



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Paris, le 15 juillet 2010

Information presse

Maladie de Parkinson, une nouvelle cible thérapeutique des troubles de la marche

Deuxième cause de handicap d'origine neurologique chez les personnes âgées, la maladie de Parkinson touche près de 150 000 personnes en France. Les tremblements et les raideurs caractéristiques de la maladie sont dus essentiellement à l'altération dans le cerveau des neurones qui véhiculent la dopamine. Aujourd'hui, l'équipe de Chantal François et d'Etienne Hirsch (Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, CNRS/Inserm/UPMC) suggère que les troubles de la marche, observés chez les patients à un stade avancé de la maladie, seraient liés à la dégénérescence d'un autre type de neurones, les neurones cholinergiques. Selon les auteurs, ils pourraient constituer une nouvelle cible potentielle pour le traitement pharmacologique des patients devenus résistants au traitement initial par la dopamine. Ces travaux, menés en étroite collaboration avec des cliniciens du groupe Pitié-Salpêtrière (AP-HP) sont publiés dans l'édition d'août de *The Journal of Clinical Investigation*.

Dans la maladie de Parkinson, les symptômes moteurs sont dus à la mort de certains neurones utilisant la dopamine comme messenger chimique : les neurones dopaminergiques. Ces symptômes disparaissent généralement grâce au traitement par la dopamine. Cependant, dans les formes avancées de la maladie, une résistance à ce traitement appar t, et des troubles de la marche et des chutes surviennent. L'hypothèse la plus probable est qu'il existe une structure non médiée par la dopamine et impliquée dans le contrôle de l'équilibre. Le noyau p donculopontin (PPN), structure cérébrale constituée, en partie, de neurones dont le messenger chimique est l'acétylcholine (neurones cholinergiques), constituait alors un candidat potentiel pour les chercheurs.

Pour déterminer son rôle dans le contrôle de la marche et de la posture, les chercheurs et cliniciens ont utilisé une approche expérimentale multidisciplinaire originale. Celle-ci combine des techniques d'IRM fonctionnelle, d'anatomie et de neurochirurgie. Sur la base d'analyses réalisées chez les sujets sains et malades, plusieurs observations ont permis de conclure à l'importance de ce noyau dans le contrôle de la marche et de la posture. Elles ont aussi permis de conforter l'hypothèse selon laquelle les troubles de la marche observés au cours de la maladie de Parkinson étaient dus à une lésion ou à un dysfonctionnement de cette petite structure cérébrale.

Gr ce à des études réalisées sur des sujets sains, les chercheurs ont montré que le noyau « s'active » lorsque les sujets s'imaginent marcher le long d'un couloir. Cette activation croît d'autant plus que la marche imaginaire s'accélère. Une analyse du tissu cérébral prélevé en post-mortem a montré par ailleurs que seuls les patients parkinsoniens ayant souffert de troubles de la marche et de l'équilibre présentent une perte de neurones cholinergiques dans

le noyau pédonculopontin. Chez des primates âgés parkinsoniens, on observe également une forte corrélation entre la perte d'équilibre et la perte de neurones cholinergiques du noyau. Enfin, les chercheurs ont prouvé que la lésion expérimentale des neurones cholinergiques dans cette structure conduit à des troubles de la marche et des déficits posturaux.

« Ces résultats sont très prometteurs, et constituent une nouvelle piste de recherche pour développer des stratégies thérapeutiques différentes. Par exemple, chez les patients parkinsoniens à un stade avancé de la maladie, on peut imaginer stimuler les neurones cholinergiques au niveau du tronc cérébral pour améliorer de façon efficace leurs troubles de l'équilibre » concluent Chantal François et Etienne Hirsch.

Pour en savoir plus

Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease.

Carine Karachi,^{1,2,3,4} David Grabli,^{1,2,3,4} Frédéric A. Bernard,^{1,2,3,5} Dominique Tandé,^{1,2,3}, Nicolas Wattiez,^{1,2,3} Hayat Belaid,^{1,2,3,4} Eric Bardinet,^{1,2,3} Annick Prigent,^{1,2,3}, Hans-Peter Nothacker,⁶ Stéphane Hunot,^{1,2,3} Andreas Hartmann,^{1,2,3,4}, Stéphane Lehéricy,^{1,2,3} Etienne C. Hirsch,^{1,2,3} and Chantal François^{1,2,3}

1Université Pierre et Marie Curie — Paris 6, CR-ICM, UMR-S975, Paris, France.

2INSERM, U975, Paris, France.

3CNRS, UMR 7225, Paris, France.

4Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

5Laboratoire d'Imagerie et de Neurosciences Cognitives, FRE 3289, CNRS/Université de Strasbourg, Strasbourg, France.

6Department of Pharmacology, School of Medicine, University of California, Irvine, California, USA.

Journal of Clinical Investigation, publication avancée en ligne du 12 juillet 2010

Contacts chercheurs

Etienne Hirsch: 01 42 16 22 02

etienne.hirsch@upmc.fr

Chantal François: 01 42 16 00 68

chantal.francois@upmc.fr

David Grabli: 01 42 16 17 94

david.grabli@psl.aphp.fr