

<b>Zeitschrift:</b>	Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera
<b>Herausgeber:</b>	Parkinson Schweiz
<b>Band:</b>	- (2011)
<b>Heft:</b>	102: Warum die Forschung neue Ansätze braucht = Pourquoi la recherche a besoin de nouvelles approches = Perché la ricerca ha bisogno di nuovi approcci
<b>Artikel:</b>	Plus de clairvoyance pour la recherche causale
<b>Autor:</b>	Jenner, Peter
<b>DOI:</b>	<a href="https://doi.org/10.5169/seals-815443">https://doi.org/10.5169/seals-815443</a>

### Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 16.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Plus de clairvoyance pour la recherche causale

**Le point de vue classique de la recherche causale sur la maladie de Parkinson a fait son temps. Dans l'organisme des parkinsoniens, les processus sont trop complexes pour que la seule observation de la carence en dopamine puisse mener à de nouvelles approches thérapeutiques.** Le Professeur Peter Jenner\* s'exprime à propos des altérations neurales en cas de Parkinson et explique son souhait de voir émerger des idées novatrices.



\* **Le Prof. Dr Peter Jenner** est directeur du Neurodegenerative Diseases Research Centre de la School of Health and Biomedical Sciences, King's College, à Londres.

Traditionnellement, la maladie de Parkinson est associée à la dégénérescence des neurones dopamnergiques dans la *substantia nigra* (substance noire, située dans le cerveau moyen) et à la perte de dopamine striatale qui en résulte, facteur déclenchant des symptômes moteurs. Un point de vue qui explique pourquoi depuis près de quarante ans, la substitution de la dopamine manquante par l'administration de lévodopa ou d'agonistes dopamnergiques constitue la clef de voûte du traitement antiparkinsonien. Un point de vue parfait dont la véracité n'est pas contestée, mais qui, comme nous le savons aujourd'hui, est nettement insuffisant.

En réalité, la maladie de Parkinson est définie par une multitude d'altérations pathologiques – dans le cerveau comme dans les organes périphériques – et par de nombreuses anomalies biochimiques cérébrales qui résultent des altérations pathologiques primaires ou des adaptations consécutives à la perte de dopamine.

Tout cela modifie également l'équilibre de différents autres systèmes neurotransmetteurs, qui à leur tour contribuent au déclenchement des symptômes moteurs et non moteurs du Parkinson. S'ajoutent à cela les fluctuations motrices (phénomène de « *wearing-off* » et phases « *on/off* ») et les complications motrices (dyskinésies, *freezing*) qui accompagnent le traitement médicamenteux et la progression de la maladie.

La multiplicité des facteurs cités et leur influence contradictoire explique la complexité de la maladie de Parkinson et le nombre de difficultés que doivent surmonter les médecins quand ils essaient de contrôler au mieux les différents aspects du tableau clinique très individuel du Parkinson.

## Tout inconvénient manifeste n'en est pas un

Nombre de ceux qui ont commencé la lecture de cet article ne souhaitent pas poursuivre au-delà de ce point. L'espoir de pouvoir isoler et analyser les relations très complexes décrites précédemment semble trop faible pour permettre une compréhension détaillée de la situation. Cependant, si abstrus que cela semble, c'est précisément de la complexité du Parkinson que pourrait découler une nouvelle approche pour le futur traitement médicamenteux d'une maladie qui est davantage un syndrome tout entier.

Ci-après, je souhaite notamment développer la conscience du fait que les processus de la maladie de Parkinson dépassent largement une simple baisse du taux de dopamine striatale et que les traitements futurs devraient suivre une approche « intégrale » afin d'obtenir une normalisation globale du déséquilibre des transmetteurs occasionné par la maladie de Parkinson.

## La pathologie du Parkinson

Quiconque sort de l'arène dopamine pour la première fois découvre rapidement l'ampleur et la complexité du tableau pathologique du Parkinson. La perte de neurones n'a pas lieu seulement dans les systèmes dopaminergiques. Elle concerne également différents systèmes monoaminergiques, parmi lesquels le locus caeruleus et les noyaux du raphé. Elle conduit à une baisse de la concentration en noradrénaline et en sérotonine (5-HT) (deux substances transmettrices comme la dopamine) dans différentes zones du cerveau.

Par ailleurs, lesdites projections cholinergiques corticales dégénèrent dans le prosencéphale. Il s'agit d'altérations pathologiques bien documentées, clai-



rement identifiables en tant que Parkinson par la présence de corps de Lewy. Les caractéristiques pathologiques dans les noyaux olfactifs, dans le noyau dorsal du nerf vague et du noyau pédonculopontin génèrent des altérations de l'innervation dans le tronc cérébral, le mésencéphale et le prosencéphale par les neurotransmetteurs acétylcholine, glutamate et GABA (acide gamma-aminobutyrique).

Une telle analyse détaillée des pertes de neurones dans le cerveau montre clairement qu'en cas de Parkinson, les neurones disparaissent dans des régions très différentes du cerveau – c'est la raison pour laquelle différents systèmes de transmission sont atteints.

Tout ceci indique que la maladie de Parkinson est caractérisée par des altérations pathologiques complexes qui ne concernent pas uniquement la dopamine, mais bien plusieurs neurotransmetteurs.

Malheureusement, personne ne sait très précisément comment tout cela mène aux symptômes du Parkinson. Cependant, étant donné que la maladie de Parkinson comporte des symptômes moteurs et non moteurs qui réagissent très mal, voire pas du tout à la médication dopamnergique, il est fort possible que ces symptômes résistants à la thérapie émanent de la perte de neurones non dopamnergiques en dehors des ganglions de la base – et soient donc imputables à un déséquilibre dans un autre système de transmission.

Cette hypothèse semble d'autant plus probable que l'on sait aujourd'hui que d'autres neurotransmetteurs – tels que la noradrénaline, la sérotonine (5-HT) et l'acétylcholine – interagissent de manière complexe avec les neurones dopamnergiques et jouent par conséquent, selon toute vraisemblance,

un rôle dans les aspects moteurs de la maladie de Parkinson. En outre, le lien entre les caractéristiques pathologiques dans les régions non-dopamnergiques du cerveau et la progression, c'est-à-dire l'évolution lente de la maladie, pourrait être d'une importance capitale.

À cet égard, nous sommes à présent contraints de penser de manière non conventionnelle.

**La maladie se déclare-t-elle tout à fait ailleurs ?**  
Jusqu'à présent, la recherche des causes du Parkinson mettait l'accent sur la substance noire et la perte de neurones dopamnergiques. Une approche qui pourrait se révéler fausse. En effet, certaines observations indiquent que la maladie de Parkinson n'apparaît ni dans la substance noire, ni dans les ganglions de la base !

Au contraire, on suppose qu'il s'agit plutôt d'une pathologie systémique qui trouve son origine dans les organes périphériques, chemine via le système nerveux central dans le tronc cérébral, s'étend dans le cerveau et seulement ensuite, atteint les neurones dopamnergiques de la substance noire avant que les neurones cholinergiques qui alimentent le prosencéphale soient détruits.

Certes, ce scénario est controversé – mais le concept de maladie progressive correspond parfaitement bien aux nombreuses altérations pathologiques et biochimiques et au fait que les symptômes moteurs n'apparaissent que relativement tard dans l'évolution de la maladie et qu'ils sont précédés par toute une série d'aspects non moteurs tels que la constipation, la perte d'odorat, les jambes sans repos, les troubles du comportement dans le sommeil paradoxal, les dépressions et les états anxieux. →

**Une pensée intégrative est requise aussi bien dans la recherche causale que dans le développement des médicaments.** En cas de Parkinson, les neurones dopamnergiques ne sont pas les seuls à mourir – la dégénérescence touche des neurones dans différentes régions du cerveau. C'est la raison pour laquelle les chercheurs élargissent leur pensée.



### L'espoir, c'est ce qui meurt en dernier.

Dans un avenir incertain, une superpilule pourra peut-être rétablir l'équilibre des systèmes de transmission perturbés en cas de Parkinson.

### Altérations adaptatives

Pour en revenir à la perte primaire de neurones dopaminergiques dans la substance noire, il s'avère que des altérations adaptatives dans les processus biochimiques apparaissent d'une part dans les réseaux des ganglions de la base, et d'autre part dans les boucles qui commandent les mouvements volontaires via le thalamus, le cortex moteur et en retour vers les ganglions de la base. En d'autres termes : si l'alimentation en dopamine des ganglions de la base via la substance noire est perturbée, l'activité des neurones qui utilisent les autres transmetteurs que la dopamine (p. ex. l'acétylcholine, le glutamate ou le GABA) est obligatoirement modifiée. Et ce parce que les neurones des ganglions de la base sont agencés dans des chaînes alignées ou parallèles, qui traitent les informations motrices, sensorielles et cognitives et permettent les mouvements contrôlés par le biais de boucles avant et arrière.

Ou plus simplement : en cas de Parkinson, la perte de dopamine modifie parallèlement l'activité électrique des neurones, au-delà de la voie dopaminergique endommagée ! La libération des neurotransmetteurs qui acheminent les signaux entre les neurones successifs de la chaîne est également transformée. Ainsi, la perte de dopamine dans les ganglions de la base génère également des modifications dans la transmission du signal par l'acétylcholine, le glutamate et le GABA. Cela explique pourquoi des médicaments tels que l'amantadine, antagoniste des récepteurs NMDA, et le benzhexol, antagoniste de la muscarine, qui agissent sur

**« Les futures approches thérapeutiques doivent viser une normalisation intégrale, et donc globale, du déséquilibre des transmetteurs qui caractérise le Parkinson. »**

d'autres systèmes de transmission que le système dopaminergique, peuvent influencer les symptômes du Parkinson. L'action positive d'une pallidotomie et de la stimulation cérébrale profonde s'explique.

### Que signifie tout cela ?

La substitution traditionnelle de la dopamine par la L-dopa permet sans aucun doute une amélioration drastique des symptômes moteurs du Parkinson et dans une certaine mesure, des problèmes non moteurs tels que les troubles du sommeil, les altérations de la perception sensorielle et les dépressions.

De grands défis doivent encore être relevés lors du traitement de toute la gamme des composantes pathologiques motrices (marche, équilibre) et – notamment – des nombreux aspects non moteurs (capacités cognitives, langage, comportements obsessionnels, douleurs), et des complications motrices connues (dyskinésies, *freezing*) et des fluctuations. Pour un meilleur contrôle thérapeutique, nous devons toutefois regarder et penser plus loin et créer de nouvelles conditions dans lesquelles

les altérations neuronales à la fois dopaminergiques et non dopaminergiques peuvent être abordées – et ce à l'intérieur comme à l'extérieur des ganglions de la base. En matière de traitement médicamenteux, nous devons donc adopter une approche intégrative, globale.

Il est éventuellement envisageable de cibler individuellement les systèmes non dopaminergiques, dont on sait qu'ils sont touchés par le Parkinson. Des tentatives sont déjà conduites actuellement, avec des médicaments qui agissent sur les récepteurs de la sérotonine (sarizotan), de la noradrénaline (fipamezole) et de l'adénosine (istradéfylline, preladenant) (voir également l'article « Nouveau monde », PARKINSON n° 100, pp. 46–49). Cependant, à ce jour ces substances ne constituent qu'un complément au traitement dopaminergique. Les patients doivent donc prendre encore plus de pilules et ces dernières n'apportent jusqu'à présent que peu de progrès.

### À la recherche de « la » superpilule

Le plus grand espoir reposeraient sur les médicaments multifonctionnels, qui combinent plusieurs effets pharmacologiques, remplacent la dopamine tout en stabilisant et en normalisant les anomalies des transmetteurs sur lesquelles reposent les nombreux symptômes de la maladie de Parkinson.

Toutefois, compte tenu de la complexité des liens de causalité, il est plus difficile de savoir comment une telle action intégrale doit être visée. La transformation de l'activité électrique des neurones pourrait être une possibilité. Elle est définie par le travail des dits canaux ioniques, qui régulent le flux du calcium, du potassium et du sodium vers les neurones et en dehors des neurones. Ce mécanisme général, qui est valable pour de nombreux types de neurones différents, pourrait offrir la future génération de molécules pour le traitement du Parkinson.

Des expériences prouvent le potentiel de tels concepts futuristes. Elles démontrent que les modifications de l'activité des canaux sodiques dans le sous-thalamus peuvent provoquer des modifications des décharges neuronales qui correspondent à celles provoquées par une stimulation cérébrale profonde.

De la même manière, les médicaments actifs pourraient également permettre des améliorations des composantes cliniques du Parkinson qui ne peuvent aujourd'hui être contrôlées que par des interventions chirurgicales. Une autre application pourrait toutefois en résulter : une normalisation de la fonction neuronale dans l'ensemble du cerveau.

Malheureusement, de tels médicaments restent jusqu'à présent un pur concept – et sont loin d'être disponibles. Il ne fait toutefois aucun doute que considérer le cerveau dans sa globalité fait davantage avancer la recherche que de se concentrer sur le seul système dopaminergique. Le Parkinson est beaucoup trop complexe pour cela.

Source : EPDA Plus, N° 14, 2010