche multifactorielle de la dégénérescence parkinsonienne (phdthesis). Université de Bordeaux.
- Broussolle, D., 2014. Tertiarisation revisited in the perspective of Hill's views on services, with some insights on EU and France (No. 2014– 08), Working Papers of LaRGE Research

Center, Working Papers of LaRGE Research Center. Laboratoire de Recherche en Gestion et Economie (LaRGE), Université de Strasbourg.

Buddhala, C., Loftin, S.K., Kuley, B.M., Cairns, N.J., Campbell, M.C., Perlmutter, J.S., Kotzbauer, P.T., 2015. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2, 949–959. <https://doi.org/10.1002/acn3.246>

Cacabelos, R., 2017. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int. J. Mol. Sci.* 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18030551>

Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Di Pietro, M., Rispoli, M.G., Di Stefano, V., Ferri, L., Barbone, F., Vitale, M., Thomas, A., Sensi, S.L., Onofrj, M., Bonanni, L., 2019. A Stage-Based Approach to Therapy in Parkinson's Disease. *Biomolecules* 9, 388. <https://doi.org/10.3390/biom9080388>

Cerri, S., Mus, L., Blandini, F., n.d. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J. Park. Dis.* 9, 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>

Cesaro, P., Defebvre, L., 2014. Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson à la phase précoce (de novo et « lune de miel »). *Rev. Neurol. (Paris)* 170, 237–246. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.10.015>

Chang, C., Ramphul, K., 2021. Amantadine, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Chuang, Y.-H., Lill, C.M., Lee, P.-C., Hansen, J., Lassen, C.F., Bertram, L., Greene, N., Sinsheimer, J.S., Ritz, B., 2016. Gene-Environment Interaction in Parkinson's Disease: Coffee, ADORA2A, and CYP1A2. *Neuroepidemiology* 47, 192–200. <https://doi.org/10.1159/000450855>

Corvol, J.-C., 2020. Optimisation des traitements classiques et nouvelles perspectives thérapeutiques dans la maladie de Parkinson. *Bull. Académie Natl. Médecine* 204, 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.11.012>

Corvol, J.-C., Mariani, L.-L., 2018. [Therapeutic and pharmacologic perspectives in Parkinson's disease]. *Rev. Prat.* 68, 515–519.

Coune, P.G., Schneider, B.L., Aebischer, P., 2012. Parkinson's Disease: Gene Therapies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2, a009431. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009431>

Defebvre, L., Vérin, M., 2020. *La maladie de Parkinson*. Elsevier Health Sciences.

DeLong, M., Wichmann, T., 2010. Changing views of basal ganglia circuits and circuit disorders. *Clin. EEG Neurosci.* 41, 61–67. <https://doi.org/10.1177/155005941004100204>

DeMaagd, G., Philip, A., 2015. Parkinson's Disease and Its Management. *Pharm. Ther.* 40, 504–532.

Dhall, R., Kreitzman, D.L., 2016. Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of RYTARY (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety. *Neurology* 86, S13-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002510>

Doi, D., Magotani, H., Kikuchi, T., Ikeda, M., Hiramatsu, S., Yoshida, K., Amano, N., Nomura, M., Umekage, M., Morizane, A., Takahashi, J., 2020. Pre-clinical study of induced

- pluripotent stem cell-derived dopaminergic progenitor cells for Parkinson's disease. *Nat. Commun.* 11, 3369. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17165-w>
- Doi, D., Samata, B., Katsukawa, M., Kikuchi, T., Morizane, A., Ono, Y., Sekiguchi, K., Nakagawa, M., Parmar, M., Takahashi, J., 2014. Isolation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Dopaminergic Progenitors by Cell Sorting for Successful Transplantation. *Stem Cell Rep.* 2, 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.01.013>
- Dong, J., Cui, Y., Li, S., Le, W., 2016. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Curr. Neuropharmacol.* 14, 339–355. <https://doi.org/10.2174/1570159X14666151120123025>
- Ebada, M.A., Alkanj, S., Ebada, M., Abdelkarim, A.H., Diab, A., Aziz, M.A.E., Soliman, A.M., Fayed, N., Bahbah, E.I., Negida, A., 2019. Safety and Efficacy of Levetiracetam for the Management of Levodopa- Induced Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 18, 317–325. <https://doi.org/10.2174/1871527318666190314101314>
- Elbaz, A., Carcaillon, L., Kab, S., Moisan, F., 2016. Epidemiology of Parkinson's disease. *Rev. Neurol. (Paris)* 172, 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.09.012>
- Elshoff, J.-P., Cawello, W., Andreas, J.-O., Mathy, F.-X., Braun, M., 2015. An update on pharmacological, pharmacokinetic properties and drug-drug interactions of rotigotine transdermal system in Parkinson's disease and restless legs syndrome. *Drugs* 75, 487–501. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0377-y>
- Emborg, M.E., Carbon, M., Holden, J.E., Doring, M.J., Ma, Y., Tang, C., Moirano, J., Fitzsimons, H., Roitberg, B.Z., Tuccar, E., Roberts, A., Kaplitt, M.G., Eidelberg, D., 2007. Subthalamic glutamic acid decarboxylase gene therapy: changes in motor function and cortical metabolism. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 501–509. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600364>
- Ew, L., Ek, T., 2017. Genes and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. *Int. Rev. Neurobiol.* 133, 111–127. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2017.05.029>
- Feng, L.R., Maguire-Zeiss, K.A., 2010. Gene Therapy in Parkinson's Disease: Rationale and Current Status. *CNS Drugs* 24, 177–192. <https://doi.org/10.2165/11533740-000000000-00000>
- Finberg, J.P.M., 2019. Inhibitors of MAO-B and COMT: their effects on brain dopamine levels and uses in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* 126, 433–448. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1952-7>
- Fisone, G., Bezard, E., 2011. Molecular mechanisms of l-DOPA-induced dyskinesia. *Int. Rev. Neurobiol.* 98, 95–122. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381328-2.00004-3>
- Fox, S.H., Katzenschlager, R., Lim, S.-Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C.G., Sampaio, C., 2011. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc.* 26 Suppl 3, S2-41. <https://doi.org/10.1002/mds.23829>
- Giannini, G., Francois, M., Lhommée, E., Polosan, M., Schmitt, E., Fraix, V., Castrioto, A., Ardouin, C., Bichon, A., Pollak, P., 2019. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 93, e97–e105.

- Han, J.W., Ahn, Y.D., Kim, W.-S., Shin, C.M., Jeong, S.J., Song, Y.S., Bae, Y.J., Kim, J.-M., 2018. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J. Korean Med. Sci.* 33, e300. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e300>
- Hirsch, L., Jette, N., Frolkis, A., Steeves, T., Pringsheim, T., 2016. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 46, 292–300. <https://doi.org/10.1159/000445751>
- Horellou, P., Mallet, J., 1997. Gene therapy for Parkinson's disease. *Mol. Neurobiol.* 15, 241–256. <https://doi.org/10.1007/BF02740636>
- Isaias, I.U., Spiegel, J., Brumberg, J., Cosgrove, K.P., Marotta, G., Oishi, N., Higuchi, T., Küsters, S., Schiller, M., Dillmann, U., van Dyck, C.H., Buck, A., Herrmann, K., Schloegl, S., Volkman, J., Lassmann, M., Fassbender, K., Lorenz, R., Samnick, S., 2014. Nicotinic Acetylcholine Receptor Density in Cognitively Intact Subjects at an Early Stage of Parkinson's Disease. *Front. Aging Neurosci.* 6. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00213>
- Jamal, F., 2020. Immunotherapies Targeting α -Synuclein in Parkinson Disease. *Fed. Pract. Health Care Prof. VA DoD PHS* 37, 375–379. <https://doi.org/10.12788/fp.0026>
- Jankovic, J., Tan, E.K., 2020. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91, 795–808.
- Kalia, L.V., Lang, A.E., 2015a. Parkinson's disease. *Lancet Lond. Engl.* 386, 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kalia, L.V., Lang, A.E., 2015b. Parkinson's disease. *The Lancet* 386, 896–912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61393-3)
- Kaplitt, M.G., Feigin, A., Tang, C., Fitzsimons, H.L., Mattis, P., Lawlor, P.A., Bland, R.J., Young, D., Strybing, K., Eidelberg, D., Durr, M.J., 2007. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet Lond. Engl.* 369, 2097–2105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60982-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60982-9)
- Kardous, R., 2016. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson après stimulation cérébrale profonde: impact de la localisation des contacts stimulants. *Médecine Hum. Pathol.*
- Katsaiti, I., Nixon, J., 2018. Are There Benefits in Adding Catechol-O Methyltransferase Inhibitors in the Pharmacotherapy of Parkinson's Disease Patients? A Systematic Review. *J. Park. Dis.* 8, 217–231. <https://doi.org/10.3233/JPD-171225>
- Kiss, L.E., Soares-da-Silva, P., 2014. Medicinal chemistry of catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors and their therapeutic utility. *J. Med. Chem.* 57, 8692–8717. <https://doi.org/10.1021/jm500572b>
- Lacour, B., 2016. *Physiologie Humaine.*
- Lanciego, J.L., Luquin, N., Obeso, J.A., 2012. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2, a009621. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>

- Latt, M.D., Lewis, S., Zekry, O., Fung, V.S.C., 2019. Factors to Consider in the Selection of Dopamine Agonists for Older Persons with Parkinson’s Disease. *Drugs Aging* 36, 189–202. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0629-0>
- Lee, P.-C., Ahmed, I., Lorient, M.-A., Mulot, C., Paul, K.C., Bronstein, J.M., Ritz, B., Elbaz, A., 2018. Smoking and Parkinson disease: Evidence for gene-by-smoking interactions. *Neurology* 90, e583–e592. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004953>
- LeWitt, P.A., Hauser, R.A., Pahwa, R., Isaacson, S.H., Fernandez, H.H., Lew, M., Saint-Hilaire, M., Pourcher, E., Lopez-Manzanares, L., Waters, C., Rudzinska, M., Sedkov, A., Batycky, R., Oh, C., SPAN-PD Study Investigators, 2019. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 18, 145–154. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30405-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30405-8)
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, 2012. . National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda (MD).
- Maiti, P., Manna, J., Dunbar, G.L., 2017. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson’s disease: Targets for potential treatments. *Transl. Neurodegener.* 6, 28. <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0099-z>
- Mao, Q., Qin, W., Zhang, A., Ye, N., 2020. Recent advances in dopaminergic strategies for the treatment of Parkinson’s disease. *Acta Pharmacol. Sin.* 41, 471–482. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0365-y>
- Menon, R., Stacy, M., 2007. Apomorphine in the treatment of Parkinson’s disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 8, 1941–1950. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.12.1941>
- Minor, J.-M.L., Dillenseger, J.-P., 2019. *Neuroanatomie descriptive: Cours, atlas pratique et clés pour l’imagerie médicale.*
- Moisan, F., Spinosi, J., Delabre, L., Gourlet, V., Mazurie, J.-L., Bénatru, I., Goldberg, M., Weisskopf, M.G., Imbernon, E., Tzourio, C., Elbaz, A., 2015. Association of Parkinson’s Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case–Control Study in France. *Environ. Health Perspect.* 123, 1123–1129. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307970>
- Müller, T., Kuhn, W., Möhr, J.-D., 2019. Evaluating ADS5102 (amantadine) for the treatment of Parkinson’s disease patients with dyskinesia. *Expert Opin. Pharmacother.* 20, 1181–1187. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612365>
- Müller, T., Möhr, J.-D., 2019. Pharmacokinetics of monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson’s disease: current status. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 15, 429–435. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1607292>
- Naghavi, M., Abajobir, A.A., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abera, S.F., Aboyans, V., Adetokunboh, O., Afshin, A., Agrawal, A., Ahmadi, A., Ahmed, M.B., Aichour, A.N., Aichour, M.T.E., Aichour, I., Aiyar, S., Alahdab, F., Al-Aly, Z., Alam, K., Alam, N., Alam, T., Alene, K.A., Al-Eyadhy, A., Ali, S.D., Alizadeh-Navaei, R., Alkaabi, J.M., Alkerwi, A., Alla, F., Allebeck, P., Allen, C., Al-Raddadi, R., Alsharif, U., Altirkawi, K.A., Alvis-Guzman, N., Amare, A.T., Amini, E., Ammar, W., Amoako, Y.A., Anber, N., Andersen, H.H., Andrei, C.L., Androudi, S., Ansari, H., Antonio, C.A.T., Anwari, P., Ärnlöv,

J., Arora, M., Artaman, A., Aryal, K.K., Asayesh, H., Asgedom, S.W., Atey, T.M., Avila-Burgos, L., Avokpaho, E.F.G., Awasthi, A., Babalola, T.K., Bacha, U., Balakrishnan, K., Barac, A., Barboza, M.A., Barker-Collo, S.L., Barquera, S., Barregard, L., Barrero, L.H., Baune, B.T., Bedi, N., Beghi, E., Béjot, Y., Bekele, B.B., Bell, M.L., Bennett, J.R., Bensor, I.M., Berhane, A., Bernabé, E., Betsu, B.D., Beuran, M., Bhatt, S., Biadgilign, S., Bienhoff, K., Bikbov, B., Bisanzio, D., Bourne, R.R.A., Breitborde, N.J.K., Bulto, L.N.B., Bumgarner, B.R., Butt, Z.A., Cahuana-Hurtado, L., Cameron, E., Campuzano, J.C., Car, J., Cárdenas, R., Carrero, J.J., Carter, A., Casey, D.C., Castañeda-Orjuela, C.A., Catalá-López, F., Charlson, F.J., Chibueze, C.E., Chimed-Ochir, O., Chisumpa, V.H., Chitheer, A.A., Christopher, D.J., Ciobanu, L.G., Cirillo, M., Cohen, A.J., Colombara, D., Cooper, C., Cowie, B.C., Criqui, M.H., Dandona, L., Dandona, R., Dargan, P.I., das Neves, J., Davitoliu, D.V., Davletov, K., de Courten, B., Defo, B.K., Degenhardt, L., Deiparine, S., Deribe, K., Deribew, A., Dey, S., Dicker, D., Ding, E.L., Djalalinia, S., Do, H.P., Doku, D.T., Douwes-Schultz, D., Driscoll, T.R., Dubey, M., Duncan, B.B., Echko, M., El-Khatib, Z.Z., Ellingsen, C.L., Enayati, A., Ermakov, S.P., Erskine, H.E., Eskandarieh, S., Esteghamati, A., Estep, K., Farinha, C.S. e S., Faro, A., Farzadfar, F., Feigin, V.L., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, J.C., Ferrari, A.J., Feyissa, T.R., Filip, I., Finegold, S., Fischer, F., Fitzmaurice, C., Flaxman, A.D., Foigt, N., Frank, T., Fraser, M., Fullman, N., Fürst, T., Furtado, J.M., Gakidou, E., Garcia-Basteiro, A.L., Gebre, T., Gebregergs, G.B., Gebrehiwot, T.T., Gebremichael, D.Y., Geleijnse, J.M., Genova-Maleras, R., Gesesew, H.A., Gething, P.W., Gillum, R.F., Giref, A.Z., Giroud, M., Giussani, G., Godwin, W.W., Gold, A.L., Goldberg, E.M., Gona, P.N., Gopalani, S.V., Gouda, H.N., Goulart, A.C., Griswold, M., Gupta, R., Gupta, T., Gupta, V., Gupta, P.C., Haagsma, J.A., Hafezi-Nejad, N., Hailu, A.D., Hailu, G.B., Hamadeh, R.R., Hambisa, M.T., Hamidi, S., Hammami, M., Hancock, J., Handal, A.J., Hankey, G.J., Hao, Y., Harb, H.L., Hareri, H.A., Hassanvand, M.S., Havmoeller, R., Hay, S.I., He, F., Hedayati, M.T., Henry, N.J., Heredia-Pi, I.B., Herteliu, C., Hoek, H.W., Horino, M., Horita, N., Hosgood, H.D., Hostiuc, S., Hotez, P.J., Hoy, D.G., Huynh, C., Iburg, K.M., Ikeda, C., Ileanu, B.V., Irenso, A.A., Irvine, C.M.S., Islam, S.M.S., Jacobsen, K.H., Jahanmehr, N., Jakovljevic, M.B., Javanbakht, M., Jayaraman, S.P., Jeemon, P., Jha, V., John, D., Johnson, C.O., Johnson, S.C., Jonas, J.B., Jürisson, M., Kabir, Z., Kadel, R., Kahsay, A., Kamal, R., Karch, A., Karimi, S.M., Karimkhani, C., Kasaeian, A., Kassaw, N.A., Kassebaum, N.J., Katikireddi, S.V., Kawakami, N., Keiyoro, P.N., Kemmer, L., Kesavachandran, C.N., Khader, Y.S., Khan, E.A., Khang, Y.-H., Khoja, A.T.A., Khosravi, M.H., Khosravi, A., Khubchandani, J., Kiadaliri, A.A., Kieling, C., Kievlan, D., Kim, Y.J., Kim, D., Kimokoti, R.W., Kinfu, Y., Kissoon, N., Kivimaki, M., Knudsen, A.K., Kopec, J.A., Kosen, S., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kulikoff, X.R., Kumar, G.A., Kumar, P., Kutz, M., Kyu, H.H., Lal, D.K., Lalloo, R., Lambert, T.L.N., Lan, Q., Lansingh, V.C., Larsson, A., Lee, P.H., Leigh, J., Leung, J., Levi, M., Li, Y., Li Kappe, D., Liang, X., Liben, M.L., Lim, S.S., Liu, P.Y., Liu, A., Liu, Y., Lodha, R., Logroscino, G., Lorkowski, S., Lotufo, P.A., Lozano, R., Lucas, T.C.D., Ma, S., Macarayan, E.R.K., Maddison, E.R., Magdy Abd El Razek, M., Majdan, M., Majdzadeh, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malhotra, R., Malta, D.C., Manguerra, H., Manyazewal, T., Mapoma, C.C., Marczak, L.B., Markos, D., Martinez-Raga, J., Martins-Melo, F.R., Martopullo, I., McAlinden, C., McGaughey, M., McGrath, J.J., Mehata, S., Meier, T., Meles, K.G., Memiah, P., Memish, Z.A., Mengesha, M.M., Mengistu, D.T., Menota, B.G., Mensah, G.A., Meretoja, T.J., Meretoja, A., Milllear, A., Miller, T.R., Minnig, S., Mirarefin, M., Mirrakhimov, E.M., Misganaw, A., Mishra, S.R., Mohamed, I.A., Mohammad, K.A., Mohammadi, A., Mohammed, S., Mokdad, A.H., Mola, G.L.D., Mollenkopf, S.K., Molokhia, M., Monasta, L., Montañez, J.C., Montico, M., Mooney, M.D., Moradi-Lakeh, M., Moraga, P., Morawska, L., Morozoff, C., Morrison, S.D., Mountjoy-Venning, C., Mruts, K.B., Muller, K., Murthy, G.V.S., Musa, K.I., Nachega, J.B., Naheed, A., Naldi, L., Nangia, V., Nascimento, B.R.,

- Nasher, J.T., Natarajan, G., Negoii, I., Ngunjiri, J.W., Nguyen, C.T., Nguyen, Q.L., Nguyen, T.H., Nguyen, G., Nguyen, M., Nichols, E., Ningrum, D.N.A., Nong, V.M., Noubiap, J.J.N., Ogbo, F.A., Oh, I.-H., Okoro, A., Olagunju, A.T., Olsen, H.E., Olusanya, B.O., Olusanya, J.O., Ong, K., Opio, J.N., Oren, E., Ortiz, A., Osman, M., Ota, E., Pa, M., Pacella, R.E., Pakhale, S., Pana, A., Panda, B.K., Panda-Jonas, S., Papachristou, C., Park, E.-K., Patten, S.B., Patton, G.C., Paudel, D., Paulson, K., Pereira, D.M., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pervaiz, A., Petzold, M., Phillips, M.R., Pigott, D.M., Pinho, C., Plass, D., Pletcher, M.A., Polinder, S., Postma, M.J., Pourmalek, F., Purcell, C., Qorbani, M., Quintanilla, B.P.A., Radfar, A., Rafay, A., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, M.H.U., Rahman, M., Rai, R.K., Ranabhat, C.L., Rankin, Z., Rao, P.C., Rath, G.K., Rawaf, S., Ray, S.E., Rehm, J., Reiner, R.C., Reitsma, M.B., Remuzzi, G., Rezaei, S., Rezai, M.S., Rokni, M.B., Ronfani, L., Roshandel, G., Roth, G.A., Rothenbacher, D., Ruhago, G.M., Sa, R., Saadat, S., Sachdev, P.S., Sadat, N., Safdarian, M., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahathevan, R., Salama, J., Salamati, P., Salomon, J.A., Samy, A.M., Sanabria, J.R., Sanchez-Niño, M.D., Santomauro, D., Santos, I.S., Santric Milicevic, M.M., Sartorius, B., Satpathy, M., Schmidt, M.I., Schneider, I.J.C., Schulhofer-Wohl, S., Schutte, A.E., Schwebel, D.C., Schwendicke, F., Sepanlou, S.G., Servan-Mori, E.E., Shackelford, K.A., Shahrzad, S., Shaikh, M.A., Shamsipour, M., Shamsizadeh, M., Sharma, J., Sharma, R., She, J., Sheikhabaie, S., Shey, M., Shi, P., Shields, C., Shigematsu, M., Shiri, R., Shirude, S., Shiue, I., Shoman, H., Shrimme, M.G., Sigfusdottir, I.D., Silpakit, N., Silva, J.P., Singh, J.A., Singh, A., Skiadaresi, E., Sligar, A., Smith, D.L., Smith, A., Smith, M., Sobaih, B.H.A., Soneji, S., Sorensen, R.J.D., Soriano, J.B., Sreeramareddy, C.T., Srinivasan, V., Stanaway, J.D., Stathopoulou, V., Steel, N., Stein, D.J., Steiner, C., Steinke, S., Stokes, M.A., Strong, M., Strub, B., Subart, M., Sufiyan, M.B., Sunguya, B.F., Sur, P.J., Swaminathan, S., Sykes, B.L., Tabarés-Seisdedos, R., Tadakamadla, S.K., Takahashi, K., Takala, J.S., Talongwa, R.T., Tarawneh, M.R., Tavakkoli, M., Taveira, N., Tegegne, T.K., Tehrani-Banihashemi, A., Temsah, M.-H., Terkawi, A.S., Thakur, J.S., Thamsuwan, O., Thankappan, K.R., Thomas, K.E., Thompson, A.H., Thomson, A.J., Thrift, A.G., Tobe-Gai, R., Topor-Madry, R., Torre, A., Tortajada, M., Towbin, J.A., Tran, B.X., Troeger, C., Truelsen, T., Tsoi, D., Tuzcu, E.M., Tyrovolas, S., Ukwaja, K.N., Undurraga, E.A., Updike, R., Uthman, O.A., Uzochukwu, B.S.C., van Boven, J.F.M., Vasankari, T., Venketasubramanian, N., Violante, F.S., Vlassov, V.V., Vollset, S.E., Vos, T., Wakayo, T., Wallin, M.T., Wang, Y.-P., Weiderpass, E., Weintraub, R.G., Weiss, D.J., Werdecker, A., Westerman, R., Whetter, B., Whiteford, H.A., Wijeratne, T., Wiysonge, C.S., Woldeyes, B.G., Wolfe, C.D.A., Woodbrook, R., Workicho, A., Xavier, D., Xiao, Q., Xu, G., Yaghoubi, M., Yakob, B., Yano, Y., Yaseri, M., Yimam, H.H., Yonemoto, N., Yoon, S.-J., Yotebieng, M., Younis, M.Z., Zaidi, Z., Zaki, M.E.S., Zegeye, E.A., Zenebe, Z.M., Zerfu, T.A., Zhang, A.L., Zhang, X., Zipkin, B., Zodpey, S., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 390, 1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Nel, M.S., Petzer, A., Petzer, J.P., Legoabe, L.J., 2016. 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic Chem.* 69, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.09.004>
- Nguyen, T.K., Djilas, M., Nowacki, A., Mercanzini, A., Schüpbach, M., Renaud, P., Pollo, C., 2019. Analysis of patient-specific stimulation with segmented leads in the subthalamic nucleus. *PLoS One* 14, e0217985.
- Niethammer, M., Tang, C.C., Vo, A., Nguyen, N., Spetsieris, P., Dhawan, V., Ma, Y., Small, M., Feigin, A., During, M.J., Kaplitt, M.G., Eidelberg, D., 2018. Gene therapy reduces

Parkinson's disease symptoms by reorganizing functional brain connectivity. *Sci. Transl. Med.* 10. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau0713>

Ogungbenro, K., Pertinez, H., Aarons, L., 2015. Empirical and semi-mechanistic modelling of double-peaked pharmacokinetic profile phenomenon due to gastric emptying. *AAPS J.* 17, 227–236. <https://doi.org/10.1208/s12248-014-9693-5>

Parkinson, L., Magin, P.J., Thomson, A., Byles, J.E., Caughey, G.E., Etherton-Ber, C., Gnjidic, D., Hilmer, S.N., Lo, T.K.T., McCowan, C., Moorin, R., Pond, C.D., 2015. Anticholinergic burden in older women: not seeing the wood for the trees. *Med. J. Aust.* 202, 91–94. <https://doi.org/10.5694/mja14.00336>

Pezzoli, G., Cereda, E., 2013. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 80, 2035–2041. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318294b3c8>

Pinheiro, S.D., Serrão, M.P., Silva, T., Borges, F., Soares-da-Silva, P., 2019. Pharmacodynamic evaluation of novel Catechol-O-methyltransferase inhibitors. *Eur. J. Pharmacol.* 847, 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.027>

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., Lang, A.E., 2017a. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3, 1–21.

Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C.M., Halliday, G.M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., Lang, A.E., 2017b. Parkinson disease. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3, 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>

Poewe, W., Volc, D., Seppi, K., Medori, R., Lühns, P., Kutzelnigg, A., Djamshidian, A., Thun-Hohenstein, C., Meissner, W.G., Rascol, O., Schneeberger, A., Staffler, G., Investigators, on behalf of the A., Investigators, A. study, Poewe, W., Seppi, K., Djamshidian, A., deMarzi, R., Heim, B., Mangesius, S., Stolz, R., Wachowicz, K., Volc, D., Thun-Hohenstein, C., Riha, C., Schneeberger, A., Bürger, V., Galabova, G., 2021. Safety and Tolerability of Active Immunotherapy Targeting α -Synuclein with PD03A in Patients with Early Parkinson's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase 1 Study. *J. Park. Dis.* 11, 1079–1089. <https://doi.org/10.3233/JPD-212594>

Qian, H., Kang, X., Hu, J., Zhang, D., Liang, Z., Meng, F., Zhang, X., Xue, Y., Maimon, R., Dowdy, S.F., 2020. Reversing a model of Parkinson's disease with in situ converted nigral neurons. *Nature* 582, 550–556.

Rangel-Barajas, C., Coronel, I., Florán, B., 2015. Dopamine Receptors and Neurodegeneration. *Aging Dis.* 6, 349–368. <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0330>

Reich, S.G., Savitt, J.M., 2019. Parkinson's Disease. *Med. Clin. North Am.* 103, 337–350. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>

Riederer, P., Müller, T., 2017. Use of monoamine oxidase inhibitors in chronic neurodegeneration. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 13, 233–240. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1273901>

Rizek, P., Kumar, N., Jog, M.S., 2016. An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 188, 1157–1165. <https://doi.org/10.1503/cmaj.151179>

- Romagnolo, A., Merola, A., Artusi, C.A., Rizzone, M.G., Zibetti, M., Lopiano, L., 2019. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 6, 96–103. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12688>
- Schofield, D.J., Irving, L., Calo, L., Bogstedt, A., Rees, G., Nuccitelli, A., Narwal, R., Petrone, M., Roberts, J., Brown, L., Cusdin, F., Dosanjh, B., Lloyd, C., Dobson, C., Gurrell, I., Fraser, G., McFarlane, M., Rockenstein, E., Spencer, B., Masliah, E., Spillantini, M.G., Tan, K., Billinton, A., Vaughan, T., Chessell, I., Perkinson, M.S., 2019. Preclinical development of a high affinity α -synuclein antibody, MEDI1341, that can enter the brain, sequester extracellular α -synuclein and attenuate α -synuclein spreading in vivo. *Neurobiol. Dis.* 132, 104582. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104582>
- Schroll, H., Hamker, F.H., 2013. Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Front. Syst. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00122>
- Sego, O., Isibath, G.S.I., 2016. Approche de la thérapie cellulaire : Cas de la maladie de Parkinson ; Revue de littérature (Thesis).
- Stocchi, F., 2011. Continuous dopaminergic stimulation and novel formulations of dopamine agonists. *J. Neurol.* 258, S316-322. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6024-y>
- Stocchi, F., Torti, M., Fossati, C., 2016. Advances in dopamine receptor agonists for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 17, 1889–1902. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1219337>
- Sulzer, D., Alcalay, R.N., Garretti, F., Cote, L., Kanter, E., Agin-Liebes, J., Liang, C., McMurtrey, C., Hildebrand, W.H., Mao, X., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Oseroff, C., Pham, J., Sidney, J., Dillon, M.B., Carpenter, C., Weiskopf, D., Phillips, E., Mallal, S., Peters, B., Frazier, A., Lindestam Arlehamn, C.S., Sette, A., 2017. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature* 546, 656–661. <https://doi.org/10.1038/nature22815>
- Sun, S., Zhang, Q., Li, M., Gao, P., Huang, K., Beejadhursing, R., Jiang, W., Lei, T., Zhu, M., Shu, K., 2020. GDNF Promotes Survival and Therapeutic Efficacy of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *Cell Transplant.* 29, 096368972090851. <https://doi.org/10.1177/0963689720908512>
- Sveinbjornsdottir, S., 2016. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 139 Suppl 1, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jnc.13691>
- Tambasco, N., Romoli, M., Calabresi, P., 2018. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr. Neuropharmacol.* 16, 1239–1252. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170510143821>
- Tard, C., Delval, A., Duhamel, A., Moreau, C., Devos, D., Defebvre, L., Dujardin, K., 2015. Specific attentional disorders and freezing of gait in Parkinson's disease. *J. Park. Dis.* 5, 379–387.
- Teo, K.C., Ho, S.-L., 2013. Monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitors: implications for disease-modification in Parkinson's disease. *Transl. Neurodegener.* 2, 19. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-19>

Tessitore, A., Santangelo, G., De Micco, R., Giordano, A., Raimo, S., Amboni, M., Esposito, F., Barone, P., Tedeschi, G., Vitale, C., 2017. Resting-state brain networks in patients with Parkinson's disease and impulse control disorders. *Cortex* 94, 63–72.

Thibault, D., Kortleven, C., Fasano, C., Dal Bo, G., Trudeau, L.-É., 2010. Découvertes récentes sur la fonction et la plasticité des voies dopaminergiques du cerveau. *médecine/sciences* 26, 165–170. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010262165>

Timmusk, T., 2015. Neuronal-activity regulated gene expression: emphasis on BDNF. *SpringerPlus* 4. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-4-S1-L38>

Trenkwalder, C., Kuoppamäki, M., Vahteristo, M., Müller, T., Ellmén, J., 2019. Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves “off” time in a randomized trial. *Neurology* 92, e1487–e1496. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007173>

Tysnes, O.-B., Storstein, A., 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *J. Neural Transm. Vienna Austria* 1996 124, 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>

Vedam-Mai, V., 2021. Harnessing the immune system for the treatment of Parkinson's disease. *Brain Res.* 1758, 147308. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2021.147308>

Villar-Piqué, A., Lopes da Fonseca, T., Outeiro, T.F., 2016. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies. *J. Neurochem.* 139 Suppl 1, 240–255. <https://doi.org/10.1111/jnc.13249>

Willman, C., Tadi, P., 2021. Tolcapone, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Yayla, E.M., Yavuz, E., Bilge, U., Keskin, A., Binen, E., 2015. Drugs with anticholinergic side-effects in primary care. *Niger. J. Clin. Pract.* 18, 18–21. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.146969>

Zhang, Zhu, Zhang, S., Fu, P., Zhang, Zhang, Lin, K., Ko, J.K.-S., Yung, K.K.-L., 2019. Roles of Glutamate Receptors in Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20184391>

<https://ansm.sante.fr/>

<https://www.vidal.fr/>

Résumé

La maladie de parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative qui affecte les gens de 50 ans et plus, elle se caractérise essentiellement par une perte neuronale dopaminergique de la substance noire pars compacta associée à la présence des corps de Lewy. Actuellement ils existent plusieurs stratégies de thérapies possibles pour la MP. Les différentes thérapies disponibles comprennent les manipulations pharmacologiques dont la lévodopa, qui est un traitement médicamenteux de référence considéré comme la molécule la plus efficace sur les troubles moteurs mais provoquent des dyskinésies et des fluctuations motrices à long terme. A causes des effets néfastes et indésirables de la lévodopa les chercheurs ont tendance à étudier des thérapies dopaminergiques et non dopaminergiques, y compris les agonistes de la dopamine, les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B), les inhibiteurs de la catéchol-O méthyltransférase (ICOMT), l'amantadine et l'anticholinergique ; le recours à des traitements de seconde ligne peut être nécessaire pour rétablir la stimulation dopaminergique continue par stimulation intracérébrale ou par administration continue de médicaments dopaminergiques. Mais aujourd'hui le problème avec ces différentes stratégies est que la maladie continue d'évoluer. Donc l'un des objectifs phares des chercheurs est d'identifier de nouvelles thérapies : thérapies par cellules souches, géniques, et immunothérapie. Plusieurs essais cliniques de phase I et II sur des patients atteints de la MP ont été effectués suite aux effets bénéfiques constatés sur les essais précliniques. Ces thérapies innovantes apportent un espoir aux malades avec peut-être de futures applications thérapeutiques au-delà des essais cliniques.

Mots clés : Maladie de Parkinson, Substance noire pars compacta, manipulations pharmacologiques, thérapies par cellules souches, thérapies géniques, immunothérapie

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that affects people aged 50 and over, and is characterized primarily by dopaminergic neuronal loss of the substantia nigra pars compacta associated with the presence of Lewy bodies. Currently there are several possible therapy strategies for PD. The various therapies available include pharmacological manipulations including levodopa, which is the standard drug treatment considered to be the most effective molecule for motor disorders but causes dyskinesias and long-term motor fluctuations. Because of the harmful and unwanted effects of levodopa researchers tend to study dopaminergic and non-dopaminergic therapies, including dopamine agonists, Monoamine oxidase-B inhibitors (MAO-BIs), catechol-O-methyltransferase inhibitors (COMTIs), amantadine and anticholinergic; second-line therapy may be necessary to restore continued dopaminergic stimulation by intracerebral stimulation or by continuous administration of dopaminergic drugs. But currently, the problem with these different strategies is that the disease continues to evolve. So, one of the main goals of the researchers is to identify new therapies: stem cell therapy, gene therapy, and immunotherapy. Several phase I and II clinical trials in patients with PD have been carried out following the beneficial effects observed in preclinical trials. These innovative therapies bring hope to patients with perhaps future therapeutic applications beyond clinical trials.

Keywords: Parkinson's disease, Black substance pars compacta, pharmacological manipulations, stem cell therapies, gene therapies, immunotherapy

ملخص

مرض باركنسون هو مرض تنكسي عصبي يصيب الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 50 عامًا أو أكثر، ويتميز بشكل أساسي بفقدان الخلايا العصبية الدوبامينية للمادة السوداء المرتبط بوجود أجسام ليوي. يوجد حاليًا العديد من استراتيجيات العلاج الممكنة لمرض باركنسون. تشمل العلاجات المختلفة المتاحة التلاعب الدوائي بما في ذلك ليفودوبا، وهو العلاج القياسي الذي يُعتبر الجزيء الأكثر فعالية للاضطرابات الحركية ولكنه يسبب خلل الحركة وتقلبات حركية طويلة المدى. بسبب الآثار الضارة وغير المرغوب فيها لليفودوبا، يميل الباحثون إلى دراسة العلاجات الدوبامينية وغير الدوبامينية، بما في ذلك محفزات الدوبامين، مثبطات أكسيداز أحادي الأمين - ب (IMAO-B)، مثبطات الكاتيكول-O-ميثيل ترانسفيراز (ICOMT)، أمانتادين ومضادات الكولين، قد يكون علاج الخط الثاني ضروريًا لاستعادة التحفيز المستمر للدوبامين عن طريق التحفيز داخل المخ أو عن طريق الإغذاء المستمر لأدوية الدوبامين. لكن مشكلة هذه الاستراتيجيات المختلفة اليوم هي أن المرض يستمر في التطور. لذا فإن أحد الأهداف الرئيسية للباحثين هو تحديد علاجات جديدة: العلاج بالخلايا الجذعية، العلاج الجيني، والعلاج المناعي. تم إجراء العديد من التجارب السريرية للمرحلة الأولى والثانية على مرضى باركنسون بعد الآثار المفيدة التي لوحظت في التجارب قبل السريرية. تجلب هذه العلاجات المبتكرة الأمل للمرضى الذين ربما لديهم تطبيقات علاجية مستقبلية تتجاوز التجارب السريرية.

الكلمات المفتاحية: مرض باركنسون، المادة السوداء، التلاعب الدوائي، العلاج بالخلايا الجذعية، العلاج الجيني، العلاج المناعي.
