

LE MEILLEUR TRAITEMENT ACTUEL DE LA MALADIE DE PARKINSON INDUIT DES CHANGEMENTS IRRÉVERSIBLES

COMMUNIQUÉ DE PRESSE - PARIS – 15 FÉVRIER 2008

www.cnrs.fr/presse

La L-Dopa, précurseur de la dopamine¹, est le traitement de référence de la maladie de Parkinson malgré des effets secondaires importants. Des chercheurs du laboratoire "Mouvement, adaptation, cognition" (CNRS/ Universités Bordeaux 1 et 2) coordonnés par Erwan Bézard (Inserm), confirment aujourd'hui chez l'animal que dès sa toute première administration, la L-Dopa induit des modifications cérébrales irréversibles. Publiés le 13 février 2007 dans *Plos One*, ces travaux sont le fruit d'une collaboration avec des équipes suédoise et anglaise. Ils ouvrent notamment la voie vers de nouvelles cibles thérapeutiques qui permettraient de continuer à utiliser la L-Dopa, tout en évitant l'apparition de ses effets secondaires.

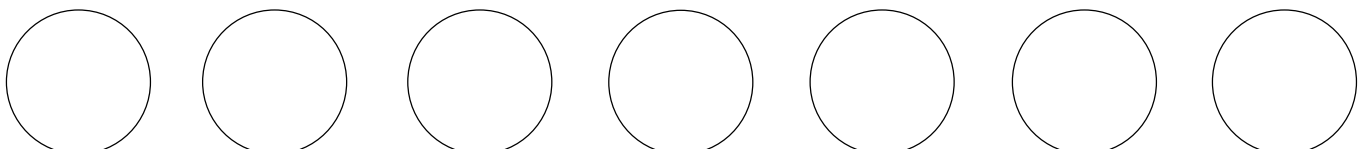
Des tremblements au repos, une certaine rigidité, un extrême ralentissement des mouvements, des troubles de la marche : le syndrome parkinsonien touche près de 6,3 millions de personnes dans le monde. Cette affection neuro-dégénérative se traduit par la disparition prématurée, lente et progressive des neurones produisant la dopamine. En découle une diminution significative de dopamine, à l'origine des symptômes, notamment moteurs, de la maladie. D'autres neurotransmetteurs (noradrénaline, sérotonine, acétylcholine) sont également affectés.

La L-dopa, précurseur de la dopamine, constitue actuellement le médicament le plus utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. Elle vise principalement à compenser le manque en dopamine dans le cerveau. Mais ce traitement, qui reste actuellement le plus utilisé², est néanmoins insatisfaisant en raison de ses effets secondaires importants. Parmi eux, et non des moindres, les dyskinésies, qui se manifestent par l'émergence de mouvements incontrôlés et involontaires. Les patients ainsi traités voient donc disparaître leurs symptômes parkinsoniens mais connaissent de plus en plus de difficultés à rester debout voire même assis.

Le groupe de recherche piloté par Erwan Bézard, chargé de recherche Inserm au sein de l'unité "Mouvement, adaptation et cognition" (CNRS/ Universités Bordeaux 1 et 2) avait déjà montré que les effets secondaires indésirables de la L-Dopa surviennent en même temps qu'une diminution de l'activité électrique de certaines structures cérébrales clés. L'équipe, en collaboration avec des chercheurs suédois et anglais, s'est alors penchée sur les événements responsables du passage d'une réponse

¹ Synthétisé dans le cerveau, ce neurotransmetteur – messenger chimique entre les neurones – est impliqué dans le contrôle des mouvements.

² Malgré les effets secondaires qu'elle engendre, la L-Dopa est le meilleur remède pour traiter la maladie de Parkinson du fait de son large spectre d'action (non seulement elle permet la synthèse de dopamine et de noradrénaline, mais elle module l'activité des neurones à sérotonine, également touchés dans cette pathologie).



« correcte » à la L-Dopa (correction des troubles moteurs parkinsoniens) à une réponse « incorrecte », à savoir l'apparition de troubles secondaires indésirables.

Malgré une réponse normale du cerveau à une première administration de L-Dopa, les chercheurs ont démontré, grâce à une modélisation extrêmement fine des stades cliniques chez le primate³ associée à une analyse des protéines concernées à large échelle, que cette première exposition induit des modifications irréversibles au niveau de la machinerie « protéique » cérébrale. En effet, les profils protéiques du striatum (zone du cerveau) des primates traités pour la première fois sont similaires à ceux des animaux sous L-Dopa depuis 4 à 5 mois. Précisément l'équipe a montré qu'une heure après la première absorption de ce médicament, des transformations irrémédiables s'étaient déjà opérées au niveau du protéome (c'est-à-dire l'ensemble des protéines synthétisées par une cellule). C'est la première fois que de tels mécanismes sont effectivement démontrés chez l'animal.

Sachant qu'après 4 à 5 mois de traitement, seule une partie de la population animale développe des effets secondaires (dyskinésies), les chercheurs ont identifié les protéines distinguant ces deux populations. Ce résultat important leur permet de sélectionner un certain nombre de cibles thérapeutiques potentielles. Les scientifiques vont désormais s'atteler à les valider afin de développer, *in fine*, des co-traitements. Ces derniers permettraient de continuer à utiliser la L-Dopa, tout en contrôlant les dyskinésies ou mieux, prévenant l'apparition de tels troubles.

BIBLIOGRAPHIE

Striatal proteomic analysis suggests that first L-dopa dose equates to chronic exposure. Birger Scholz, Marcus Svensson, Henrik Alm, Karl Sköld, Maria Fälth, Kim Kultima, Céline Guigoni, Evelyne Doudnikoff, Qin Li, Alan R. Crossman, Erwan Bezard, Per E. Andrén. *PLoS One*. 13 février 2018.

CONTACTS

Chercheur
Erwan Bezard
T 05 57 57 16 87 / 06 75 60 37 17
erwan.bezard@u-bordeaux2.fr

Presse
Priscilla Dacher (CNRS)
T 01 44 96 46 06
priscilla.dacher@cnrs-dir.fr

Anne Mignot (Inserm)
T 01 44 23 60 73
presse@olbiac.inserm.fr

³ Ces travaux ont été réalisés en Chine dans le laboratoire dirigé par E. Bezard à l'Académie des Sciences médicales de Beijing.

