

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 90

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Anne-Laure GOBERT

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2024

IMPACT DES NOUVELLES TECHNOLOGIES
DANS LA MALADIE DE PARKINSON

JURY

Président:

Dr. Marie-Claude VIAUD MASSUARD – Enseignant Chercheur à la Faculté pharmacie de Tours

Membres:

Etienne BARRAL – Directeur de Thèse, Pharmacien et Consultant en Stratégie en Innovation Santé pour l'Industrie Pharmaceutique chez Alcimed à Paris

Laurence DOUZIECH – Co-Directrice de Thèse & Enseignant Chercheur à la Faculté pharmacie de Tours

Stéphanie GERMON – Enseignant Chercheur à la Faculté pharmacie de Tours

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOULLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment:

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date: 22 Novembre 2024

L'étudiant
GOBERT Anne-Laure

Le Doyen de la Faculté Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Un grand merci à tous les membres du jury, Madame Viaud-Massuard, Madame Douziech, Monsieur Barral et Madame Germon pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'évaluer ce travail, et pour leur présence ce 22 novembre 2024.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse industrielle, M. Barral, et à ma co-directrice de thèse, Mme Douziech, pour leur encadrement et leur soutien tout au long de ce projet. Leur expertise et leurs conseils avisés ont été essentiels à chaque étape.

Enfin merci à toutes les personnes qui ont relu attentivement cette thèse et m'ont aidée à en améliorer la qualité, ainsi que mes parents et amis pour leur soutien et leurs encouragements constants, tant au cours de cette thèse que au long de mes années d'études.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	13
II. État de l'art sur la maladie de Parkinson	14
A. Emergence des maladies neurodégénératives	14
i. Les maladies neurodégénératives	16
ii. L'impact économique des MNDs	16
iii. Un enjeu sociétal majeur et des politiques publiques investies	17
iv. Appui et soutien du secteur privé	17
B. Présentation de la maladie de Parkinson	18
i. Epidémiologie	18
ii. Étiologie et facteurs de risque	19
iii. Physiopathologie de la maladie	20
1. Avant-propos	20
2. Les causes de la dégénérescence	22
3. Symptômes moteurs et non moteurs	25
iv. Impact sur la qualité de vie des patients et aidants	28
C. Parcours de soin traditionnel dans Parkinson	30
i. Diagnostic de la maladie	33
i. Traitements conventionnels	36
1. L'apport d'un précurseur de la dopamine: La Lévodopa (associé à la Carbidopa)	40
2. La stimulation directe des récepteurs à la dopamine: Les agonistes de la dopamine	41
3. La diminution de la dégradation de la dopamine via les inhibiteurs d'enzymes de la fente synaptique	41
4. Amantadine	43
ii. Suivi médical et gestion des symptômes par les patients	46
D. Limitations des traitements actuels et besoins non satisfaits	48
iii. Effets secondaires des médicaments	48
iv. Défis liés à la gestion des symptômes et aux fluctuations des traitements	50
III. Les nouvelles technologies dans la prise en charge de Parkinson	52
A. Typologie des nouvelles technologies	52
B. Les cas d'usage de ces technologies	52
i. Utilisation dans le diagnostic	52
1. Biomarqueur(s) par dosage biologique	54
a. Quantification de la protéine pathologique "l'alpha-synucléine mal replié"	54
b. Quantification de "l'ADN mitochondrial lésé"	58
2. Technologie de quantification et neuro-imagerie	59
a. Tomographie par cohérence optique	59
3. A propos des technologies de l'information	60
a. l'Intelligence Artificielle	60
b. Les IoTs	63

ii.	Utilisation dans le traitement et le suivi	64
1.	Les technologies invasives – stimulation cérébrale	65
c.	La Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)	65
d.	Implant cérébral auto-adaptatif	69
e.	Projet NIR (Near Infra red)	70
2.	Les technologies invasives – stimulation de la moelle épinière	71
a.	Neuroprothèse qui cible directement la moelle épinière	71
3.	Les technologies invasives, vecteur du principe actif	74
a.	La pompe à duodopa ou duodopathérapie	74
b.	Pompe DIVE (pompe intra-cérébroventriculaire pour diffuser de la dopamine)	76
4.	Les technologies non invasives	77
c.	Chirurgie par ultrasons focalisés guidée par résonance magnétique	77
d.	Réalité virtuelle et exergaming	80
e.	Autres technologies (ou IoT)	82
IV.	Analyse critique: impact de ces thérapies ?	86
V.	Conclusion et perspectives d'avenir	91
VI.	Bibliographie	92
VII.	Annexes	97

ABBREVIATIONS

AADC: décarboxylase des acides aminés aromatiques

BHE: Barrière hémato-encéphalique

COMT: Catéchol-O-méthyltransférase

DAT: Transporteur actif de la dopamine

DIVE: Dopamine IntraCérébroVentriculaire

IA: Intelligence artificielle

I-MAO B: inhibiteur de la dégradation de la dopamine

LCR: Liquide céphalorachidien

MAO-B: Monoamine oxydase B

MNDs: Maladies neurodégénératives

NIR: Near Infrared

OCT: Tomographie par cohérence optique

PCR: Polymerase Chain Reaction

UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale

GLOSSAIRE

Acétylcholine: Neurotransmetteur central, impliqué dans la mémoire et l'apprentissage, ou encore dans l'activité périphérique, les muscles et les fonctions végétatives (comme la digestion...).

Alpha-synucléine: Protéine impliquée dans la régulation de la libération de neurotransmetteurs et qui s'accumule dans les corps de Lewy dans la maladie de Parkinson.

Apoptose: Processus de mort cellulaire programmée, essentiel pour le développement et le maintien de la santé des tissus.

Barrière hémato-encéphalique: barrière qui protège le cerveau des agents pathogènes, des toxines et des hormones circulant dans le sang.

COMT (Catéchol-O-méthyltransférase): Enzyme qui dégrade les neurotransmetteurs comme la dopamine.

Corps de Lewy: Agrégats anormaux de protéines, principalement d'alpha-synucléine, trouvés dans les cellules nerveuses des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Dysautonomie: Dysfonctionnement du système nerveux autonome, qui contrôle les fonctions involontaires comme la fréquence cardiaque et la digestion.

Dyskinésie (comprend akinésie, bradykinésie et hypokinésie): Troubles du mouvement, y compris l'incapacité de bouger (akinésie), la lenteur des mouvements (bradykinésie) et la réduction des mouvements (hypokinésie).

Exergaming: jeux vidéo qui intègrent une composante physique, nécessitant que les joueurs soient actifs pour participer.

Hypertonie: Augmentation anormale du tonus musculaire, souvent observée dans la maladie de Parkinson.

Hyposmie: Altération de l'olfaction.

Idiopathique: Terme qui désigne une maladie dont la cause est inconnue.

Immunité adaptative: Partie du système immunitaire qui développe une réponse spécifique à un antigène.

Immunité innée: Partie du système immunitaire qui fournit une défense immédiate et non spécifique contre les infections.

MAO-B (Monoamine oxydase B): Enzyme qui dégrade la dopamine dans le cerveau.

Mitochondries: Organites cellulaires responsables de la production d'énergie.

Mitophagie: processus de dégradation des mitochondries endommagées par la cellule.

MNDs (Maladies neurodégénératives): Affections qui touchent le système nerveux central.

PCR (Polymerase Chain Reaction): Technique de répllication ciblée in vitro qui permet d'obtenir, à partir d'un échantillon difficile et peu abondant, d'importantes quantités d'un fragment d'ADN spécifique et de longueur définie.

Protéine: Molécule composée d'acides aminés, essentielle pour la structure, la fonction et la régulation des tissus et des organes.

Protéine chaperonne: Protéine qui aide au repliement correct des autres protéines.

Ubiquitine-protéasome: Système cellulaire responsable de la dégradation des protéines endommagées ou mal repliées.

Test western blot: technique de biologie moléculaire qui permet de détecter et d'identifier des protéines spécifiques dans un échantillon biologique complexe en les séparant par électrophorèse, en les transférant sur une membrane, puis en les révélant à l'aide d'anticorps.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Espérance de vie moyenne entre 1950 et 2010 dans 12 pays Européens (France, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, RU, Suisse, Allemagne, Autriche, Belgique, Finlande, Norvège, Suède) à partir du tableau I (ci-dessous) (1)	14
Figure 2: Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson en France en 2020, par âge et sexe	18
Figure 3: Projections du nombre de cas parkinsoniens de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030, par sexe	19
Figure 4: Comparaison de la transmission dopaminergique chez le sujet sain et un sujet atteint de la maladie de Parkinson, © Institut du Cerveau	20
Figure 5: Les 3 grandes voies dopaminergiques dans le cerveau (11)	21
Figure 6: Les symptômes de la maladie de Parkinson (17)	26
Figure 7: Impact de la dégénérescence des neurones dopaminergiques sur les neurones cholinergiques (Katzung, 1998)	27
Figure 8: Parcours de soin recommandé d'un patient atteint de la maladie de Parkinson (23)	32
Figure 9: Diagnostic de la maladie de Parkinson (25)	34
Figure 10: Schéma thérapeutique recommandé dans la maladie de Parkinson (27)	36
Figure 11: Fonctionnement normale d'une synapse (28)	38
Figure 12: Fonctionnement de la synapse avec la maladie de Parkinson sans traitement	39
Figure 13: Métabolisme de la L-DOPA (29)	40
Figure 14: Fonctionnement de la synapse avec les différents mécanismes d'action des antiparkinsoniens	42
Figure 15: Phénomène On-Off de la maladie de Parkinson (38)	51
Figure 16: Isolement et caractérisation des VE dérivées du plasma: Illustration schématique du protocole utilisé pour isoler les VE à partir d'échantillons de plasma humain. Le sang de patients atteints de la maladie de Parkinson et de témoins a été prélevé.	55
Figure 17: Le test RT-QuIC sur des échantillons de peau (©Sireesha Manne)	57
Figure 18: Évolution du biomarqueur de la maladie de Parkinson	62
Figure 19: Schéma implantation de la SCP chez un patient parkinsonien	66
Figure 20: Imagerie du cerveau montrant la disposition des électrodes à SCP	67
Figure 21: Implantation d'un dispositif NIR © CEA-Leti	70
Figure 22: Conception de la neuroprothèse pour la maladie de Parkinson	73
Figure 23: Installation de la pompe Duodopa® (61)	75
Figure 24: Fonctionnement de la technologie DIVE (dopamine intracérébroventriculaire)	77
Figure 25: Les structures du cerveau: ganglion de la base (Inserm)	78
Figure 26: Les ultrasons focalisées	79
Figure 27: Représentation du jeu vidéo Toap Run	82
Figure 28: Cuillère Liftware	83
Figure 29: Représentation du Gyroglove	83
Figure 30: Stylo Arc (68)	84
Figure 31: Technologie Rempark	85

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I: Espérance de vie à la naissance (en années) chez les hommes versus chez les femmes, entre 1950 et 2010, dans 12 pays Européens (1)</i>	15
<i>Tableau II: Les traitements antiparkinsoniens conventionnels (11)</i>	43
<i>Tableau III: Tableau de suivi de la maladie de Parkinson (37)</i>	47
<i>Tableau IV: Principaux effets indésirables des antiparkinsoniens (11)</i>	48
<i>Tableau V: Conditions pour bénéficier de la SCP (55)</i>	68

I. Introduction

Mon projet de thèse se focalisera sur la **maladie de Parkinson**, seconde pathologie neurodégénérative la plus fréquente dans le monde. Selon l’OMS, la maladie de Parkinson est définie comme « une maladie du cerveau qui entraîne des problèmes moteurs, des troubles de la santé mentale et du sommeil, ainsi que des douleurs et d’autres problèmes de santé ». La maladie entraîne un lourd handicap, qui commence par des symptômes moteurs et évolue progressivement vers des troubles cognitifs graves chez les personnes touchées. Actuellement, les médicaments existants visent principalement à atténuer les symptômes sans pouvoir ralentir la progression de la maladie, et leur efficacité tend à diminuer avec le temps. Cela pose de véritables défis pour les sociétés, car la maladie continue de toucher de plus en plus de personnes.

L'objet de cette thèse est d'explorer les nouvelles technologies qui pourraient améliorer significativement la prise en charge des patients atteints de la maladie de Parkinson, du diagnostic au suivi en passant par les traitements. Par « nouvelles technologies », il est question des technologies incrémentales ou disruptives, « liées au diagnostic » (e.g., IRM, nouveaux systèmes d'exploration fonctionnelle, IA), « au traitement et au suivi » (e.g., dispositifs médicaux innovants, robotique, objets connectés, réalité virtuelle). Mon projet de thèse vise à explorer l’ensemble des dispositifs médicaux et autres technologies en dehors des traitements médicamenteux et autres thérapies qui pourraient améliorer la maladie. Par conséquent, les nouvelles thérapies, telles que la thérapie génique et la thérapie cellulaire, ne seront pas approfondies ici. Le recensement des technologies présenté dans cette thèse a été réalisé sur une période de 15 à 20 ans.

Après avoir identifié et décrit ces technologies, cette étude se concentrera sur **l’analyse de leur impact en prenant en compte plusieurs facteurs**:

- leur effet sur **l'évolution et la symptomatologie de la maladie** (e.g., la progression de la maladie est-elle ralentie ? Les symptômes sont-ils atténués ?),
- leur **influence sur la qualité de vie des patients et de leurs aidants** (e.g., amélioration et facilitation de la vie quotidienne),
- et leur **contribution aux avancées scientifiques** (comme l'utilisation de l'IA pour découvrir de nouveaux traitements ou pour la détection précoce de la maladie de Parkinson).

II. État de l'art sur la maladie de Parkinson

A. Emergence des maladies neurodégénératives

Au lendemain de la Seconde Guerre mondiale, des avancées médicales fulgurantes sont réalisées, parmi lesquelles la première greffe de cœur en 1967 et la conception de stimulateurs cardiaques (pacemakers). Viennent ensuite les premiers scanners et IRM dans les années 1970, qui révolutionneront le diagnostic bien des années plus tard.

C'est également dans les années 1950 que les plus grandes classes d'antibiotiques sont découvertes, permettant ainsi de réduire considérablement la propagation des épidémies et des maladies endémiques. Les progrès scientifiques se poursuivent et les modes de vie évoluent, si bien que l'espérance de vie en Europe augmente de manière significative (Figure 1, Tableau I).

En 2020, l'espérance de vie à la naissance en Europe était de 80,4 ans (77,5 ans pour les hommes et 83,2 ans pour les femmes), contre 64 ans en 1950 (61 ans pour les hommes et 66 ans pour les femmes). Les causes traditionnelles de décès ont diminué, mais ce phénomène est rapidement contrebalancé par la recrudescence de nouvelles maladies endémiques, connues sous le nom de maladies de dégénérescence ; (1) parmi elles, les **maladies neurodégénératives**, les maladies cardiovasculaires, le cancer ou encore diabète.

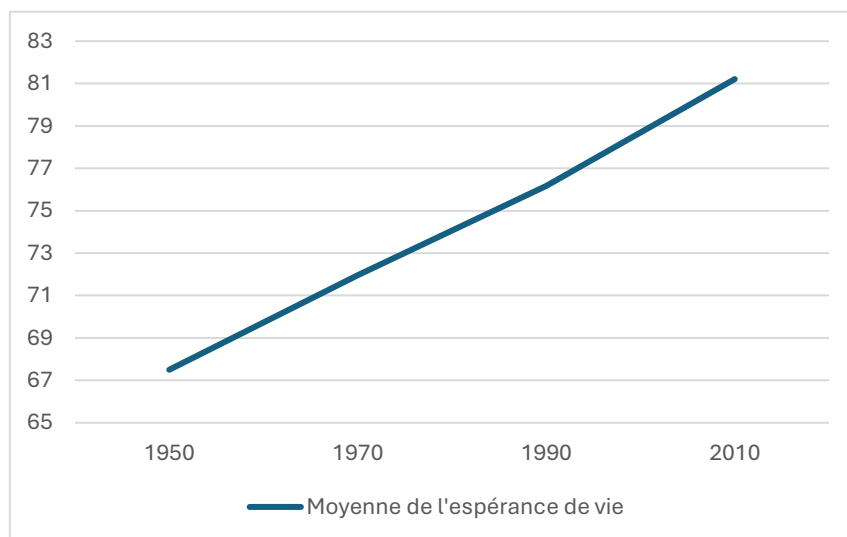


Figure 1: Espérance de vie moyenne entre 1950 et 2010 dans 12 pays Européens (France, Irlande, Luxembourg, Pays-Bas, RU, Suisse, Allemagne, Autriche, Belgique, Finlande, Norvège, Suède) à partir du tableau I (ci-dessous) (1)

	1950		1970		1990		2010	
	H	F	H	F	H	F	H	F
France	64	69	68	76	73	81	78	85
Irlande	65	67	68	73	72	78	78	85
Luxembourg	64	68	68	73	72	79	78	84
Pays-Bas	70	73	67	77	74	80	79	83
RU	66	71	71	75	73	79	79	84
Suisse	66	71	69	76	74	81	80	85
Allemagne	-	-	-	74	72	78	78	83
Autriche	62	67	68	74	72	79	78	84
Belgique	62	67	67	74	73	80	78	83
Finlande	60	68	66	74	71	79	77	84
Norvège	70	73	71	77	73	80	79	83
Suède	70	72	72	77	75	80	80	84

Tableau I: Espérance de vie à la naissance (en années) chez les hommes versus chez les femmes, entre 1950 et 2010, dans 12 pays Européens (1)

i. Les maladies neurodégénératives

Étymologiquement, le terme se compose du préfixe « **neuro** » désignant les cellules nerveuses ou le tissu neural, et du suffixe « **dégénérescence** » qui fait référence au processus de mort et de perte de fonction, de structure d'un tissu ou d'un organe » (2).

Selon la définition de **Santé Publique France**, les maladies neurodégénératives (MND) sont « des maladies chroniques progressives qui touchent le **système nerveux central** » (3). Ce système nerveux central (SNC) comprend à la fois, le **cerveau** et la **moelle épinière**. Ces deux entités sont fondamentales pour le contrôle des fonctions vitales de l'organisme, telles que la motricité, l'équilibre, la perception (e.g., vision, audition, odorat), les fonctions intellectuelles, les émotions et le comportement.

Les troubles neurodégénératifs entraînent une destruction progressive des **tissus nerveux dans des régions spécifiques du système nerveux centrale**, ce qui conduit à des complications cognitives, motrices ou sensorielles. Parmi les maladies les plus connues, on trouve la maladie d'**Alzheimer**, la maladie de **Parkinson** et les **maladies à corps de Lewy**. Ces maladies sont très hétérogènes et présentent toutes des symptômes différents en fonction des zones touchées.

ii. L'impact économique des MNDs

Les maladies neurodégénératives constituent un lourd fardeau, puisqu'elles touchent dans le monde **47 à 50 millions de personnes** (4). Outre les conséquences physiques, cognitives et émotionnelles qu'elles occasionnent chez les individus touchés, les MNDs (maladies neurodégénératives) génèrent également un **impact socio-économique majeur** sur les sociétés. Ces maladies entraînent un certain nombre d'incapacités et de contraintes, tant pour les patients que pour les soignants qui s'occupent d'eux. Le coût annuel des MNDs en Europe est estimé à **134,7 milliards** d'euros, selon l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) chiffre qui devrait augmenter à mesure que le nombre de MND augmente. En France, en 2000, le coût annuel moyen déboursé par l'Assurance Maladie pour la maladie de Parkinson était de 520 millions d'euros (5). Les coûts associés proviennent principalement des traitements médicaux, des soins de longue durée nécessaires, et de la perte de productivité induite par la maladie.

L'absence de traitement curatif de ces maladies neurodégénératives, associée à la hausse de l'espérance de vie, laisse présager une aggravation de ce bilan socio-économique pour les années à venir.

iii. Un enjeu sociétal majeur et des politiques publiques investies

Cependant, la science continue de progresser et semble offrir aux patients un espoir pour l'avenir à travers les filières de l'innovation soutenues par les gouvernements. C'est notamment le cas en France, avec le **Plan Innovation Santé 2030 (ou France 2030)**, qui versera **7,5 milliards d'euros de financement** (6) pour l'innovation dans le secteur de la santé. Dans ce cadre, un budget de 1,7 milliard d'euros (7) sera alloué à la recherche biomédicale, notamment pour soutenir le biobluster Brain&Mind, Biocluster Paris, Cerveau, Esprit et Science, qui vise à développer des solutions innovantes dans le domaine des neurosciences.

D'autres acteurs, comme **BPI France**, soutiennent le plan innovation santé 2030, avec notamment **1,6 milliard d'euros investis dans plus de 1000 projets depuis 2021**. En effet, en Neurologie, 7 à 8 millions ont été investis dans les dispositifs médicaux non numériques en 2023, versus 23 à 24 millions d'euros investis dans les dispositifs médicaux numériques dans cette même aire thérapeutique (9).

iv. Appui et soutien du secteur privé

Le secteur privé est également investi dans la recherche sur les MNDs, **13 %** des **entreprises de biotechnologie** en France travaillent en **neurologie**, ce qui en fait l'un des trois premiers domaines thérapeutiques d'intérêt. Parmi les **medtechs** en France, la neurologie est également un domaine de prédilection, en **3ème position**, avec **9%** des produits en développement ou sur le marché (9).

B. Présentation de la maladie de Parkinson

i. Epidémiologie

La maladie de Parkinson touche environ **1% des personnes âgées de plus de 60 ans** dans le monde, soit entre **6 et 7 millions de personnes (7)**. En France, en 2020, environ **177 600 personnes** étaient traitées pour cette maladie, avec 25 800 nouveaux cas diagnostiqués cette année-là (Figure 2) (3). Les hommes sont les plus touchés par la maladie, en moyenne 1,5 fois plus que les femmes. Les raisons qui expliquent cette différence n'ont pour le moment pas encore été élucidées. En termes de prévalence, l'âge est un facteur déterminant et plusieurs éléments sont à prendre en compte:

- 80 % des cas surviennent entre 40 et 75 ans.
- La maladie se déclenche très rarement après 90 ans.
- Les cas avant 40 ans se font plus rares (10 %) et encore plus exceptionnels chez les personnes diagnostiquées avant l'âge de 20 ans (parkinson juvénile).

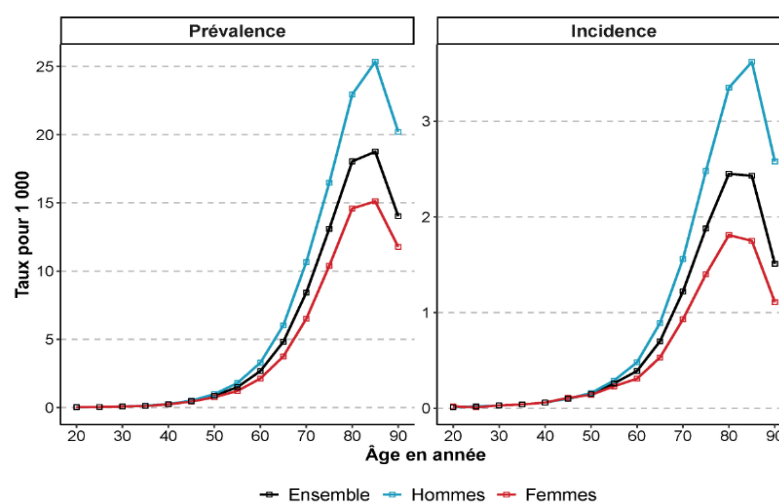


Figure 2: Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson en France en 2020, par âge et sexe

Le nombre de personnes atteintes de la maladie de Parkinson pourrait augmenter de **56% en 2030 par rapport à 2015** (Figure 3). De plus, la maladie de Parkinson est associée à un taux de mortalité plus élevé chez les personnes qui en sont atteintes. En effet, la probabilité de survie à 5 ans est d'environ 60 % pour les hommes contre 70 % pour les femmes. Les patients décèdent en moyenne à 83,3 ans, et la maladie de Parkinson est la principale cause (58 %) identifiée d'après un rapport du CépiDc-Inserm de 2014.

Projections du nombre de cas parkinsoniens de plus 45 ans en France entre 2010 et 2030, par sexe

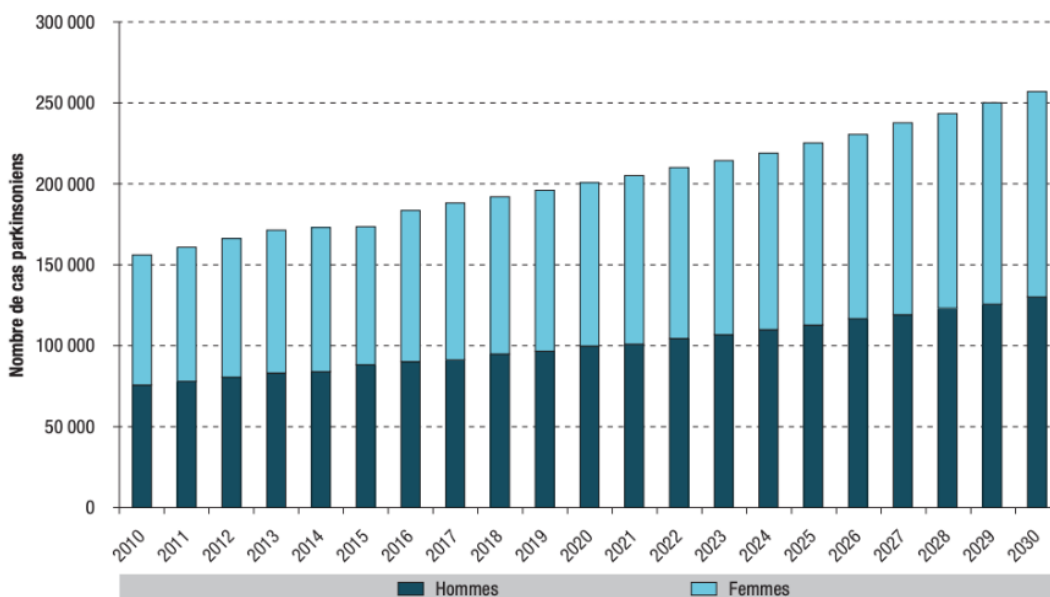


Figure 3: Projections du nombre de cas parkinsoniens de plus de 45 ans en France entre 2010 et 2030, par sexe

ii. Étiologie et facteurs de risque

Il n'existe actuellement pas de consensus scientifique sur l'origine et les causes exactes de la dégénérescence dans la maladie de Parkinson. Pour autant les laboratoires de recherche se focalisent sur plusieurs facteurs pour expliquer les mécanismes sous-jacents, notamment:

- ✓ le vieillissement,
- ✓ la génétique
- ✓ et l'environnement.

En effet, environ **85% à 90%** des cas de Parkinson sont **idiopathiques** (8), c'est-à-dire d'origine inconnue. Le principal facteur en cause semble être l'**âge**, puisque le vieillissement peut entraîner une réduction du développement des cellules cérébrales et une perte des neurones associés.

Par ailleurs, les **causes génétiques**, longtemps ignorées, ont également été mises en évidence. Environ 10 à 15 % des cas (10) pourraient avoir une origine génétique, notamment liée au gène SNCA, qui produit la protéine alpha-synucléine, impliquée dans la dégénérescence des neurones dopaminergiques. Certaines mutations génétiques pourraient également être impliquées. Nous reviendrons plus en détail sur cette protéine dans les sections suivantes.

Concernant les **facteurs environnementaux** : les pesticides et autres produits chimiques agricoles sont suspectés d'être des facteurs de risque de la maladie de Parkinson. Depuis 2012, la maladie de Parkinson a fait l'objet d'une reconnaissance en tant que maladie professionnelle à la suite de différentes études jugées suffisantes pour établir un lien entre certains produits et le déclenchement de la pathologie. Parmi les produits identifiés comme toxique: « 4 insecticides (dicofol, endosulfan, naled, propargite), 3 herbicides (diquat, endothall, trifluraline) et 3 fongicides (sulfate de cuivre et folpet) ». D'autres produits pourraient également être impliqués comme le manganèse, le monoxyde de carbone, le sulfure de carbone, le trichloréthylène et d'autres métaux lourds (7).

In fine, l'ensemble de ces découvertes a permis de mieux comprendre la genèse de la maladie et pourrait offrir de nouvelles pistes pour de futures thérapies.

iii. Physiopathologie de la maladie

1. Avant-propos

La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence **lente et progressive** de certains **neurones dopaminergiques** dans une petite région de la **substance noire**, appelée « **pars compacta** ». La substance noire fait partie des structures cérébrales connues sous le nom de ganglions de la base (ou noyaux gris centraux). Elle est ainsi nommée en raison de la coloration plus foncée de ses cellules par rapport aux autres structures cérébrales.

Un cerveau sain possède en moyenne environ 800 000 neurones dopaminergiques (9). La destruction de ces neurones entraîne une diminution du taux de dopamine (Figure 4) dans la **fente synaptique** (structure intermédiaire entre deux neurones), ce qui conduit à une baisse significative de l'influx nerveux et, par conséquent, perturbe la communication avec d'autres régions du cerveau, notamment la voie nigro-striée, responsable du mouvement.

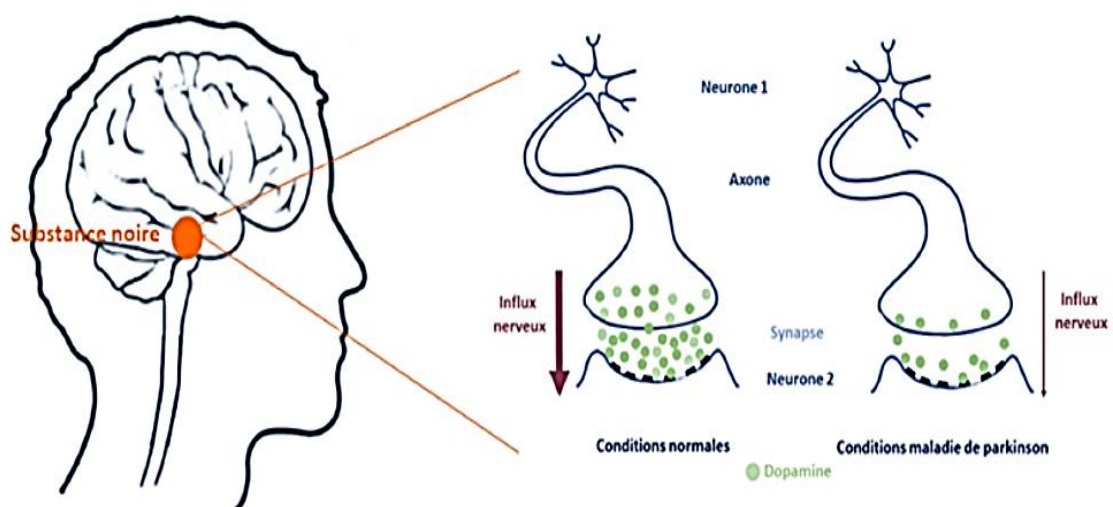


Figure 4: Comparaison de la transmission dopaminergique chez le sujet sain et un sujet atteint de la maladie de Parkinson, © Institut du Cerveau

La « **voie nigro-striée** » (Figure 5) est ainsi nommée car elle relie la substantia nigra au striatum. Cette connexion entre les deux structures cérébrales est assurée par des neurones dopaminergiques. La voie nigro-striée joue un rôle crucial dans le mouvement, notamment dans la motricité fine (comme la dextérité). La dégénérescence de cette voie est à l'origine des symptômes parkinsoniens tels que les tremblements et la rigidité. La maladie peut rester silencieuse pendant plusieurs années, les 1ers symptômes n'apparaissant qu'après la **destruction de 50 à 70 % des cellules dopaminergiques** (10).

En plus de la voie nigro-striée, il existe deux autres grandes voies dopaminergiques dans le cerveau, lesquelles sont:

- La **voie mésolimbique**: Elle correspond au circuit de la récompense et joue un rôle important dans la mémoire et la motivation de nos comportements.
- La **voie méso-corticale**, est impliquée dans les fonctions d'exécution, notamment la gestion de nos réactions comportementales.

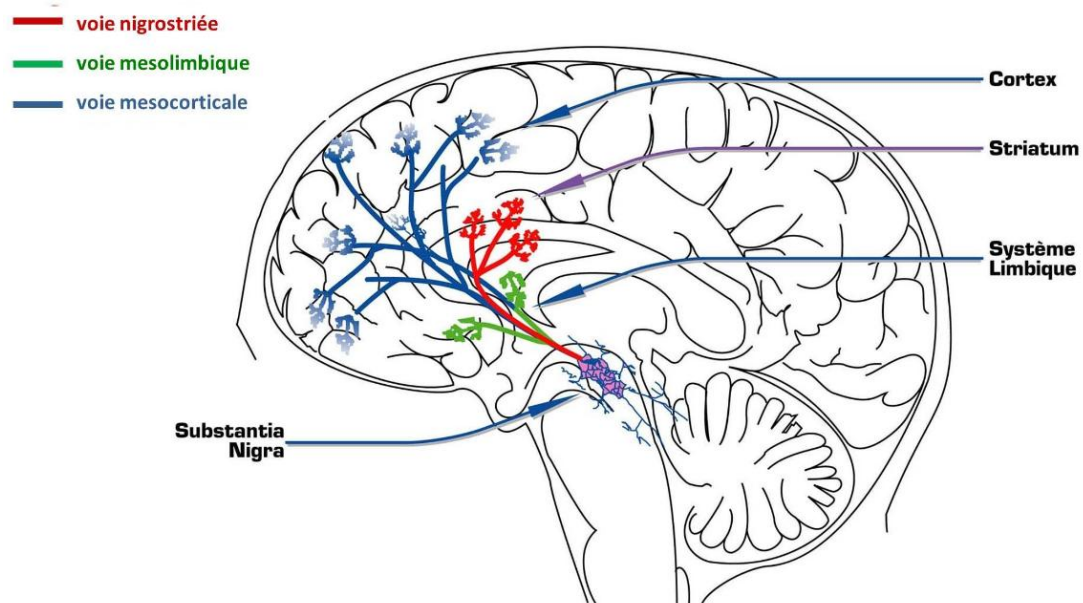


Figure 5: Les 3 grandes voies dopaminergiques dans le cerveau (11)

Certains neurones dopaminergiques peuvent **activer ou inhiber d'autres neurones** sécrétant un autre neurotransmetteur, tel que l'acétylcholine, la noradrénaline ou la sérotonine. Ainsi, lorsque les voies dopaminergiques sont altérées, toutes ces autres voies peuvent l'être également. Au fur et à mesure que la maladie progresse, d'autres voies de communication et de neurotransmission sont altérées, comme celles de l'acétylcholine et de la noradrénaline.

2. Les causes de la dégénérescence

Trois phénomènes principaux semblent à l'origine de la dégénérescence des neurones dopaminergiques:

- La présence d'amas dans les neurones, appelés **corps de Lewy**, constitués principalement d'une protéine, **l'alpha-synucléine**.
- Une **activité anormale des mitochondries**, considérées comme les « centrales énergétiques » des neurones.
- Et une **inflammation du tissu cérébral** liée à une présence accrue de cellules immunitaires, en particulier des cellules microgliales et des lymphocytes T.

❖ Les corps de Lewy

Chez tous les organismes vivants, les **protéines** jouent un **rôle essentiel** dans notre **survie**. En effet, notre génome code environ **30 000 protéines**, toutes avec une forme et une fonction biologique bien définies. Les protéines jouent un rôle structural crucial, notamment dans la composition de tous les organes. Elles interviennent également dans des **fonctions vitales**, comme la réponse immunitaire via les anticorps, durant la digestion (enzymes digestives) ou encore lors du transport de l'oxygène par les hémoglobines. La synthèse des protéines est donc un mécanisme physiologique indispensable à la survie de l'homme.

Pour **devenir actives**, les protéines doivent obtenir une **conformation tridimensionnelle**, c'est-à-dire présenter une forme spécifique dans l'espace. Pour ce faire, celles-ci réalisent une dernière **étape de repliement** qui leur permet d'obtenir leurs activités biologiques.

Si la plupart des protéines réussissent parfaitement cette dernière étape, il arrive que certaines protéines ne puissent pas correctement réaliser le repliement. Chez une personne en bonne santé, l'organisme dispose de mécanismes de réparation des protéines mal repliées, appelées protéines chaperonnes, parmi lesquels le système ubiquitine-protéasome. Ces protéines sont finalement réparées et acquièrent leurs activités biologiques finales.

Dans la maladie de Parkinson, ces **mécanismes de réparation sont perturbés** et ne fonctionnent pas correctement. Par conséquent, **l'alpha-synucléine, mal repliée s'aggrave et forme des corps de Lewy** dans les neurones, entraînant *in fine* leur **mort** et une **augmentation des processus d'inflammation**, responsable des dégâts présents dans les tissus neuronaux. Cette pathologie est également connue sous le nom de **synucléinopathie**.

L'**alpha-synucléine** possède également la **capacité d'infecter d'autres cellules** et à se propager entre neurones voisins sains, à la manière d'un **prion** (12). Ainsi, l'alpha-synucléine mal repliée contamine les tissus du système nerveux central, notamment la substance noire, mais également les neurones de l'intestin (**système nerveux entérique**) et a été également retrouvée dans le **bulbe olfactif, les nerfs périphériques, la peau et les glandes salivaires** (13). La protéine pathologique est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et de se propager via le système sanguin.

Les implications sont importantes: la **capacité de cette protéine à se propager** contribue à la **progression de la maladie** et pourrait offrir une voie prometteuse pour le diagnostic précoce, en détectant les agrégats dans les tissus périphériques accessibles.

❖ Activité anormale des mitochondries

De plus, une autre structure cellulaire joue un rôle crucial dans cette dégénérescence: la **mitochondrie**. Présente physiologiquement dans les cellules, cet organe fournit l'énergie nécessaire et participe à des processus essentiels tels que l'apoptose (destruction cellulaire), la thermogénèse, l'homéostasie et bien d'autres encore.

Dans la maladie de Parkinson, la **régulation mitochondriale est perturbée**, ce qui entraîne la **production de stress oxydatif** qui est délétère pour le neurone et conduit finalement à la mort neuronale. Ce dérèglement est induit par la **liaison de l'alpha-synucléine pathologique aux membranes mitochondriales** (14). Cette liaison altère la production d'énergie, augmente le stress oxydatif et perturbe la mitophagie, essentielle à l'élimination des mitochondries endommagées.

De plus, dans **certaines formes familiales de la maladie**, la pathogénie peut être induite par une **mutation de deux gènes, PINK1 et PRKN/Parkin** (15), qui ne sont plus capables d'activer la destruction de ces structures défectueuses et donc d'arrêter cette mort programmée.

Ainsi, l'alpha-synucléine, les gènes PINK1 et Parkin et le dysfonctionnement mitochondrial interagissent de manière complexe dans la maladie de Parkinson. La perturbation de l'un de ces éléments peut déclencher une série d'événements conduisant à la dégénérescence des neurones dopaminergiques, responsables de la maladie.

❖ Inflammation dans la maladie de parkinson

Enfin, l'inflammation joue un rôle important dans le développement de la maladie de Parkinson. Le gène **LRRK2** (Leucine-Rich Repeat Kinase 2) code pour une protéine kinase impliquée dans diverses voies de signalisation cellulaire, y compris l'activation de cellules immunitaires telles que les cellules microgliales.

Dans la maladie de Parkinson, les mutations de ce gène, entraînent une hyperactivation de la protéine LRRK2 (16). Cette hyperactivation provoque une réponse inflammatoire excessive des cellules microgliales, entraînant une inflammation chronique qui contribue à la dégénérescence des neurones dopaminergiques.

De plus, les mitochondries endommagées libèrent de l'ADN mitochondrial, ce qui déclenche une inflammation, particulièrement marquée dans les formes génétiques associées à des mutations de PINK1 et de Parkin. Cette inflammation chronique augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène et rend la barrière hémato-encéphalique plus perméable, permettant l'infiltration de lymphocytes T et de monocytes qui exacerbent la réponse inflammatoire. Les agrégats d'alpha-synucléine, qui se propagent d'une cellule à l'autre, renforcent également cette réponse inflammatoire.

La modulation de l'inflammation est un moyen prometteur de retarder la progression de la maladie. Des approches thérapeutiques visant à réduire l'inflammation pourraient rapidement voir le jour (inhibiteur de LRRK2 ayant un effet neuroprotecteur visant à réduire la neuro-inflammation).

3. Symptômes moteurs et non moteurs

La clinique de la maladie de Parkinson se caractérise par une triade de symptômes principaux, également connus sous le nom de **symptômes moteurs**:

- **Dyskinésie**, qui peut se manifester soit par de l'**akinésie** (incapacité à effectuer certains mouvements), soit de la **bradykinésie** (ralentissement des mouvements) ou soit de l'**hypokinésie** (lenteur dans l'exécution des mouvements).
- **Hypertonie**, une rigidité musculaire excessive.
- **Tremblements au repos**, généralement observés dans les bras et les mains.

À un stade avancé, les patients parkinsoniens peuvent également présenter une instabilité posturale, se manifestant par une posture de plus en plus voûtée. Parallèlement, d'autres symptômes, appelés symptômes non moteurs, peuvent survenir en raison d'un déficit en dopamine dans d'autres régions du cerveau, telles que le cortex préfrontal, ou d'autres dysfonctionnements associés à d'autres neurotransmetteurs comme l'acétylcholine.

Ces symptômes peuvent inclure (Figure 6):

- Dépression
- Démence
- Troubles du sommeil
- Perte de l'odorat
- Trouble de l'équilibre
- Douleur
- Constipation
- Besoin urgent d'uriner
- Comportements compulsifs, comme l'addiction aux jeux ou les achats compulsifs.

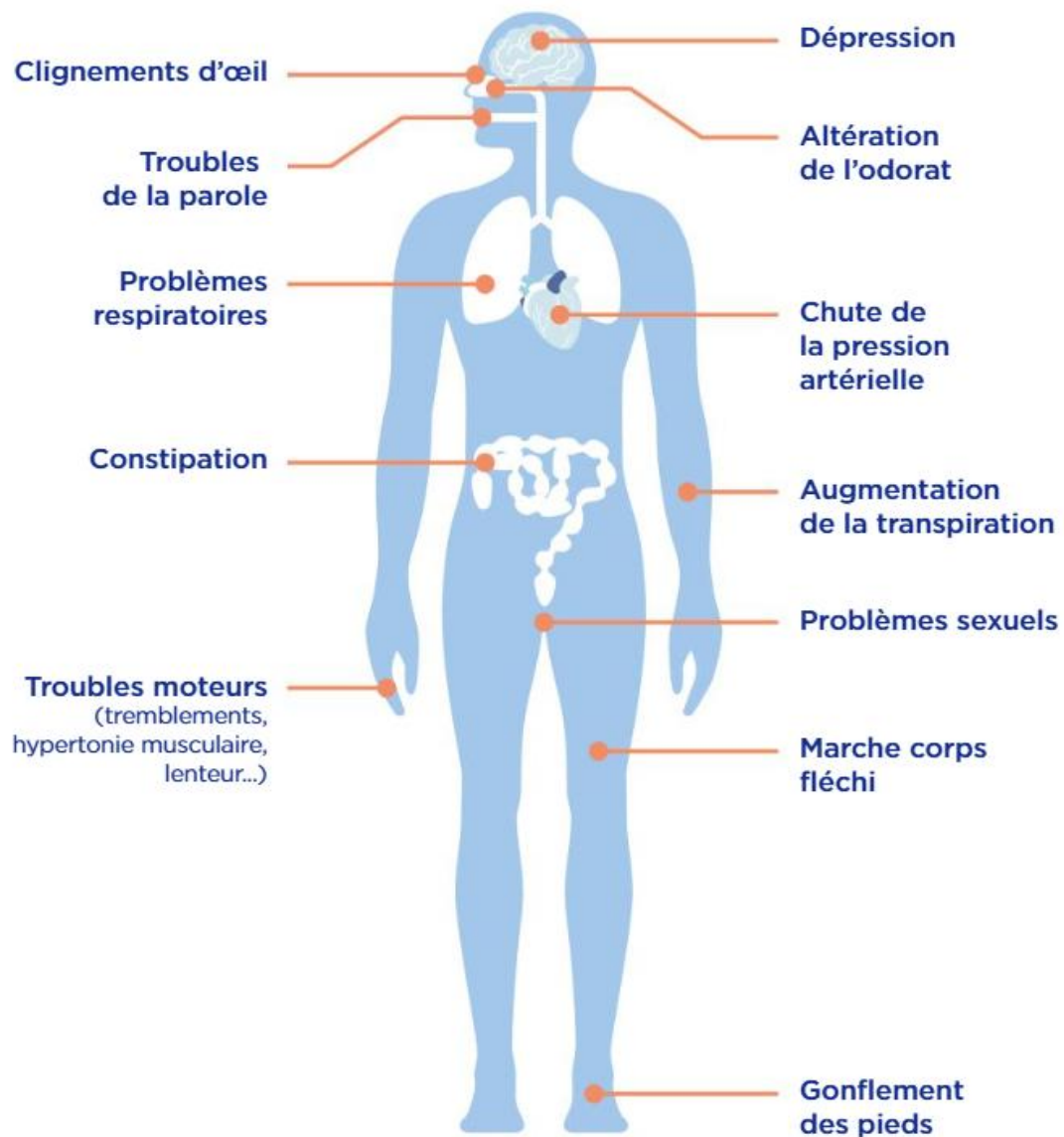


Figure 6: Les symptômes de la maladie de Parkinson (17)

Le **large éventail de symptômes** s'explique par la **détérioration progressive et continue** du tissu nerveux. La maladie de Parkinson affecte non seulement les neurones dopaminergiques, mais aussi d'autres systèmes neuronaux au fil du temps, en particulier les neurones cholinergiques, en raison de l'interconnexion entre ces neurones (Figure 7). Cela conduit à l'apparition de divers symptômes neurologiques au fil du temps. La maladie est également très hétérogène d'un patient à l'autre, avec des profils de symptômes distincts: certains patients présentent des profils de symptômes distincts, avec une prédominance de tremblements chez certains et d'akinésie-rigidité chez d'autres. D'autres facteurs, tels que **l'âge d'apparition** de la maladie et les **facteurs génétiques ou environnementaux**, doivent également être pris en compte. L'évolution de la maladie et la réponse au traitement varient d'un patient à l'autre. La présence de comorbidités associées peut aggraver la maladie et compliquer le tableau clinique, d'où la nécessité d'une prise en charge personnalisée pour chaque patient.

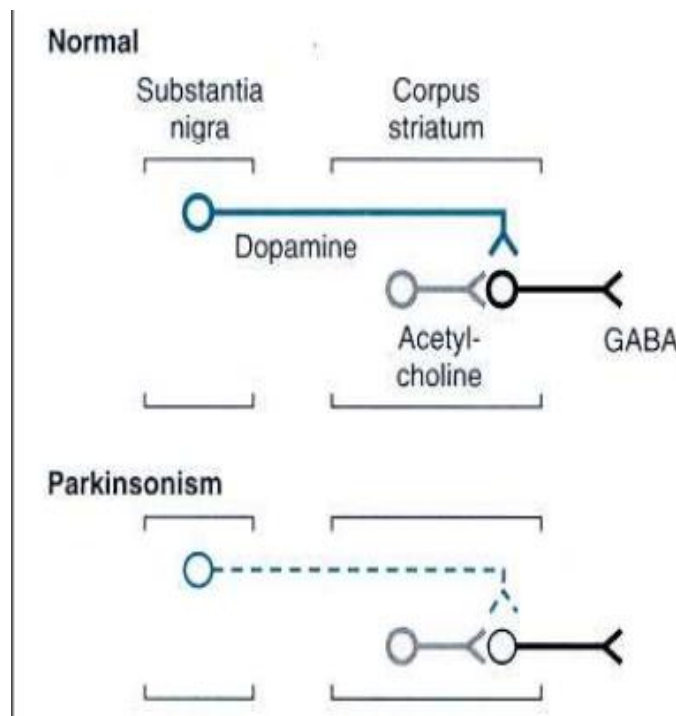


Figure 7: Impact de la dégénérescence des neurones dopaminergiques sur les neurones cholinergiques (Katzung, 1998)

iv. Impact sur la qualité de vie des patients et aidants

❖ A propos des patients

La maladie de Parkinson est particulièrement difficile à vivre car il n'existe **pas de traitement curatif** et ses **symptômes sont très invalidants**. En effet, celle-ci entraîne une détérioration progressive de la qualité de vie des patients, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie et de l'aggravation des symptômes moteurs (e.g., tremblements, rigidité, lenteur des mouvements) et non moteurs (e.g., fatigue, troubles du sommeil, anxiété, troubles cognitifs).

L'**annonce de la maladie** est souvent perçue comme un **choc** et une **fatalité**, car la seule évolution possible est une dégénérescence insidieuse qui entraîne progressivement la perte des capacités motrices et à terme les capacités cognitives des patients. Elle est douloureusement vécue, certains patients ont honte et craignent (18) notamment d'annoncer leur maladie à leur famille, à leurs amis, à leur entourage ou pire à leur environnement professionnel. Plusieurs témoignages, dont celui d'un patient sur France 3, patient diagnostiqué à l'âge de 40 ans, l'illustrent parfaitement: « *Je faisais semblant que tout allait bien pour cacher mes tremblements. Je mettais les mains dans les poches, dans le dos. J'ai évité de me déplacer pendant les crises de démence. Il m'est arrivé de me cacher dans les toilettes ou dans les salles de réunion, c'est une épée de Damoclès tout le temps en permanence sur la tête. Ce qui est paradoxal, c'est que la maladie atteint les neurones de motricité mais pas l'intelligence.* » (19). Ce patient n'a finalement jamais informé son employeur de sa maladie, ce qui a entraîné une rupture conventionnelle.

De plus, les **symptômes moteurs** de la maladie, sont très handicapants, et les traitements actuels provoquent de nombreux effets secondaires, que nous aborderons plus tard dans la partie sur les traitements médicamenteux. La maladie provoque en effet, divers troubles moteurs, rendant la vie quotidienne des patients extrêmement difficile. Des gestes simples deviennent un véritable fardeau, avec l'incapacité d'écrire, de se déplacer, de manger facilement et une sensation de « paralysie à certains moments (20) ». Les symptômes moteurs s'accompagnent aussi de **symptômes centraux**, tels qu'une fatigue intense et chronique, une incapacité à se concentrer, un risque accru de dépression et une anxiété sévère. L'atteinte des bulbes olfactifs par les corps de Lewy entraîne une perte d'odorat particulièrement invalidante chez plusieurs patients.

Il semble exister **des différences de qualité de vie entre les hommes et les femmes** (21) atteints de la maladie de Parkinson. Cette différence est principalement due au fait que la maladie **évolue plus rapidement chez les hommes**. Les symptômes moteurs apparaissent généralement plus lentement chez les femmes, qui ont une rigidité réduite mais sont néanmoins plus affectées par des symptômes non moteurs sévères (dépression, anxiété...). Les hommes, en revanche, sont plus susceptibles de présenter des complications motrices liées à la Levodopa. L'étude, publiée dans le *Journal of Parkinson's Disease*, suggère que ces différences entre les sexes en matière de symptomatologie et de réponse au traitement entraînent des différences de qualité de vie (21).

De même, les femmes sont plus susceptibles de signaler des **symptômes non moteurs plus importants**, tels que la fatigue, la dépression, la douleur, la constipation et le syndrome des jambes sans repos, et évoquent **plus souvent des effets secondaires liés à la prise de précurseurs de la dopamine**. Les hommes, quant à eux, sont plus touchés par les troubles du contrôle des impulsions et des émotions. Enfin, la probabilité de survie à 5 ans après le diagnostic quant à elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (70% contre 60% respectivement).

❖ A propos des aidants

L'impact sur les proches et les aidants est également très important. Le stress et la fatigue sont souvent présents, de même que les sentiments d'isolement social et de frustration. Une étude a été menée par France Parkinson en 2022, au total, 1619 partenaires de personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont été interrogés. Plusieurs conclusions ont été tirées:

- Les conjoints passent en moyenne 4h30 par jour auprès de leur partenaire.
- L'accompagnement quotidien a des répercussions sur la santé pour 66% des conjoints interrogés,
- et plus de la moitié aurait besoin d'un soutien psychologique (54%)
- ou d'une aide extérieure pour les tâches quotidiennes (57%) (22).

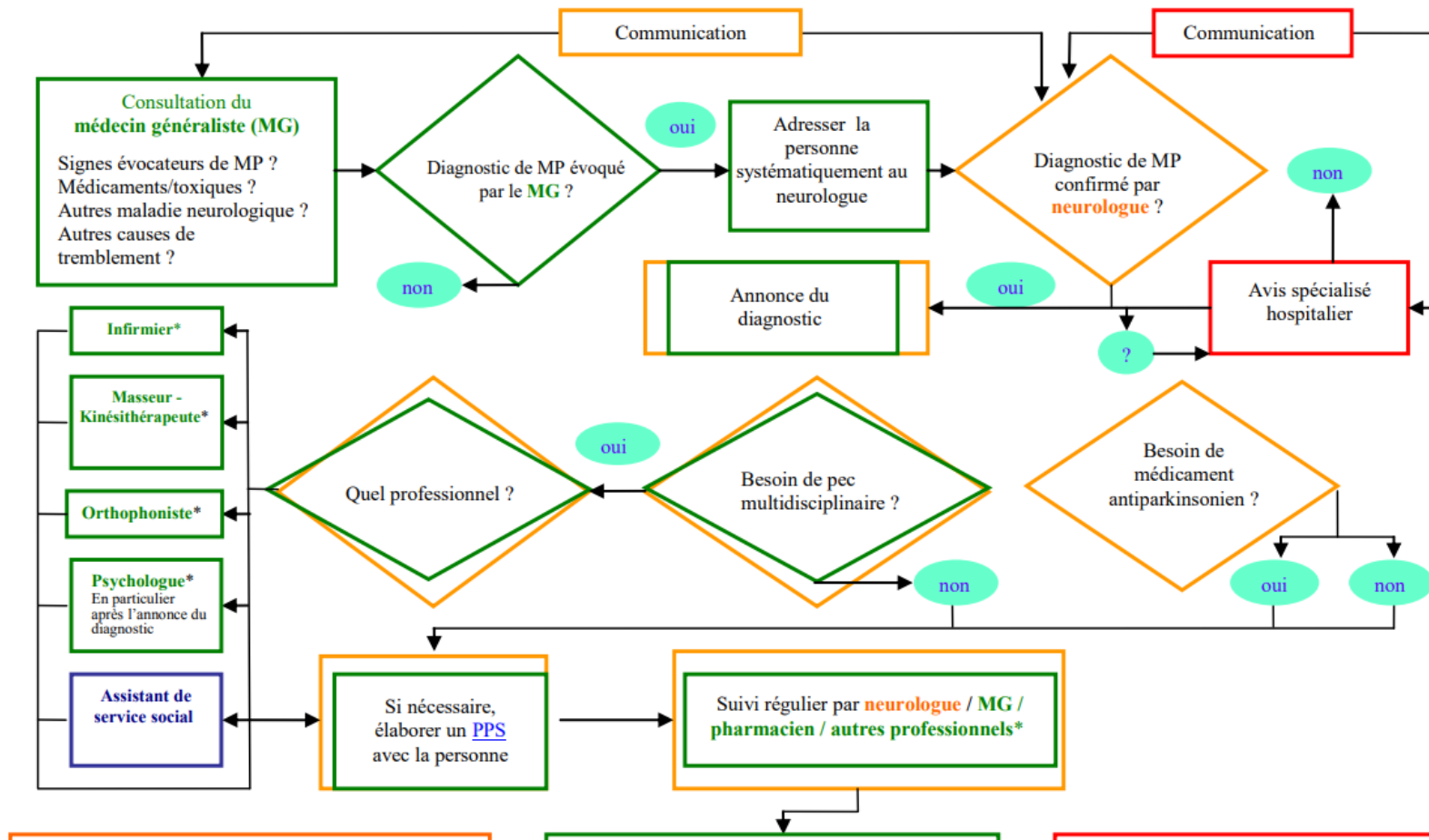
C.Parcours de soin traditionnel dans Parkinson

Une prise en charge **multidisciplinaire** (Figure 8) des patients atteints de la maladie de Parkinson est recommandée pour gérer efficacement la maladie. Plusieurs médecins spécialistes peuvent être sollicités et sont généralement sous la coordination d'un médecin généraliste.

Différents professionnels sont impliqués **selon les besoins des patients et du stade de la maladie** (*les stades seront redétaillés dans les prochaines parties*):

- Le **médecin généraliste** est la pierre angulaire de la plupart des soins liés à la maladie de Parkinson, car il est garant de la coordination des soins en tant que médecin régulateur. Il intervient dans le diagnostic, le suivi, l'éducation thérapeutique et la gestion des symptômes résiduels.
- Le **neurologue** joue un rôle essentiel dans l'évaluation et la confirmation du diagnostic et dans la modification des traitements médicamenteux.
- Le **kinésithérapeute** intervient pour améliorer la mobilité et la posture, réduire la douleur et optimiser l'autonomie du patient.
- L'**orthophoniste** est responsable de la prise en charge des troubles de la déglutition qui surviennent chez certains patients.
- L'**infirmière**, comme le médecin généraliste, jouent un rôle central dans le suivi quotidien, dans l'administration des traitements mais aussi dans l'éducation thérapeutique du patient, en contribuant à le rassurer et à renforcer son autonomie et son observance.
- Le **psychologue** accompagne le patient dans les défis psychologiques associés à la maladie (dépression, anxiété).
- Le **pharmacien** assure la gestion et la dispensation des traitements, la surveillance des interactions médicamenteuses, du bon usage des médicaments et veille à la bonne observance du patient.

Parcours de soins d'un patient atteint de la maladie de Parkinson



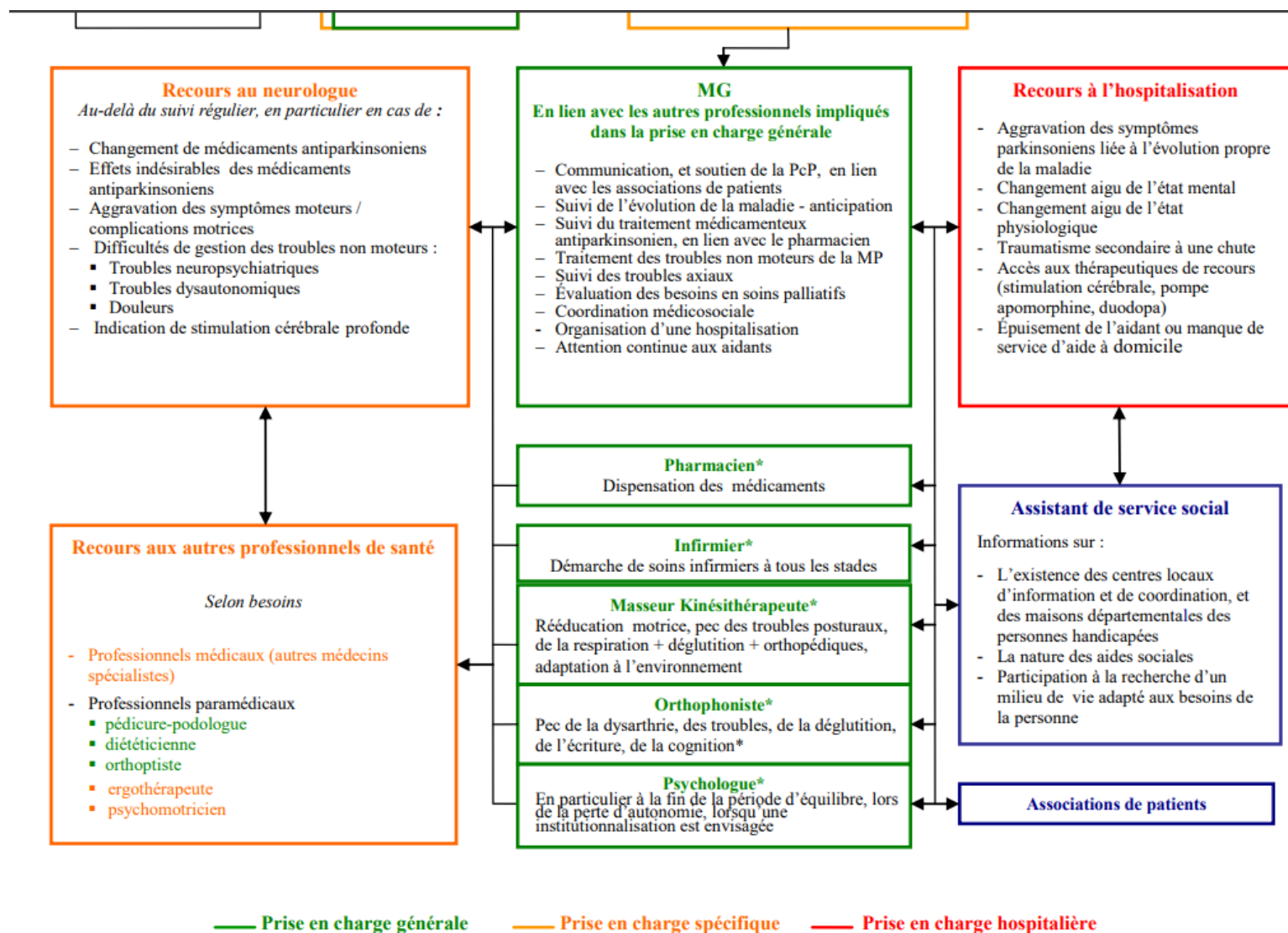


Figure 8: Parcours de soin recommandé d'un patient atteint de la maladie de Parkinson (23)

i. Diagnostic de la maladie

❖ **Evaluation des symptômes par le neurologue**

Le diagnostic de la maladie de Parkinson se base essentiellement sur des observations cliniques. Il repose sur la mise en évidence par le neurologue d'un syndrome parkinsonien caractérisé par la présence de la triade des symptômes (24) que sont un tremblement de repos, la rigidité et l'akinésie. Le diagnostic peut être complété par la présence d'autres signes (une réduction du clignement des yeux, une absence d'expression faciale, des troubles de la marche ou encore une instabilité posturale).

Ce diagnostic est complexe car certains patients ne présentent pas toujours tous les symptômes, et ceux-ci peuvent apparaître progressivement au fil des années. Ainsi, établir un diagnostic n'est pas aisé et il est généralement confirmé après plusieurs années.

Afin de compléter le diagnostic, le médecin va également explorer les **facteurs de risque** du patient, tels que l'âge, les antécédents familiaux, la profession du patient, l'exposition à des substances toxiques, etc. En effet, lorsqu'un syndrome parkinsonien est suspecté, le neurologue doit éliminer toutes les autres causes potentielles de ce syndrome. On parle de **diagnostic différentiel** (Figure 9) (26), il faut donc écarter:

- 1) **Risque de iatrogénie**: Certains patients peuvent prendre des traitements susceptibles d'induire un syndrome parkinsonien, ce qu'on appelle iatrogénie médicamenteuse. Cela inclut notamment les neuroleptiques (comme la quétiapine, l'halopéridol), les thymorégulateurs (comme le lithium) et certains antiépileptiques (comme l'acide valproïque, la phénytoïne). Le syndrome parkinsonien peut également résulter d'une intoxication au monoxyde de carbone ou au manganèse. Ces causes doivent donc être écartées rapidement. Les troubles induits par diverses étiologies causant des symptômes parkinsoniens sont appelés **parkinsonisme secondaire**.
- 2) **Présomption d'autres pathologies cérébrales**: Certaines pathologies cérébrales peuvent également provoquer des symptômes parkinsoniens, qu'on appelle aussi **syndromes parkinsoniens atypiques**, telles que la maladie de Wilson ou la démence à corps de Lewy.
- 3) **Toutes autres pistes** ou « **drapeaux rouges** ». Ces drapeaux rouges correspondent à des signes ou symptômes atypiques qui peuvent évoquer un syndrome parkinsonien atypique plutôt qu'une maladie de Parkinson idiopathique. Les signes à prendre en compte (liste complète dans la Figure 9) sont l'absence de réponse au traitement dopaminergique, une évolution rapide avec des chutes précoces, des syndromes cérébelleux et une atteinte pyramidale, etc.

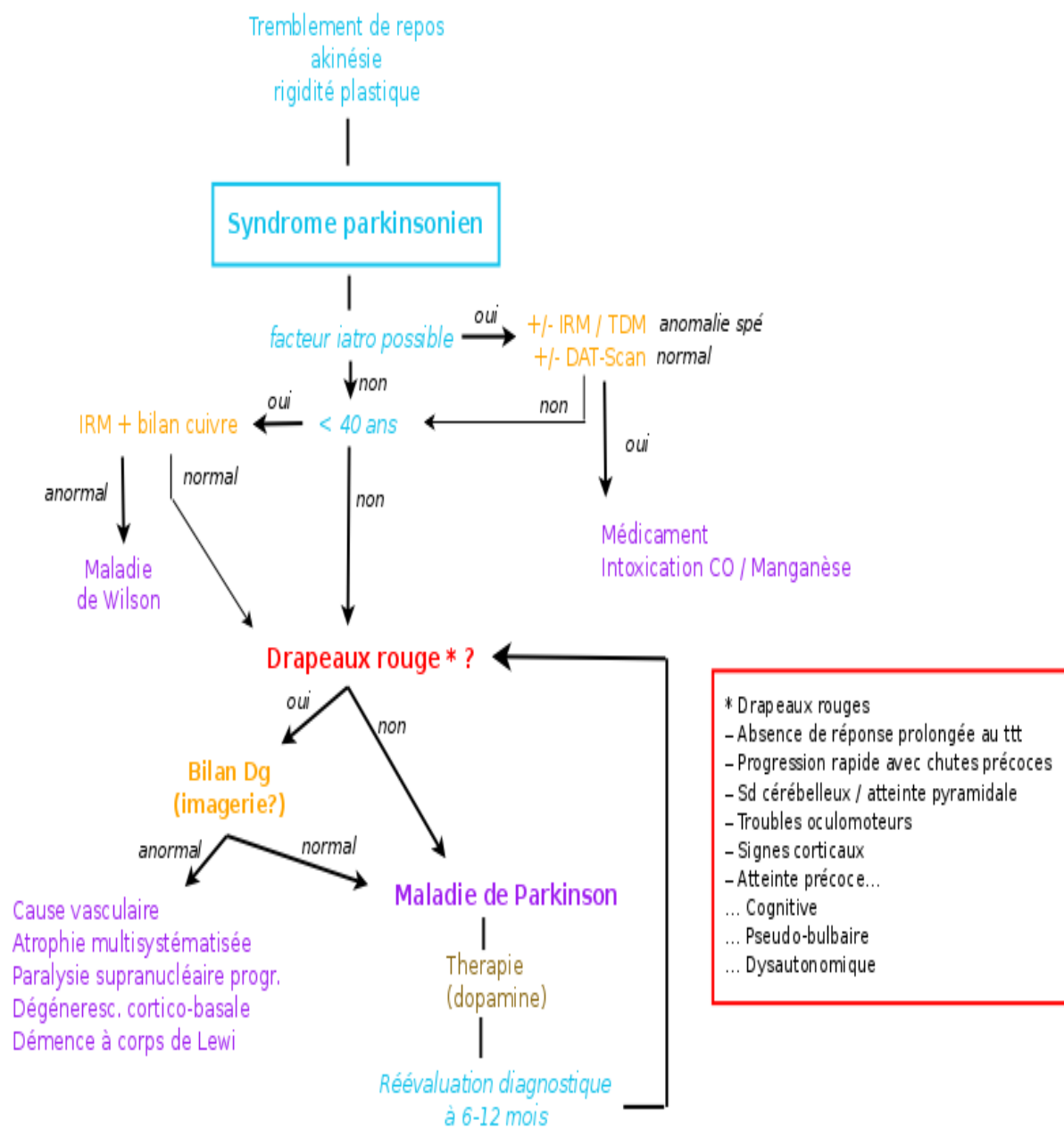


Figure 9: Diagnostic de la maladie de Parkinson (25)

❖ Confirmer le diagnostic par les médicaments: « Test à la L-DOPA »

Le test à la Levo-Dopa permet généralement de confirmer la maladie, il s'agit de l'administration direct du traitement chez le sujet suspecté de présenter la maladie. Le patient est traité pendant **6 à 12 mois puis réévalué**. Si les **symptômes s'améliorent avec la prise du médicament**, le diagnostic de la maladie de Parkinson est alors **fortement envisagé** et les autres maladies écartées (syndromes parkinsoniens atypiques).

❖ Confirmer le diagnostic par des examens complémentaires ?

Il n'est généralement pas nécessaire de réaliser des examens complémentaires, car leurs résultats ne confirment pas le diagnostic dans la plupart des cas. Ces examens servent plutôt à écarter les autres hypothèses d'affections.

Les examens tels que la **tomodensitométrie et l'IRM** (imagerie par résonance magnétique) montrent des résultats normaux dans la maladie de Parkinson. A l'inverse, lorsqu'il s'agit d'un syndrome parkinsonien secondaire (lié à un traitement ou à une intoxication) ou atypique (maladies neurodégénératives qui ressemblent à la maladie de Parkinson mais ne le sont pas), des lésions peuvent être observées au niveau des tissus cérébraux (Figure 9).

La **scintigraphie cérébrale ou DAT scan**, permet d'examiner la densité d'une molécule dans le cerveau, ici une protéine impliquée dans le transport de la dopamine, le transporteur actif de la dopamine (DAT) (26). Dans la maladie de Parkinson, on observe une diminution de cette protéine dans certaines régions du cerveau. Elle se révèle donc être un outil efficace pour le suivi de la maladie mais également pour écarter les maladies induites par les traitements ou pathologies vasculaires.

i. *Traitements conventionnels*

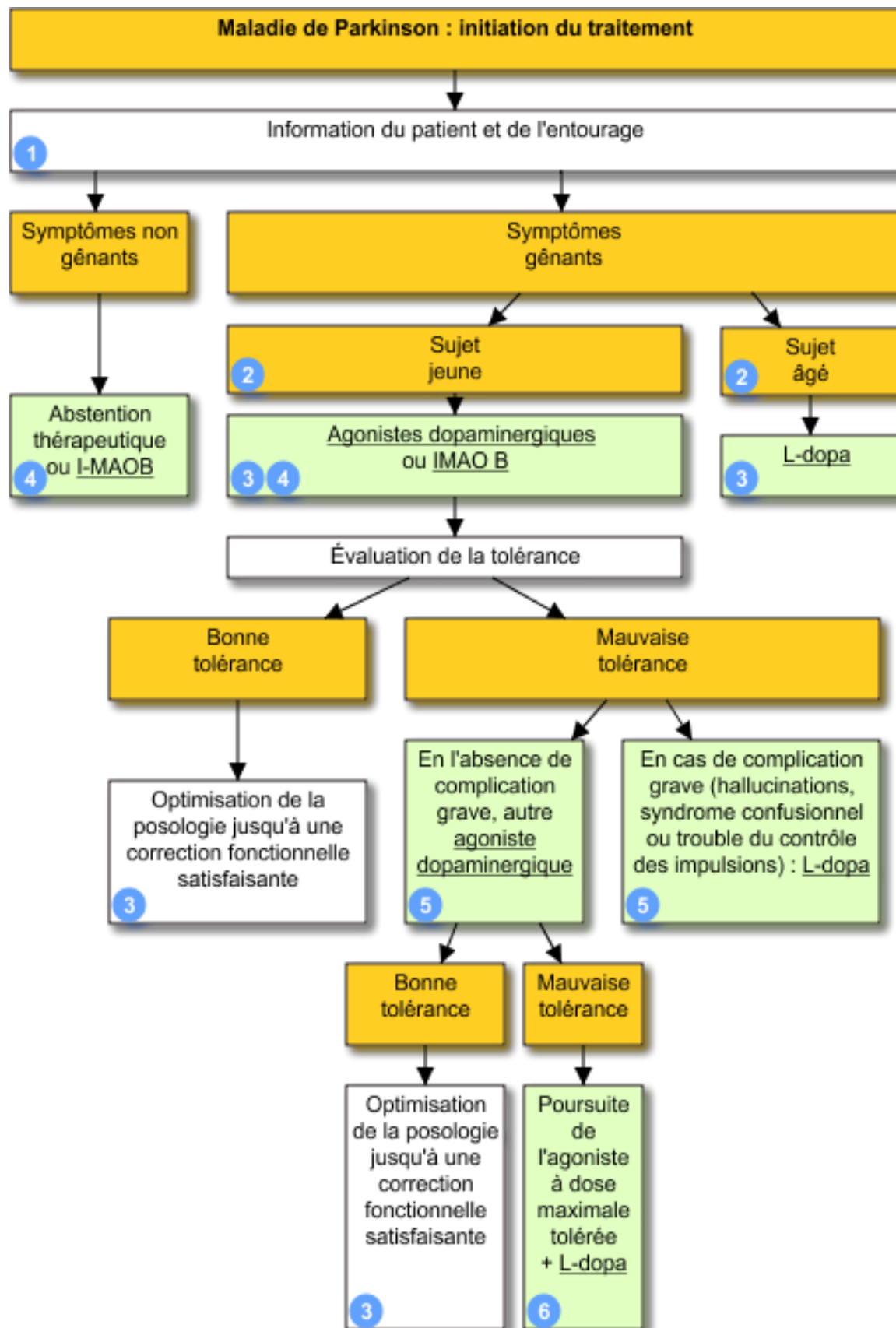


Figure 10: Schéma thérapeutique recommandé dans la maladie de Parkinson (27)

❖ **A propos des traitements médicamenteux conventionnels** (Tableau II)

Les traitements actuellement disponibles permettent de **soulager les symptômes** de la maladie de Parkinson, mais **ne sont pas curatifs**, c'est-à-dire ne sont pas en mesure d'arrêter la dégénérescence progressive de la maladie. La mise sous traitement repose dans un premier temps sur l'évaluation de la gêne occasionnée par les symptômes de la maladie.

Chez un patient ayant des symptômes non gênants, le médecin peut décider de ne pas traiter ou d'utiliser à la place un inhibiteur de la dégradation de la dopamine (I-MAOB).

Pour un patient dont les symptômes sont devenus gênants, ayant un impact sur sa qualité de vie, la stratégie peut varier selon l'âge. Si le patient est jeune, des agonistes dopaminergiques ou des inhibiteurs de la dégradation de la dopamine peuvent être préférés. Si le patient est âgé, ce qui est plus fréquent, le traitement le plus couramment prescrit et le plus efficace sur le plan pharmacologique est **la L-DOPA** (Figure 10).

Le choix de maintenir ou de modifier un traitement dépend de l'appréciation du neurologue, en fonction de la tolérance (figure 10) et de l'amélioration des symptômes pour chaque patient.

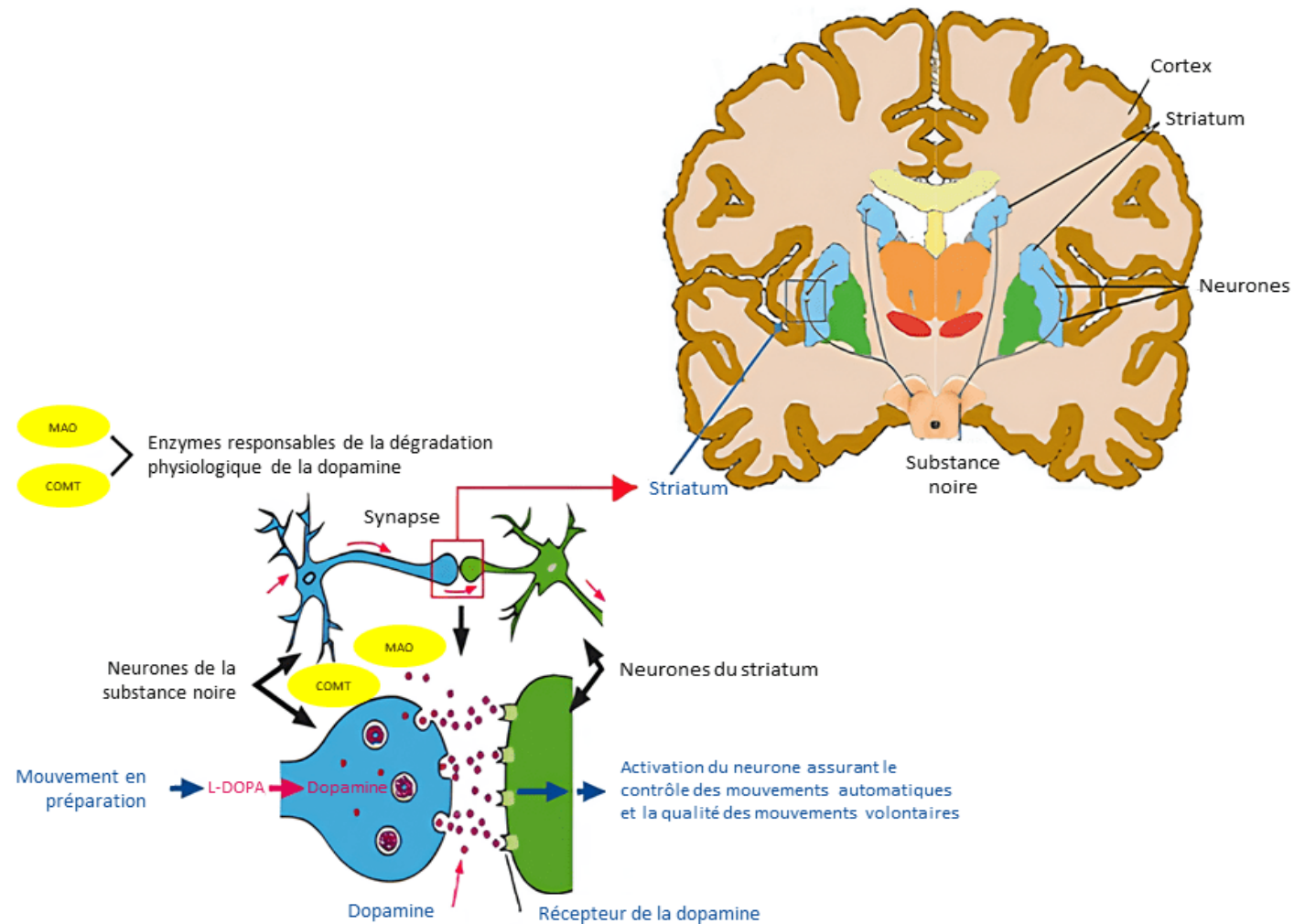


Figure 3 : fonctionnement normal de la synapse

Figure 11: Fonctionnement normale d'une synapse (28)

Différents stratégies pour combler le déficit en dopamine induit par la maladie de parkinson:

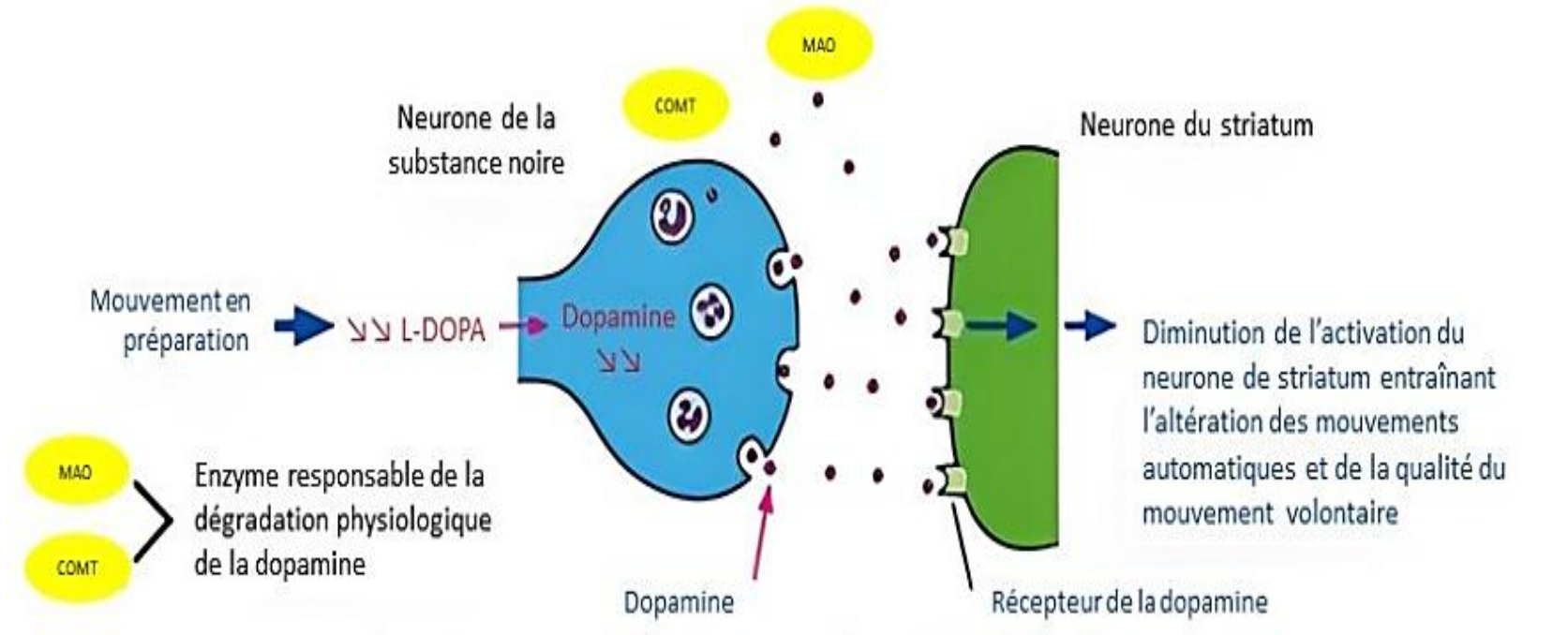


Figure 12: Fonctionnement de la synapse avec la maladie de Parkinson sans traitement

1. L'apport d'un précurseur de la dopamine: La Lévodopa (associé à la Carbidopa)

La principale stratégie consiste à compenser le déficit en dopamine (Figure 11 « fonctionnement normale d'une synapse » versus Figure 12 « fonctionnement de la synapse sans traitement ») par un **apport exogène du précurseur de la dopamine**, la L-DOPA (ou Levodopa). En effet, la dopamine seule ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique qui sépare le cerveau du reste de l'organisme. La L-DOPA, principal précurseur de la dopamine, est capable, quant à elle, de franchir cette barrière puis d'être métabolisée par la dopa-décarboxylase (enzyme) en dopamine dans le cerveau, dans les derniers neurones nigrostriataux (Figure 13).

Cependant, la présence de dopa décarboxylase dans le sang entraîne de nombreux effets indésirables tels que la sédation, les troubles neuropsychiatriques, de la confusion du fait de la métabolisation de la lévodopa en dehors du cerveau. Pour pallier ce problème, la lévodopa est administrée en association avec la Carbidopa ou le Benzéraside, qui sont des inhibiteurs de la dopa-décarboxylase au niveau périphérique. Ces molécules ne franchissent pas la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet de bloquer en partie les effets secondaires périphériques présentés ci-dessus limitant ainsi l'apparition d'effets indésirables.

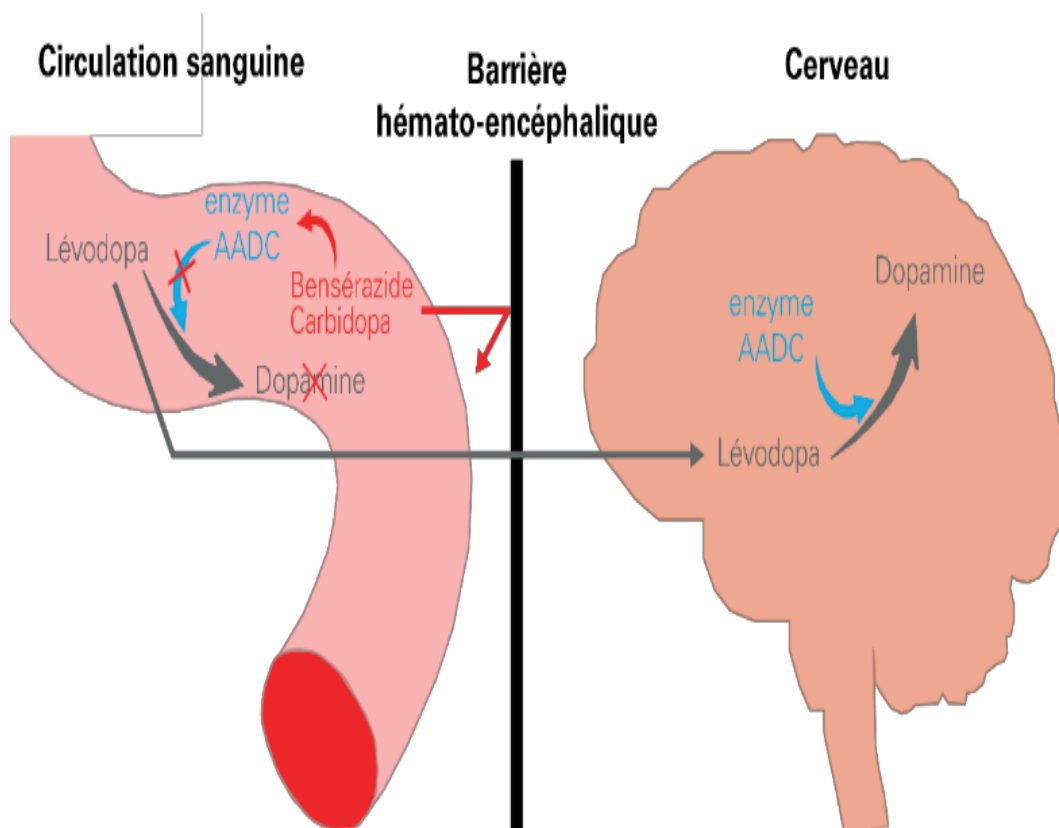


Figure 13: Métabolisme de la L-DOPA (29)
AADC: décarboxylase des acides aminés aromatiques

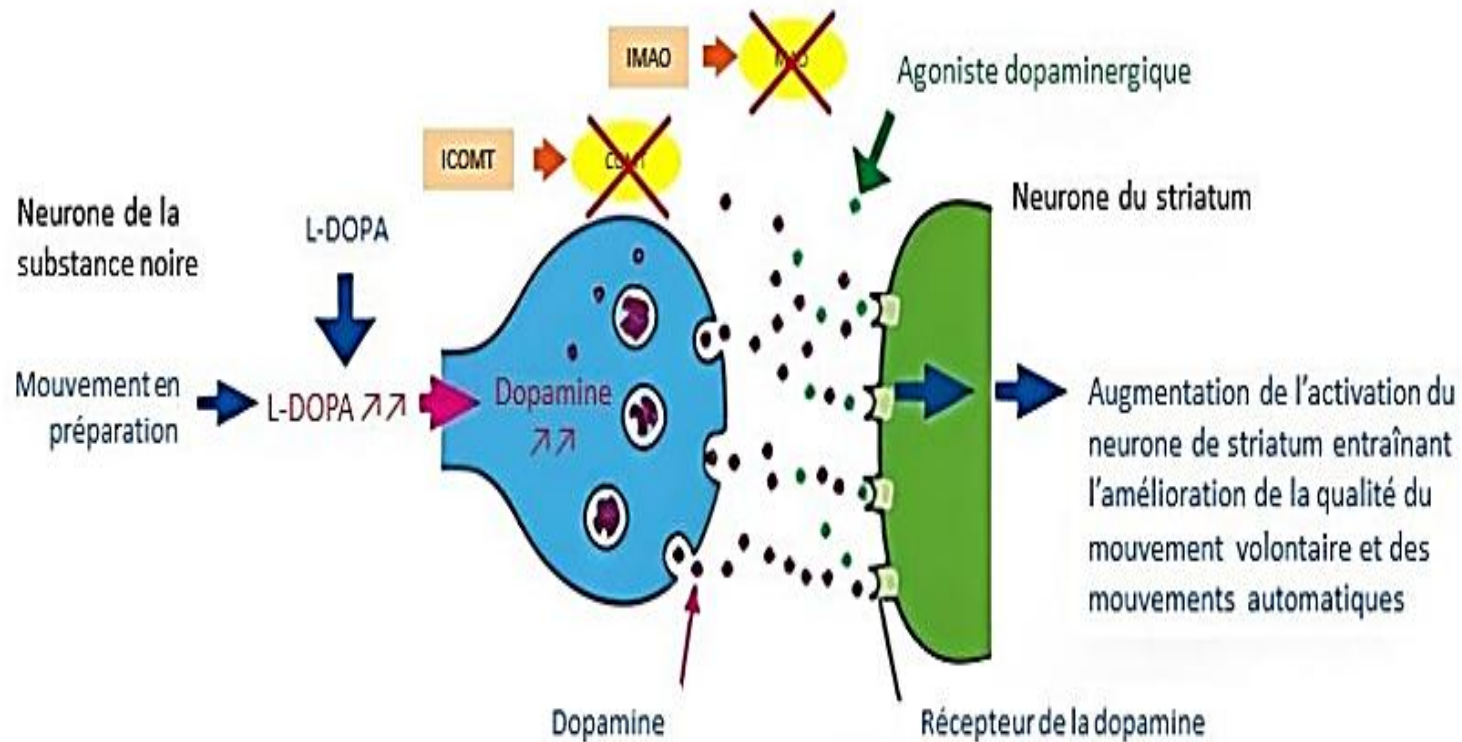
2. La stimulation directe des récepteurs à la dopamine: Les agonistes de la dopamine

Une autre stratégie thérapeutique implique l'utilisation de molécules capables de reproduire l'action de la dopamine sur les récepteurs dopaminergiques. C'est le cas de plusieurs médicaments, notamment:

- La Bromocriptine, dérivée de l'ergot de seigle,
- Le Pramipexole,
- Le Ropinirole

3. La diminution de la dégradation de la dopamine via les inhibiteurs d'enzymes de la fente synaptique

L'entacapone et la tolcapone sont des molécules qui inhibent une enzyme appelée catéchol-O-méthyltransférase (COMT), impliquée dans la dégradation de la dopamine dans la fente synaptique. Cette inhibition augmente la concentration de dopamine entraînant une transmission de l'information plus importante. D'autres molécules, comme la sélégiline, inhibent l'enzyme monoamine oxydase B (MAO-B), également impliquée dans la dégradation de la dopamine (Figure 14).



Maladie de Parkinson traitée par
L-DOPA + IMAO ou ICOMT + Agonistes dopaminergiques

Figure 14: Fonctionnement de la synapse avec les différents mécanismes d'action des antiparkinsoniens

4. Amantadine

Le mécanisme d'action de cette molécule n'est pas encore totalement élucidé. Il s'agit à l'origine d'un médicament antiviral qui augmente la production de dopamine et aide à soulager les symptômes.

Classe médicamenteuse	Dénomination Commune Internationale
Précurseurs de la dopamine	L-Dopa + bensérazide (rapport 4:1mg) L-Dopa +carbidopa (rapport 10:1 mg) L-Dopa +carbidopa (rapport 4:1 mg) L-Dopa + carbidopa + entacapone
Agonistes dopaminergiques D2	<u>Alcaloïdes de l'ergot de seigle: 'ergopeptines'</u> Bromocriptine Lisuride Pergolide <u>'Non-ergopeptines'</u> Ropinirole Pramipexole Piribédil Apomorphine Rotigotine
Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)	Sélégiline Rasagiline Safinamide
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)	Entacapone Tolcapone Opicapone
Anticholinergiques (antagonistes récepteurs M1)	Trihexyphénidyle Bipéridène Tropatépine
Antagonistes du récepteur NMDA	Amantadine

Tableau II: Les traitements antiparkinsoniens conventionnels (11)

❖ A propos des traitements non médicamenteux

Une activité physique régulière est extrêmement bénéfique et complémentaire aux traitements médicamenteux pour les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les études montrent que **l'exercice**, y compris la physiothérapie, l'ergothérapie et d'autres formes d'activité physique, améliore les **symptômes moteurs et non moteurs, tels que l'équilibre, la démarche, la fonction physique, le sommeil, la fonction cognitive et la qualité de vie en général** (30). En particulier, l'activité physique contribue à réduire les symptômes tels que l'akinésie et la rigidité musculaire. Il est recommandé de pratiquer une activité physique soutenue trois fois par semaine à raison de 45 minutes par séance.

Le **ping pong** est particulièrement efficace pour lutter contre la courbure du corps, améliorer l'équilibre, la concentration et la coordination. France Parkinson travaille avec plusieurs clubs en France pour promouvoir cette activité qui permet également aux malades de se retrouver et de bénéficier d'un soutien psychologique et moral (31). La marche, souvent recommandée dans le cadre de la rééducation, permet également d'améliorer la force musculaire et la coordination.

Par ailleurs, un régime alimentaire incluant une **supplémentation en acides gras oméga-3, en vitamine D, en vitamine B et en coenzyme Q** pourrait avoir des effets bénéfiques sur la gestion des symptômes (32). L'étude du microbiote intestinal est également explorée en complément des traitements médicamenteux actuels.

Enfin, il a été démontré que la **musicothérapie** avait des effets bénéfiques sur les symptômes moteurs et non moteurs, ainsi que sur la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson (33).

❖ A propos des thérapies cellulaires et génétiques

De nouvelles thérapies très prometteuses pourraient voir le jour, c'est le cas des thérapies cellulaires et géniques.

Parmi les thérapies cellulaires:

- **La société S Biomedics** a mis au point une thérapie cellulaire dopaminergique utilisant des progéniteurs dopaminergiques dérivés de cellules souches embryonnaires humaines (CSEH): TED-A9 (34). L'objectif de cette thérapie est de **remplacer les cellules dopaminergiques détruites** chez les patients atteints de la maladie. Les essais cliniques ont donné des résultats des résultats prometteurs, avec notamment une amélioration des fonctions motrices, grâce à une augmentation des transporteurs de dopamine.
- **La société BlueRock** (35), une société détenue par Bayer utilise des cellules souches pluripotentes induites (iPS) qui sont reprogrammées en laboratoire en cellules nerveuses. Cette thérapie a été bien tolérée depuis la phase I. La poursuite de la phase II est prévue pour 2024.
- **TreeFrog Therapeutic**, est une start up française de biotechnologie, développe une thérapie cellulaire pour la maladie de Parkinson. Son objectif à elle est **de remplacer les neurones dopaminergiques perdus** dans la maladie de Parkinson en utilisant des cellules souches pluripotentes induites (iPSC) (36). L'entreprise possède une technologie d'encapsulation cellulaire appelée C-Stem qui permet la production à grande échelle de cellules souches de haute qualité. L'entreprise a présenté ses données lors de conférences scientifiques en 2024. Le programme en est encore au stade préclinique, mais il devrait bientôt faire l'objet d'essais cliniques.

Toutes ces thérapies doivent encore faire l'objet de recherches en matière de sécurité (risque potentiel de tumeur.).

ii. Suivi médical et gestion des symptômes par les patients

Le suivi de la maladie de Parkinson est **adapté aux besoins spécifiques du patient**, qui évoluent **en fonction du stade de la maladie** (*cf table 2*). Les professionnels de santé tels que le médecin généraliste, le neurologue, le masseur-kinésithérapeute et l'orthophoniste sont consultés dès le début de la maladie. D'autres spécialistes tels que l'infirmière, le psychologue ou le pharmacien interviennent en fonction des besoins individuels du patient et de l'évolution de sa maladie (Tableau III). La fréquence des consultations peut également augmenter au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Le neurologue peut utiliser un outil d'évaluation appelé **UPDRS (25)** (unified Parkinson's disease rating scale, voir figure annexe). Il s'agit d'un outil d'évaluation largement utilisé pour mesurer la gravité et la progression de la maladie de Parkinson.

Il existe **4 stades** dans la maladie de Parkinson:

- **Phase de diagnostic** (aussi appelée « phase initiale »): Il s'agit du stade précoce de la maladie. Les symptômes moteurs apparaissent de manière insidieuse, discontinue et souvent unilatérale: akinésie, bradykinésie, rigidité, tremblement de repos. Le patient peut également présenter des symptômes non moteurs (perte de l'odorat...). Ce sont ces signes qui déclenchent généralement le diagnostic.
- **Lune de miel** (aussi connue sous le nom de « phase d'état »): C'est la période d'équilibre. Le patient a commencé le traitement et perçoit une bonne réponse, puisque ses symptômes sont mieux contrôlés. Cette période est souvent associée à une amélioration de la qualité de vie du patient. Cette phase dure en règle générale 5 ans, c'est le temps d'efficacité des traitements.
- **Phase des complication motrice** (ou « phase avancée »): Celle-ci débute après 4-5 ans à la suite de la prise des traitements. La maladie reprend le dessus et le traitement n'est plus suffisant. Dès lors, les symptômes réapparaissent et la présence de troubles moteurs, de dyskinésies, de signes axiaux (problèmes de marche, trouble de la posture...), de signes neuropsychiatriques et de dysautonomie se fait sentir. La gestion du handicap devient un défi majeur pour le patient. Cette phase est ponctuée de signes « on »-« off » qui s'alternent, pendant la phase « on » le traitement est plus ou moins fonctionnel avec potentiellement des mouvements involontaires et « off », lorsque la maladie reprend le dessus. Les symptômes refont surface.
- **Phase du déclin moteur et cognitif** (appelée « phase de déclin »): Il s'agit de la phase tardive de la maladie. Le patient présente un état parkinsonien sévère caractérisé par un déclin moteur et cognitif avec généralement une augmentation des troubles axiaux et un recours aux soins palliatifs.

	Phase de début	Phase d'état	Phase avancée	Phase de déclin
Médecin généraliste	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 3 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP, et au besoin de coordination des soins)			
Neurologue	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 6 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP)		En cas de SCP : suivi conjoint par le neurologue référent (3-4 fois par an en dehors de complication, plus souvent en cas de problème) et par le centre spécialisé	Prise en charge neurologique organisée en réseau ville/hôpital de proximité/centre hospitalier universitaire
Masseur-kinésithérapeute	8 à 10 séances - 1 par semaine habituellement ; - groupées sur 1 mois si traitement d'un symptôme particulier À renouveler si besoin	Séries intensives de 15 à 20 séances 2 ou 3 fois par an pour les sujets jeunes et/ou actifs avec pratique gymnique personnelle Séances continues 2 fois par semaine pour autres PcP	Séances 3 puis 4 fois par semaine partagées progressivement entre le cabinet et le domicile de la PcP	Séances à domicile 3 fois par semaine habituellement Séance quotidienne à domicile si problème aigu (encombrement bronchique par exemple...)
	Chaque cas est particulier. La progressivité et l'adaptation des soins de kinésithérapie et d'orthophonie sont calées sur l'évolution de la maladie. Possibilité d'intensifier sur un objectif précis mais également d'indiquer une fenêtre thérapeutique sans rompre le lien.			
	Rééducation de la micrographie - si demande explicite : 1 session de 4 semaines tous les 12 à 18 mois Rééducation de la parole si troubles repérés, même légers : session de LSVT ² sur un rythme intensif (4 séances d'une heure par semaine durant 4 semaines) tous les 12 à 18 mois	Session de rééducation de l'écriture 1 fois par an Rééducation de la parole : session LSVT tous les 8 à 14 mois Prise en charge des troubles de déglutition	Rééducation systématique de la parole : session LSVT tous les 6 à 10 mois Prise en charge au cabinet puis à domicile selon l'évolution 3 ou 4 fois par semaine	Prise en charge à domicile, 2 ou 3 fois par semaine
Infirmière	En fonction des besoins tous les 6 mois puis tous les 3 mois	En fonction des besoins tous les 3 mois puis tous les mois puis 1 fois par semaine	En fonction des besoins jusqu'à 4 passages par jour	En fonction des besoins autant de passages que nécessaire
Psychologue	En fonction des besoins de la PcP et de sa famille (conjoint aidant +++)			
	Après l'annonce diagnostique	À la fin de la période d'équilibre	Lors de la perte d'autonomie	Lorsqu'une institutionnalisation est envisagée
Pharmacien	En fonction des besoins			
Assistant de service social	En fonction des besoins			

Tableau III: Tableau de suivi de la maladie de Parkinson (37)

D.Limitations des traitements actuels et besoins non satisfaits

iii. Effets secondaires des médicaments

Si la plupart des traitements actuellement administrés sont efficaces, ils agissent sur l'ensemble des voies dopaminergiques sans être spécifiques des voies affectées par la maladie de Parkinson. De ce fait, ils induisent un certain nombre **d'effets secondaires, plus ou moins sévères selon la classe thérapeutique associée** (Tableau IV):

- Avec les traitements précurseurs de la dopamine: dyskinésies ou fluctuations motrices (80M des patients après 5 ans de traitement), nausées et vomissements, hypotension orthostatique, etc.
- Avec les agonistes dopaminergiques: troubles du comportement avec apparition de phénomènes addictifs (jeu, achats compulsifs, hypersexualité, somnolence diurne, hallucinations...),
- Inhibiteurs de la MAOB: insomnie...
- Inhibiteurs de COMT: diarrhée, coloration de l'urine, dyskinésie...

Tableau IV: Principaux effets indésirables des antiparkinsoniens (11)

Classe ou molécule	Nature de l'effet	Gravité	Fréquence	Pour en savoir plus
L-DOPA	Effets digestifs	Faible	Très fréquent	
	Complications motrices	Invalidante	80% des patients après 5 ans de traitement	
	Complications psychiatriques	Potentiellement grave	5-20%	
	Hypotension artérielle orthostatique	Potentiellement grave	Fréquent	Intrication avec la dysautonomie liée à la pathologie
	Syndrome malin	Mise en jeu du pronostic vital	Exceptionnel	A l'arrêt brutal du traitement
	Réactions allergiques	Potentiellement grave	Exceptionnel	
	Troubles du comportement	Potentiellement grave	Peu fréquent	

Agonistes dopaminergiques	Effets digestifs	Faible	Très fréquent	
	Complications motrices	Invalidante	Fréquent	
	Complications psychiatriques	Potentiellement grave	Fréquent	
	Hypotension orthostatique	Potentiellement grave	Fréquent	Intrication avec la dysautonomie liée à la pathologie
	Fibroses pulmonaires ou rétro-péritonéales	Grave	Rare	Avec les agonistes dérivés de l'ergot de seigle
	Accès de sommeil	Potentiellement grave	Peu fréquent	Possibles avec tous les agonistes mais principalement décrits avec le ropinirole
	Œdèmes des membres inférieurs	Invalidante	Peu fréquent	Préférentiellement avec les dérivés de l'ergot de seigle
	Troubles du comportement	Potentiellement grave	Peu fréquent	
IMAO-B	Troubles du rythme cardiaque	Potentiellement grave	Peu fréquent	Bradycardie, BAV, TR supraventriculaires
	Élévation des transaminases	Faible	Rare	Régression à l'arrêt du traitement
	Insomnie	Invalidante	Fréquent	Si médicament administré après 17h, car transformation en dérivé amphétamine-like
ICOMT	Complications motrices	Invalidante	Très fréquent à fréquent	Dyskinésies, en association à la L-DOPA. L'introduction d'ICOMT nécessite souvent une réduction d'environ 30% des doses de L-Dopa
	Troubles psychiatriques	Potentiellement grave	Fréquent	Insomnie, hallucinations, confusion, rêves anormaux
	Effets digestifs	Faible	Fréquent	Nausée, diarrhée

	Effets cutanés	Modérée	Rare	Rash ou urticaire d'origine allergique
	Effets urinaires	Nulle	Très fréquent	Coloration orangée des urines avec l'entacapone
Anticholinergiques	Effets atropiniques	Faible à modérée	Très fréquent	Sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, troubles mictionnels
	Confusion mentale	Potentiellement grave	Fréquent	Survient particulièrement chez le sujet âgé, en particulier si détérioration cognitive
Amantadine	Troubles psychiatriques	Invalidante	Peu fréquent à fréquent	Confusion, hallucinations visuelles, agitation
	Hypotension artérielle orthostatique	Potentiellement grave	Peu fréquent	
	Livedo reticularis et œdèmes des membres inférieurs	Faible	Peu fréquent	En cas de traitement très pro

iv. Défis liés à la gestion des symptômes et aux fluctuations des traitements

Si les traitements entraînent un certain nombre d'effets secondaires, ceux-ci sont également associés à des fluctuations dans le temps de l'efficacité des doses administrées. C'est ce que l'on appelle « **l'effet on-off** ». Après la phase de lune de miel, des signes de la maladie réapparaissent temporairement (tremblements, ralentissement des mouvements ou de la marche...), avec plus ou moins d'intensité. Ces symptômes sont souvent source d'anxiété pour les patients et doivent être traités rapidement, car leur intensité est souvent corrélée à l'état émotionnel du patient. Le patient présente une phase « **on** », phase pendant laquelle la maladie est globalement bien contrôlée avec parfois des mouvements involontaires récidivants (ou dyskinésie). Cette phase est suivie d'une phase « **off** » lorsque le traitement n'est plus suffisant, avant la prochaine dose. Le principe actif n'est alors plus en quantité suffisante dans le sang pour gérer correctement les symptômes. Le patient présente alors des symptômes moteurs aussi importants ou de l'akinésie.

On parle de **période de « wearing off »** lorsque l'efficacité du traitement se dissipe avant l'administration de la prochaine dose (Figure 15).

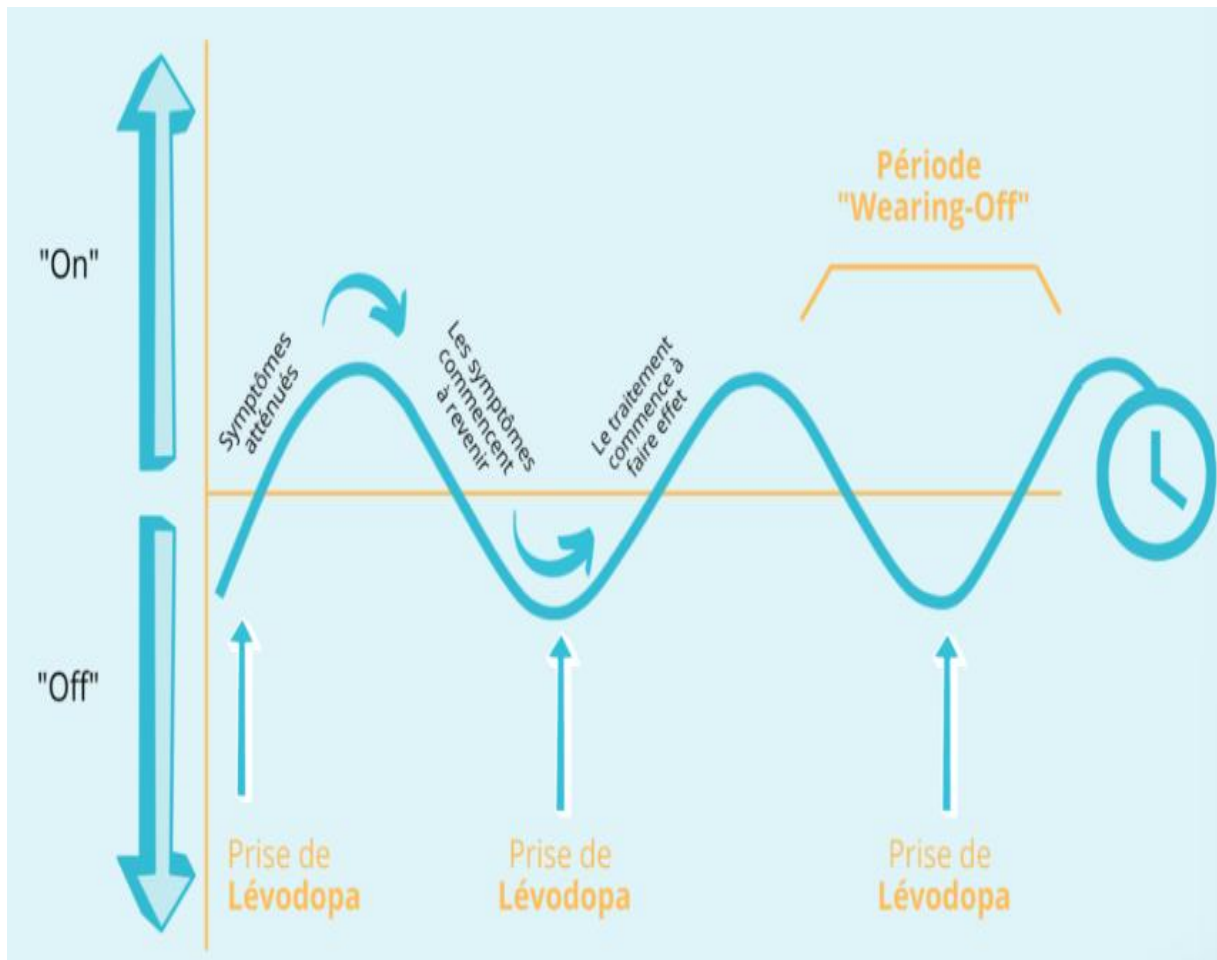


Figure 15: Phénomène On-Off de la maladie de Parkinson (38)

Les périodes « on-off » ont des répercussions motrices sur les patients, notamment avec la présence d'akinésie au réveil, mais aussi des symptômes neuropsychiatriques comme la désinhibition et l'hyperactivité pendant les périodes « on » et à l'inverse l'apathie, l'anxiété et les hallucinations pendant les périodes off. Ces périodes sont généralement redoutées par les patients souffrants de la maladie et sont difficiles à gérer au quotidien.

III. Les nouvelles technologies dans la prise en charge de Parkinson

A. Typologie des nouvelles technologies

Dans cette section, nous discuterons d'un certain nombre de technologies innovantes, exceptés les thérapies géniques ou cellulaires et autres traitements médicamenteux. Cette thèse présente des avancées majeures dans les technologies de diagnostic, notamment l'identification de nouveaux biomarqueurs pour mieux détecter la maladie de Parkinson, ainsi que le développement de techniques d'imagerie de pointe et l'utilisation croissante de l'intelligence artificielle (IA) pour rendre les modèles de diagnostic plus précis et plus fiables.

En termes d'approches thérapeutiques, nous nous intéresserons aux traitements invasifs tels que la stimulation cérébrale profonde, le projet NIR, la duodopathérapie, le projet DIVE, etc. Nous étudierons également les traitements non invasifs, tels que les ultrasons focalisés, options prometteuses dans le traitement des patients atteints de la maladie de Parkinson. Enfin, nous détaillerons les objets appartenant à la catégorie Internet of Things (IoT), comme la cuillère anti-tremblements et les montres connectées, qui jouent un rôle de soutien dans la prise en charge de ces patients et pourraient grandement améliorer leur qualité de vie.

B. Les cas d'usage de ces technologies

i. Utilisation dans le diagnostic

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est **complexe** car il repose majoritairement sur **l'évaluation de symptômes spécifiques moteurs** (e.g., tremblements, rigidité des membres). Cependant ces derniers apparaissent généralement de manière lente et insidieuse, de ce fait, la maladie reste souvent **non diagnostiquée pendant 20 à 30 ans** (39). Les symptômes non spécifiques demeurent inaperçus jusqu'à l'apparition des premiers signes moteurs. Les symptômes non moteurs tels que les troubles de l'odorat (ou hyposmie, qui précèdent généralement les symptômes moteurs), peuvent être dépistés par un neurologue expert de la maladie. Les autres symptômes moins spécifiques tels que l'insomnie, la constipation, la dépression, les dysfonctionnements urinaires et érectiles sont souvent négligés. Le diagnostic se fait donc à un stade assez avancé de la maladie.

Le retard de diagnostic constitue un véritable problème. Un diagnostic précoce permet d'initier le traitement plus tôt, ce qui signifie un meilleur contrôle des symptômes de la maladie et, potentiellement, avec les traitements futurs, une réduction de la progression de la maladie. De plus, cela offre aux patients la possibilité de participer à des essais cliniques et d'utiliser des traitements susceptibles d'influer sur l'évolution de la maladie. Il n'existe actuellement aucune technique de diagnostic précoce de la maladie de Parkinson qui soit largement utilisée malgré le besoin médical important.

L'émergence de nouvelles technologies, combinée aux progrès des techniques actuelles, pourrait permettre d'améliorer grandement le diagnostic. L'optimisation des outils existants, comme l'IRM, la découverte de biomarqueurs ou encore l'intégration de l'intelligence artificielle ouvre de nouvelles perspectives dans ce domaine.

Plusieurs méthodes de diagnostic précoce existent, notamment (39)

- **Les biomarqueurs**, indicateurs **quantifiables**, permettent d'identifier très rapidement les premiers stades de la maladie. Ces biomarqueurs sont très prometteurs et pourraient également être considérés dans l'approche thérapeutique. Des techniques ultrasensibles de quantification permettent de mesurer ces paramètres, c'est notamment le cas avec la **RT-QuIC**.
- **Les techniques de neuro-imagerie**, telles que la tomographie par cohérence optique (OCT), ont montré un grand potentiel dans le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson.
- **L'Intelligence Artificielle** pourrait améliorer considérablement le diagnostic précoce, c'est le cas avec les cadres d'apprentissage profond basés sur une multitude de données de patients. En effet, les bases de données de l'IA sont intéressantes car elles permettent d'intégrer un grand nombre de données provenant de différents patients, d'établir des modèles prédictifs et de croiser ces différentes sources en vue d'un diagnostic plus fiable.

1. Biomarqueur(s) par dosage biologique

Les biomarqueurs sont particulièrement recherchés dans le cadre de la maladie de Parkinson, notamment à des fins de diagnostic. Un biomarqueur est une substance ou un paramètre biologique capable de révéler une pathologie ou de suivre un processus biologique normal. Ces biomarqueurs peuvent être des protéines, des enzymes, des gènes ou des métabolites, et sont présents dans différentes parties de l'organisme (e.g., sang, urine, tissus). Ils peuvent être quantifiés avant l'apparition de nombreux symptômes, les rendant particulièrement utiles pour le diagnostic de la maladie de Parkinson.

a. Quantification de la protéine pathologique “l’alpha-synucléine mal repliée”

Parmi les biomarqueurs d'intérêt, l'alpha-synucléine mal repliée lorsqu'elle est quantifiée permet de mesurer la progression de la maladie. Pour rappel, l'alpha-synucléine est la protéine qui compose les corps de Lewy, agrégats responsables de la mort des neurones dans la maladie de Parkinson. L'alpha-synucléine est un excellent biomarqueur, car sa diffusion dans différentes structures est corrélée à la **progression de la maladie**. La protéine est en effet capable de se propager.

Ainsi, une équipe de chercheurs dirigée par le Pr. Kluge et le biochimiste Friederike Zunke, de l'Université de Kiel (40), a mis au point une méthode permettant de **quantifier la présence d'alpha-synucléine soluble pathologique (mal repliée)**, à partir des vésicules extracellulaires dérivées des neurones dans le plasma sanguin chez des patients atteints de la maladie de parkinson.

En effet, comme les virus, l'alpha-synucléine a la capacité de contaminer d'autres cellules. Ainsi, lorsqu'un neurone est particulièrement infecté, celui-ci dégénère et l'alpha-synucléine présente dans les corps de Lewy est alors libérée sous forme de vésicules dans la circulation sanguine. Cette protéine finit par se répandre dans de nouvelles zones et contaminer de nouvelles cellules. Au fil du temps, les patients peuvent développer des problèmes de concentration, de mémoire et d'orientation, ce qui indique que la protéine a atteint le cortex. Cette capacité de contamination de neurones adjacents par l'alpha-synucléine explique la progression des symptômes de la maladie de Parkinson.

L'équipe du Pr. Kluge a mis au point une méthode fiable de détection de l'alpha-synucléine mal repliée dans le sang, ce qui permet d'éviter les biopsies intestinales ou cutanées pratiquées par le passé. Une simple prise de sang suffit. Le diagnostic repose alors sur **trois étapes**:

- 1) **Séparation**: Une fois le sang prélevé, les vésicules extracellulaires (VE) des neurones présentes dans le sang sont isolées grâce au principe de centrifugation qui permet d'éliminer les plus grandes cellules et ne garder que les petites vésicules. Un réactif de précipitation est ensuite utilisé pour concentrer ces mêmes vésicules et éliminer le reste des contaminants éventuels (Figure 16).

- 2) **Détection des protéines:** les protéines alpha-synucléines mal repliées sont alors spécifiquement détectées à l'aide d'anticorps spécifiques de la structure (grâce à la méthode d'immunoprécipitation, soit l'utilisation d'anticorps spécifiques qui isole les VE des neurones).
- 3) **Observation de la pathogénicité:** l'alpha synucléine est alors détectée et quantifiée via un western blot et par un certain type de spectroscopie (spectroscopie circular dichroism) qui permet de caractériser la conformation pathologique de l'alpha-synucléine (riche en feuillets bêta).

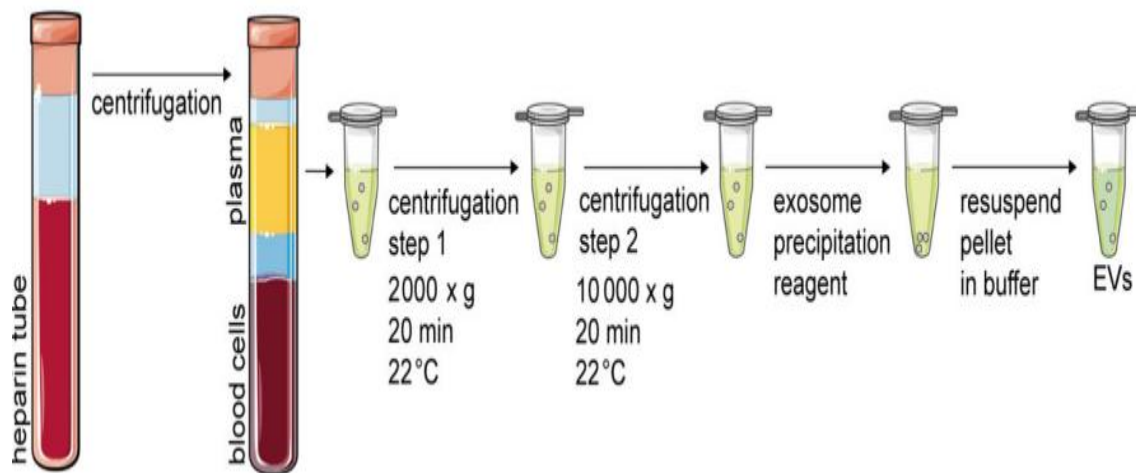


Figure 16: Isolement et caractérisation des VE dérivées du plasma: Illustration schématique du protocole utilisé pour isoler les VE à partir d'échantillons de plasma humain. Le sang de patients atteints de la maladie de Parkinson et de témoins a été prélevé.

Cette méthode de quantification de l'alpha-synucléine a été étudiée sur 30 patients atteints de la maladie de Parkinson et 50 témoins (41). L'étude a montré que la détection de cette protéine dans des échantillons provenant de patients atteints de la maladie de Parkinson présentait un signal significativement plus élevé que chez les témoins, ce qui suggère la possibilité d'établir un test diagnostique fiable basé sur la quantification des fractions de solution d'alpha synucléine. Ces découvertes ouvrent la voie au développement d'un test sanguin pour le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson et son suivi. Néanmoins, la procédure nécessite encore des essais cliniques pour prouver son efficacité et sa sensibilité. Pour développer cette technique à plus grande échelle, il sera nécessaire de mettre en place des protocoles standardisés (notamment au niveau de la collecte d'échantillons ou encore des outils de mesures) sur des échantillons plus importants.

Cependant, il existe aujourd'hui des méthodes de plus en plus sensibles pour quantifier cette protéine, comme le test de conversion induite en temps réel RT-QuIC qu'il convient de présenter.

➤ Outil de quantification: Tests de Conversion Induite en Temps Réel (RT-QuIC)

Il s'agit d'une **méthode diagnostique ultra-sensible** qui permet de détecter les signes de la maladie de Parkinson de manière plus précoce. Auparavant disponible uniquement dans le LCR (ou liquide céphalo rachidien), il peut maintenant être prélevé par biopsie cutanée. Cette méthode repose sur la détection de très faibles quantités d'agrégats d'alpha-synucléine. L'étude a montré une précision de diagnostic de **88,9 %** (42) mais aussi un lien étroit entre la dissémination de l'alpha-synucléine (ou sa capacité à former de nouveaux agrégats et contaminer de nouvelles structures) dans le prélèvement cutané, et la durée de la maladie, le stade de la maladie ou encore certains symptômes non moteurs (trouble du sommeil paradoxal, déclin cognitif, constipation, perte de l'odorat...).

Le RT-QuIC qui correspond à la « **réaction en chaîne de la quinacrine induite en temps réel** » est une technique de laboratoire qui permet **d'amplifier de toutes petites quantités d'agrégats de protéines pathologiques**. Cette méthode est similaire à la « PCR » (Polymerase Chain reaction) mentionnée précédemment, mais au lieu d'amplifier des séquences d'ADN, le RT-QuIC **amplifie des agrégats protéiques**.

Elle est principalement utilisée pour **détecter des protéines mal repliées**, telles que l'alpha-synucléine dans le cas de la maladie de Parkinson. L'analyse RT-QuIC peut aider au diagnostic précoce de la maladie de Parkinson et peut également être utilisée pour différencier la maladie de Parkinson d'autres troubles neurodégénératifs.

Cas d'application "Le test RT-QuIC sur des échantillons de peau"

- 1) Prélèvement d'échantillons (peu invasifs): Des biopsies cutanées sont prélevées à différents endroits du corps, généralement au niveau du cou, du bas du dos, de la cuisse et de la jambe (Figure 17).
- 2) Détection des agrégats d'alpha-synucléine: détection de très petites quantités d'agrégats pathologiques d'alpha-synucléine dans la peau.
- 3) Processus d'amplification: La technique RT-QuIC amplifie les agrégats pathogènes présents dans l'échantillon.

Skin sample for detection of Parkinson's disease using α Syn RT-QuIC assay

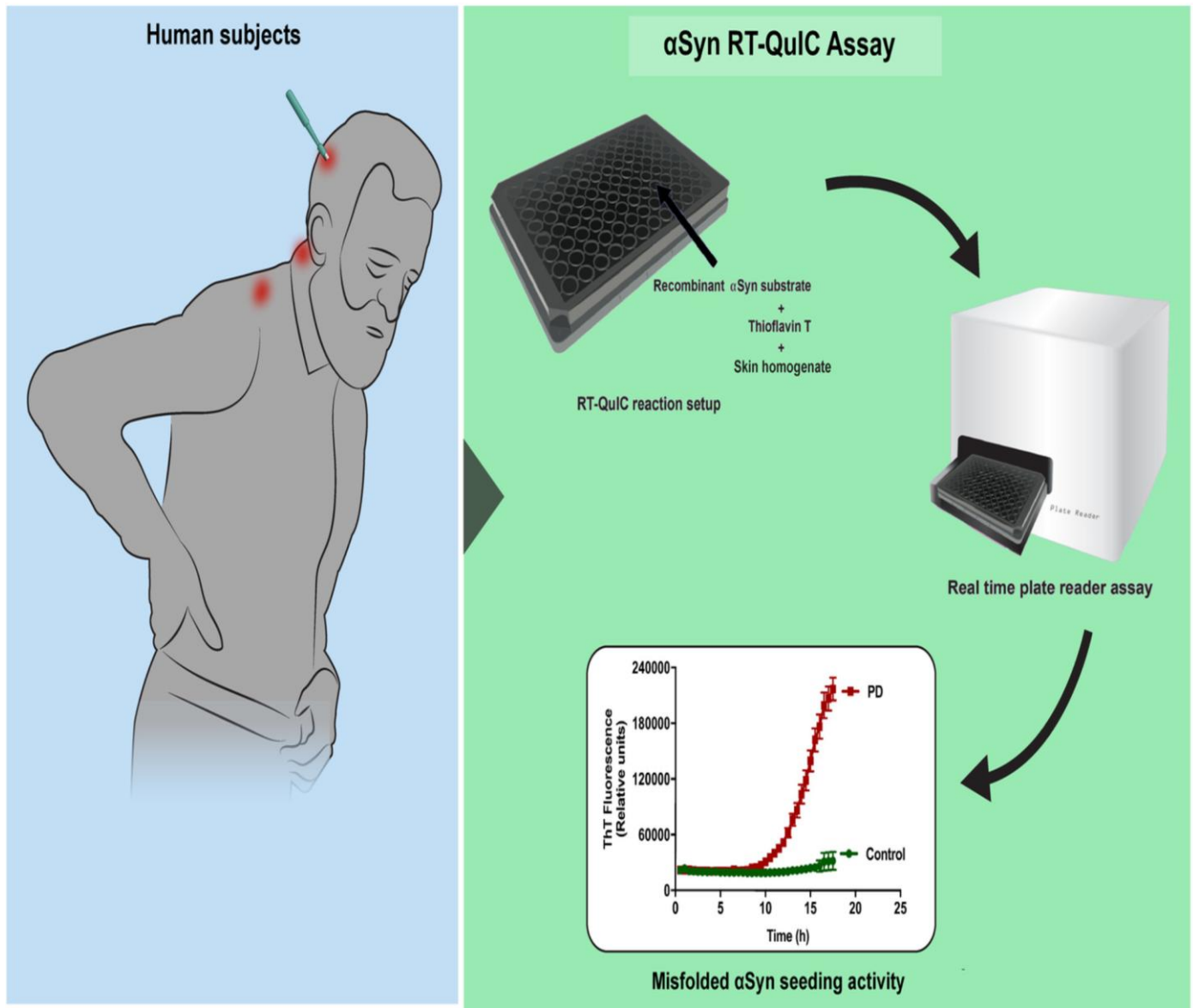


Figure 17: Le test RT-QuIC sur des échantillons de peau (©Sireesha Manne)

En résumé, le RT-QuIC est un outil prometteur pour détecter les agrégats d'alpha-synucléine dans le liquide céphalo-rachidien (39), ou les biopsies cutanées (42) ce qui pourrait servir de biomarqueur pour la maladie de Parkinson. Cette méthode présente plusieurs avantages:

- Elle permet un **diagnostic plus précoce**, potentiellement avant l'apparition de symptômes moteurs

- **Ultra-sensible et très spécifique de la maladie de parkinson et permet de différencier la maladie de Parkinson d'autres synucléinopathies.** Cette technique a démontré:
 - Sur le liquide céphalo-rachidien: une sensibilité de 91,4% et une spécificité de 97,5% pour distinguer la maladie de parkinson des syndromes parkinsoniens atypiques (43).
 - Sur des échantillons de peau: une sensibilité de 89-92% et une spécificité de 96-100% (42).
 - Elle peut également détecter des agrégats de protéines pathologiques dans la salive et via des prélèvements olfactifs (44).
- Elle **peut être moins invasive**, puisque les échantillons peuvent être de la **peau** ou de la **salive**.

b. Quantification de "l'ADN mitochondrial lésé"

Un autre biomarqueur utilisable est l'ADN mitochondrial lésé. Pour rappel, les **dysfonctionnements des mitochondries sont associés à la pathogenèse** de la maladie de Parkinson.

Aussi, une autre équipe de chercheurs, de l'Université Duke en Caroline du Nord, a mis au point un nouveau test sanguin qui vise à quantifier les dommages causés à l'ADN mitochondrial via la **technologie PCR** (réaction en chaîne de la polymérase ou technologie d'amplification de l'ADN).

Ce test est réalisé en plusieurs étapes:

- 1- Extraction de l'ADN des cellules sanguines des patients
- 2- Amplification ciblée: les régions de l'ADN mitochondrial (**ADNmt**) sont spécifiquement ciblées. Des amorces spécifiques sont utilisées pour sélectionner et amplifier ces zones d'intérêt.
- 3- Détection des dommages: détection des modifications structurelles ou des ruptures dans l'ADNmt qui interfèrent avec l'amplification normale par PCR
- 4- Analyse comparative: les résultats des échantillons de patients sont comparés avec ceux de patients sains.

Ce test a révélé une **augmentation de l'ADN endommagé** chez les personnes **porteuses de la mutation génétique LRRK2** et une **réduction des dommages** dans les cellules **traitées avec un inhibiteur ciblant cette mutation**. Cela suggère que ce test pourrait être très utile non seulement pour le diagnostic mais aussi pour évaluer l'efficacité de certains traitements (45).

Ce test permet de diagnostiquer plus précisément la maladie de Parkinson et d'identifier les patients qui présentent des mutations génétiques associées à la maladie de Parkinson, afin d'en tirer des traitements ciblés.

2. Technologie de quantification et neuro-imagerie

a. Tomographie par cohérence optique

La **tomographie par cohérence optique (ou OCT)** est une technique de neuro-imagerie non invasive qui utilise la lumière pour **visualiser la structure interne de l'œil**. Cette technologie utilise des ondes lumineuses pour capturer des images transversales du tissu oculaire. Elle mesure le temps de réflexion de la lumière sur les différentes couches, ce qui permet de créer des images à haute résolution, en temps réel **des différentes couches de la rétine**.

L'OCT présente l'avantage d'être **non invasive, rapide** à mettre en place et de ne **pas nécessiter d'injection préalable** de produit de contraste, ce qui facilite grandement le diagnostic. Si elle est principalement utilisée en ophtalmologie pour détecter la dégénérescence maculaire, le glaucome ou encore d'autres maladies de la rétine. Elle est également explorée dans d'autres secteurs tels que la neurologie.

Dans le contexte de la **maladie de Parkinson**, l'OCT pourrait être utilisée pour **détecter les changements de la rétine** qui peuvent être associés à la dégénérescence neuronale dans la maladie de Parkinson, notamment **l'amincissement de la couche de fibres nerveuses rétinienne péripapillaires (pRNFL)**. **Les changements de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétinienne péripapillaires et de l'épaisseur de la couche ganglionnaire-plexiforme interne (GCL-IPL)** pourraient être considérées comme des marqueurs potentiels de la maladie de Parkinson.

Une méta-analyse comprenant 36 études (46) et impliquant un total de 1916 patients atteints de la maladie de Parkinson a démontré que les patients atteints de la maladie de Parkinson présentaient un amincissement des fibres nerveuses rétinienne (pRNFL) et de la couche ganglionnaire-plexiforme interne (GCL-IPL). Ces résultats indiquent que les modifications rétinienne observées par OCT sont non seulement présentes, mais qu'elles pourraient être pertinentes pour le diagnostic et le suivi des patients. Cependant, ces changements ont également été observés dans d'autres troubles neurodégénératifs, ce qui impose de pousser plus loin l'évaluation des résultats pour déterminer la spécificité vis-à-vis de la maladie de Parkinson.

Une autre étude (47) portant sur un large échantillon a analysé deux cohortes, la première rétrospectivement avec un total de 106 470 personnes âgées de 40 ans et plus montrant 700 patients atteints de la maladie de Parkinson, et la seconde prospectivement avec 50 405 patients âgés de 40 à 69 ans montrant 53 personnes développant la maladie. Les examens OCT ont été analysés à l'aide de l'IA et ont montré que les patients présentaient un amincissement du GCIPL et de la couche nucléaire interne (INL). Selon les auteurs, ces deux structures sont liées à l'activité dopaminergique.

L'OCT est encore au stade de recherche et n'est pour le moment pas utilisé dans le diagnostic de routine. Les biomarqueurs comme l'amincissement des fibres nerveuses rétinienne (pRNFL), du GCIPL, de la couche nucléaire interne (INL) pourraient être

observés par OCT et servir au diagnostic précoce. En effet, il semble que les changements rétinien puissent survenir avant l'apparition des symptômes moteurs classiques, ce qui permettrait une détection plus précoce de la maladie, jusqu'à sept ans (47) avant le diagnostic clinique. Cette technologie est en outre facile à intégrer dans la prise en charge, puisqu'elle est déjà disponible dans certaines structures médicales telles que les cabinets d'ophtalmologie.

3. A propos des technologies de l'information

a. l'Intelligence Artificielle

L'intelligence artificielle (IA) pourrait jouer également un rôle clé dans le diagnostic précoce de la maladie de Parkinson, notamment via l'**apprentissage automatique ou machine learning**. L'apprentissage automatique est une forme d'intelligence artificielle qui « vise à donner aux machines la capacité « d'apprendre » à partir de données, via des modèles mathématiques » (48).

Depuis plusieurs années, différentes équipes de recherche misent sur les promesses de l'IA pour améliorer le traitement et le diagnostic de la maladie de Parkinson. C'est le cas notamment d'une équipe brésilienne de l'Université *Estadual Paulista* à Sao Paulo, qui a développé un algorithme utilisant le **machine learning pour analyser différents paramètres de la marche** chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Le modèle intègre différents paramètres, notamment la **taille du pas, la vitesse de marche, l'espacement des pieds et la variation de cet espacement**. Ces informations ont été recueillies auprès de 63 patients atteints de la maladie ainsi que de 63 patients du groupe contrôle. Les résultats, publiés dans la revue *Gait & Posture*, montrent que le diagnostic a été établi de manière **correcte et fiable dans 84 % des cas** (49).

Par ailleurs, d'autres outils d'apprentissage ont été proposés, notamment par le MIT, avec l'**analyse des signaux de la respiration nocturne**. Ici les données ont été collectées auprès de 757 patients diagnostiqués avec la maladie et de 6 914 personnes saines. Cette fois, la maladie a été correctement détectée dans **86% des cas**. D'autres outils potentiels pour le diagnostic précoce pourraient être considérés, comme l'analyse de **la pression d'écriture**. En effet, certaines anomalies dans la pression d'écriture et la cinématique soulignent chez les patients des signes précoces de dysfonctionnements moteurs.

La France est également fortement impliquée dans cette **phase de recherche sur l'IA et le diagnostic**, notamment à travers une équipe de Troyes (UTT) (50), impliquée dans le projet **AMPIATI** (Anticipation de la maladie de Parkinson par l'Intelligence Artificielle et le traitement d'images).

L'objectif de cette équipe est de détecter la maladie de Parkinson à un stade précoce, avant même l'apparition des symptômes, en combinant l'imagerie de pointe et l'intelligence artificielle. Cette méthode de détection repose sur la **détection de la perte de neurones dopaminergiques** dans une zone bien précise et profonde du cerveau, le **'striatum'**.

La détection par imagerie de cette dégénérescence est **invisible à l'œil nu**. Les chercheurs ont eu l'idée d'utiliser l'**intelligence artificielle** pour détecter les **changements subtils dans la structure** du cerveau **associés aux différents stades de la maladie**. Le projet utilise l'IA pour analyser les images et prédire le stade de la maladie. Il existe un biomarqueur ayant une forme spécifique pour chaque stade de la maladie. Le stade 0 (ou forme rectangulaire sur la Figure 18), investigués par les scientifiques, correspond au risque précoce de développer la maladie. L'identification de cette forme précoce pourrait permettre de détecter la maladie à un stade très précoce.

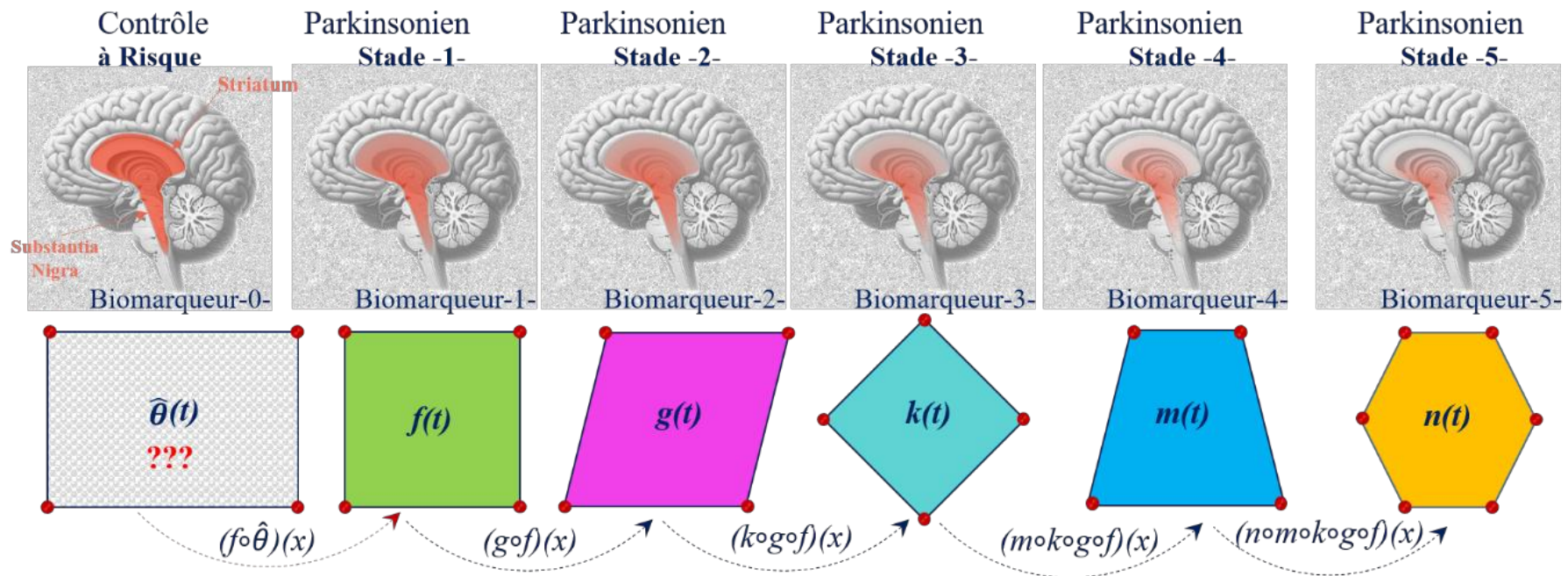


Figure 18: Évolution du biomarqueur de la maladie de Parkinson

b. Les IoTs

Si on parle d'IA, il est important de mentionner les dispositifs IoT ('Internet des objets'). Ces **technologies connectées collectent, échantillonnent et analysent** des données afin de **surveiller** et d'**améliorer la prise en charge** des patients. Plusieurs typologies d'IoT peuvent servir le diagnostic dans la maladie de parkinson:

Les **smartphones**, équipés de capteurs comme des accéléromètres, **et/ou les capteurs comme les smartwatches et ou bracelets connectés** permettent de mesurer des données biométriques et fournir des informations cruciales sur les symptômes moteurs (par exemple un éventuel changement dans la démarche et la posture du patient). Ces données sont précieuses pour les médecins, car elles leur permettent de prendre des décisions éclairées et d'améliorer le diagnostic.

Exemple illustratif: Une équipe de chercheurs de l'Université de Cardiff, au Royaume-Uni a collecté des données à partir de montres connectées auprès de 103 712 Britanniques (51). Les données de l'accéléromètre recueillies sont transmises à un système d'apprentissage, qui les analyse et est capable d'identifier les signes distinctifs de la maladie de Parkinson sans les confondre avec les signes de la vieillesse.

A noter: Il existe également des plateformes IoT capables d'intégrer et de croiser les données de plusieurs capteurs. C'est le cas de ResearchKit, (52) une plateforme développée par Apple pour collecter les données de patients atteints de la maladie de Parkinson via leurs iPhones et permettre à des professionnels de santé ou chercheurs de développer leur propre application médicale pour la recherche. Les données collectées via les accéléromètres et les gyroscopes présents sur les iPhones permettent d'analyser les mouvements du patient, notamment les symptômes comme le 'freezing', et d'étudier leurs évolutions dans le temps.

ii. Utilisation dans le traitement et le suivi

Nous avons vu l'importance et les développements des nouvelles technologies appliquées au diagnostic de la maladie de Parkinson, dans ce chapitre, nous nous intéresserons à leurs applications dans le traitement et le suivi des patients diagnostiqués. La technologie joue un rôle essentiel dans la prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson, notamment lorsque les traitements médicamenteux perdent de leur efficacité. Ces nouvelles approches offrent des alternatives précieuses aux traitements conventionnels. Parmi elles, la stimulation cérébrale profonde (SCP), qui s'est avérée très efficace dans la gestion des symptômes résistants de la maladie de Parkinson au cours des 20 dernières années.

Plusieurs des technologies présentées ci-dessous pour la prise en charge de la maladie de Parkinson sont invasives. Certaines des technologies que nous décrirons plus en détails stimulent le cerveau en générant des impulsions électriques dans les zones de dégénérescence des neurones dopaminergiques. Il s'agit notamment de la SCP, du projet Near Infrared et des ultrasons focalisés de haute intensité. Par ailleurs, d'autres technologies, telles que la duodopathérapie et le projet DIVE, visent à améliorer la transmission ou la diffusion des médicaments directement dans les zones ciblées, renforçant ainsi leur effet.

Si certaines de ces solutions invasives se sont avérées efficaces, les chercheurs semblent aujourd'hui se tourner vers de nouvelles alternatives moins invasives pour les patients, comme les ultrasons focalisés.

Enfin, d'autres solutions existantes ou en cours de développement pourraient jouer un rôle central dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. C'est notamment le cas du projet REMPARK, de l'utilisation de la réalité virtuelle, exergaming et l'introduction du Parkinsound.

1. Les technologies invasives – stimulation cérébrale

c. La Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)

Découverte par une équipe de chercheurs grenoblois dans les années 1990, la stimulation cérébrale profonde (SCP) a déjà fait ses preuves en permettant de réduire les symptômes de la maladie de Parkinson, notamment les tremblements involontaires et l'akinésie, particulièrement invalidants pour les patients.

La stimulation cérébrale profonde consiste à **implanter une ou plusieurs électrodes** très fines dans des régions profondes du cerveau, au niveau du **noyau sous-thalamique** (Figure 19 ou Figure 20). Insérées par un neurochirurgien, les électrodes sont placées dans chaque hémisphère du cerveau et sont **reliées à un générateur central placé sous la peau, près de la clavicule**. Afin de placer la ou les électrodes dans la zone souhaitée, le neurochirurgien s'aide de l'IRM pour localiser et cibler la zone responsable des symptômes de la maladie. L'intervention chirurgicale dure en moyenne entre 4 et 8 heures. (53) Cette technologie permet de moduler les signaux des neurones et ainsi d'atténuer les symptômes moteurs de la maladie en envoyant une impulsion électrique.

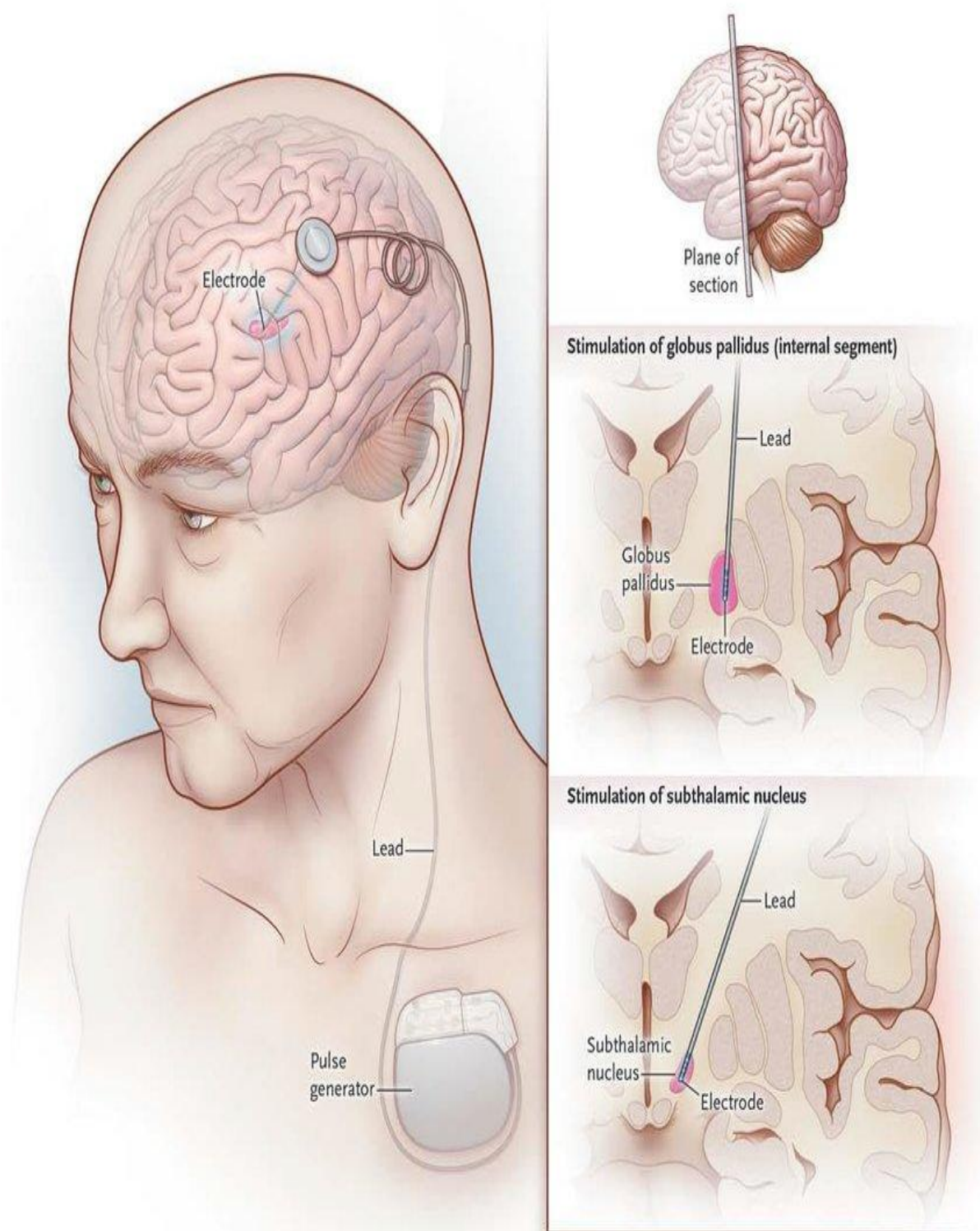


Figure 19: Schéma implantation de la SCP chez un patient parkinsonien



Figure 20: Imagerie du cerveau montrant la disposition des électrodes à SCP

Cette technologie est **réversible** et surtout **adaptable**, puisqu'elle permet d'ajuster la stimulation **en fonction des besoins du patient**. Les piles d'une **durée de vie de 5 ans en moyenne** sont remplacées au cours d'une intervention mineure.

L'appareil a un **réel impact positif** sur la qualité de vie des patients puisqu'il a été démontré une « **amélioration de la vie quotidienne de 60%** et réduit considérablement les symptômes moteurs des patients. Le dispositif améliore de nombreux symptômes notamment: « tremblements (amélioration de 80 %), rigidité (67 %), impossibilité de faire certains mouvements (akinésie, 56 %), marche (55 %), durée de blocages quotidiens (73 %) par exemple. Ils notent également une amélioration de la qualité de leur sommeil, moins de fluctuations psychiques et de douleurs, le cas échéant. L'**amélioration globale persiste 5 ans après l'intervention** (amélioration globale de 54 %) et au-delà (36 % d'amélioration à 11 ans)[...] » (54). Si la SCP ne bloque pas complètement la progression de la maladie, notamment les symptômes axiaux, cette méthode a néanmoins **l'avantage de réduire jusqu'à 50% la dose de Lévodopa** que le patient doit continuer de prendre en parallèle de la SCP.

Bien que la SCP soit particulièrement intéressante d'un point de vue des bénéfices médicaux qu'elle amène, elle ne peut être proposée qu'à des profils de patients très spécifiques (Tableau V), ce qui représente seulement **5 à 10% (54) des patients**. Les patients qui peuvent en bénéficier sont déjà à un stade avancé de la maladie ou n'ont pas répondu de manière adéquate aux médicaments. De plus, la procédure présente des dangers, notamment le risque d'hémorragie intracérébrale et d'infection dans ses formes les plus graves, nécessitant l'ablation du matériel. L'utilisation de la stimulation cérébrale profonde peut également provoquer des effets indésirables chez certains patients (dyskinésie) au lieu de les corriger.

In fine, par son efficacité, sa réversibilité et son adaptabilité, la **neurostimulation cérébrale profonde a permis d'améliorer le quotidien de plus de 200 000 personnes atteintes de la maladie de Parkinson dans le monde**. Si les résultats ont montré des

perspectives prometteuses pour la réduction des symptômes moteurs, la SCP a aussi ses limites, notamment son caractère invasif.

Tableau V: Conditions pour bénéficier de la SCP (55)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • être atteint d'une forme « typique » de maladie de Parkinson (et non d'un « syndrome parkinsonien »), depuis au moins 5 ans et moins de 20 ans (sauf maladie d'évolution très lente) ; • présenter, sous lévodopa, une amélioration des symptômes moteurs d'au moins 50 % avec un handicap résiduel compatible avec une vie normale. Plus le patient réagit positivement à la lévodopa, plus efficace sera la stimulation profonde ; • présenter des troubles moteurs modérés, mais des symptômes invalidants malgré un traitement optimal, ou des effets indésirables sévères des traitements antiparkinsoniens ; • ne pas souffrir de troubles de la conscience, de démence, de dépression ou d'épisode psychiatrique majeur ; • avoir une IRM cérébrale normale ; • avoir moins de 70 ans (mais, dans certains cas, cette limite d'âge peut être étendue) ; • disposer de bonnes conditions socio familiales et d'une forte motivation ; • ne pas présenter de contre-indication à la neurochirurgie. • être atteint d'une forme « typique » de maladie de Parkinson (et non d'un « syndrome parkinsonien »), depuis au moins 5 ans et moins de 20 ans (sauf maladie d'évolution très lente) ; |
|---|

d. Implant cérébral auto-adaptatif

Le National Institute of Neurological Disorders and Stroke, aux États-Unis travaille sur un nouvel **implant auto-adaptatif de stimulation cérébrale profonde (« en boucle fermée »)** qui diffère de celui précédemment décrit (56). En effet, constitué d'un **programme informatique intelligent**, le dispositif est capable de **reconnaître, de suivre les symptômes du patient et d'ajuster seul** et de manière autonome **l'activité électrique** chez ce dernier. Contrairement aux systèmes traditionnels de SCP qui délivrent une stimulation constante, cette prothèse neurale intelligente est capable de reconnaître *ad hoc* les différents signaux relatifs aux tremblements involontaires puis d'induire une stimulation contrôlée et ajustée pour les corriger. Une électrode est implantée dans le cortex moteur primaires pour détecter ces signaux, puis cette activité est analysée via un programme informatique intégré qui décide de stimuler ou non le cerveau. Le programme informatique est conçu pour reconnaître les modèles d'activités cérébrales associées à de la dyskinésie. Cette approche personnalisée vise à optimiser le contrôle des symptômes et minimiser par la même occasion les effets indésirables potentiels liés à une stimulation excessive.

Dans une étude menée par les NIH (National Institutes of Health), quatre patients ont reçu ce dispositif médical. L'appareil a amélioré leurs symptômes les plus sévères de 50 % par rapport à la stimulation conventionnelle. Les essais ayant été menés sur une courte période et sur un nombre très limité de sujet, il est difficile d'estimer le bénéfice de ce dispositif sur le long terme. Des études supplémentaires à plus long terme doivent de ce fait être conduites.

e. Projet NIR (Near Infra red)

Traiter Parkinson par la lumière infra-rouge, Le **projet NIR (Near Infrared)** développé par les Pr. Benabid et Pollack de Clinatéc, centre de recherche Edmond J.Safran et les laboratoires CEA à Grenoble a pour objectif de traiter la maladie de Parkinson par la lumière infra-rouge. L'objectif de ce projet est de réaliser un dispositif cérébral implantable qui ne diffusera pas d'impulsion électrique mais une irradiation lumineuse du spectre de l'Infra Rouge, directement sur la zone endommagée. Cette technologie a pour **but de ralentir la destruction des neurones dopaminergiques dans la substance noire**.

La technologie est constituée de plusieurs éléments (Figure 21):

- Une batterie implantée sous la clavicule,
- Un boîtier optique placé dans la boîte crânienne
- Une fibre optique passée dans les ventricules du cerveau.

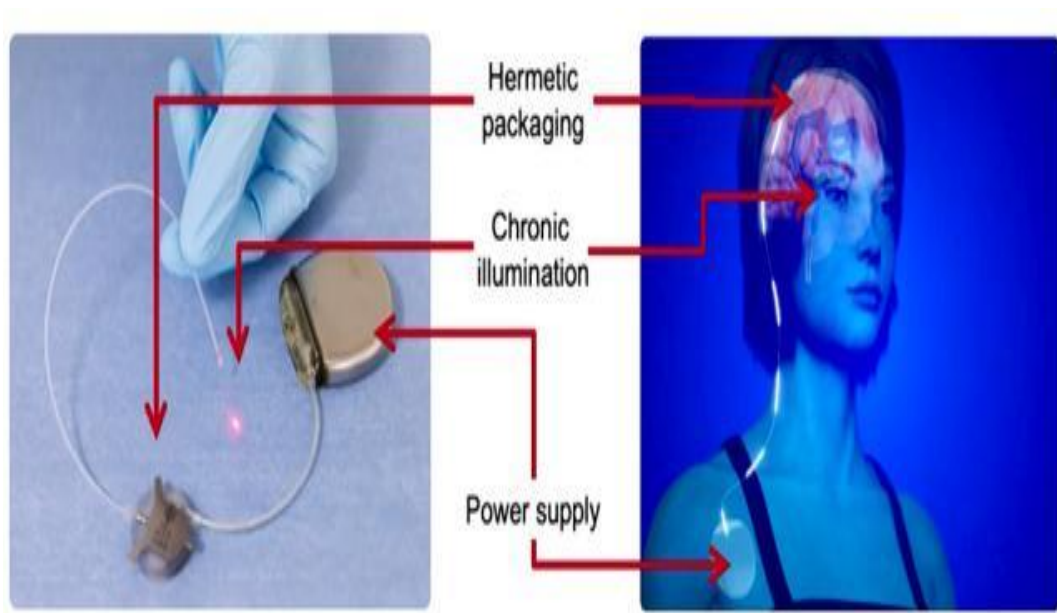


Figure 21: Implantation d'un dispositif NIR © CEA-Leti

Le système diffuse une lumière proche de l'infrarouge de manière pulsée et cyclique (1 minute suivi de 5 minutes d'arrêt) directement sur la zone affectée.

Après des résultats précliniques publiés en 2016, le projet NIR est entré en phase d'essai clinique en avril 2021. L'essai prévu pour une durée de 4 ans, devrait inclure 14 patients dont 7 qui recevront l'implant. Le premier patient a été opéré avec succès en mars 2021 (57). A contrario des thérapies actuelles qui limitent temporairement les symptômes, cette technologie pourrait ralentir voire arrêter la destruction des neurones.

2. Les technologies invasives – stimulation de la moelle épinière

a. Neuroprothèse qui cible directement la moelle épinière

Dans le contexte des stades avancés de la maladie de parkinson, la **marche devient de plus en plus difficile** pour les patients. Ces perturbations sont présentes chez environ **40% (58) des personnes atteintes** de la maladie de Parkinson et chez plus de **90% des patients ayant un stade avancé** de la maladie. Les traitements conventionnels comme la SCP et ou la prise de dopamine ont une action limitée sur les troubles de la marche, en particulier le déclenchement de la marche, les troubles de l'équilibre, l'instabilité posturale ou encore le freezing (gel de la marche). De plus, la SCP peut même augmenter la fréquence et la durée des épisodes de freezing.

Dans l'optique de réduire l'impact de la maladie sur la capacité à marcher, une équipe de chercheurs a conçu une **neuroprothèse qui cible directement la moelle épinière** (59), et plus spécifiquement une région responsable de l'activation des muscles nécessaires à la locomotion.

La neuroprothèse se compose d'électrodes qui sont placées **directement au niveau des racines dorsales de la moelle épinière** et d'un **boîtier électrique qui contrôle ces stimulations**. Le boîtier apparent est compact et léger, conçu pour ne pas gêner le patient, il contient des capteurs qui analysent différents paramètres notamment la posture et les mouvements. Grâce à un **système d'apprentissage automatique**, ces données sont traitées et les **stimulations électriques transmises sont adaptées en fonction des mouvements** du patient. Le système d'intelligence artificielle permet une **approche médicale personnalisée**. En effet, une fois installée la prothèse enregistre et apprend des mouvements du patient en vue d'affiner ses réponses et ainsi d'améliorer les troubles de la marche.

Noter: A l'origine, cette prothèse avait pour but de soigner des patients paraplégiques. Cependant, après 15 ans de recherche et de tests sur des animaux paraplégiques pour restaurer la fonction d'un membre paralysé, les travaux ont finalement conduit les scientifiques à étudier la maladie de Parkinson et à y voir un potentiel prometteur pour l'avenir. Cette prothèse a finalement été testée avec succès sur un patient de 62 ans, atteint de la maladie de Parkinson depuis une trentaine d'années. Avant l'implantation, ce dernier avait de grandes difficultés à marcher, avec des périodes de gel de la marche ou 'freezing', des déséquilibres importants et des chutes fréquentes. Après l'opération, la neuroprothèse lui a permis de recouvrir une démarche proche de la normalité et de retrouver une certaine autonomie dans ses activités quotidiennes, améliorant considérablement sa qualité de vie.

Actuellement en phase d'essais cliniques et d'optimisation, cette prothèse devrait être testée sur de nouveaux patients dans trois centres investigateurs (Lausanne, Bordeaux et New York), en vue d'une commercialisation en 2026 ou 2027. De plus, la combinaison de la SCP et de cette neuroprothèse présente des synergies (Figure 22) en réduisant considérablement les déficits de la marche et de l'équilibre ainsi que les épisodes de freezing. Cette neuroprothèse pourrait donc être indiquée chez les patients porteurs d'un dispositif de SCP et présentant des déficits locomoteurs non traitables par la stimulation cérébrale profonde (58).

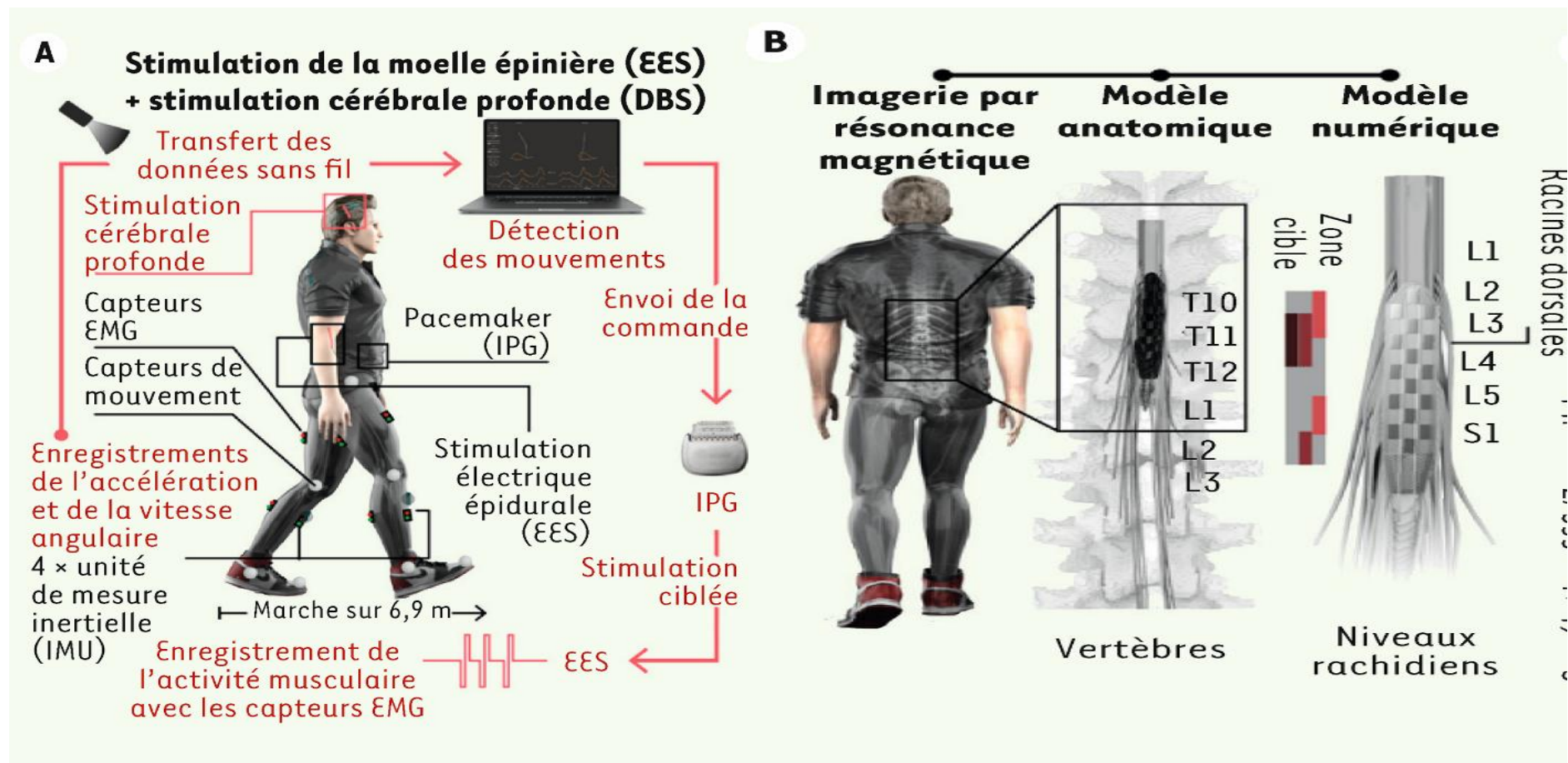


Figure 22: Conception de la neuroprothèse pour la maladie de Parkinson

Note: A. Schéma illustrant la neuroprothèse combinée à la stimulation cérébrale profonde du noyau sous-thalamique, avec ses différentes composantes. B. L'illustration montre le modèle anatomique de la colonne vertébrale construit à partir des images de résonance magnétique nucléaire (IRM) et de tomodensitométrie (modèle à personnaliser pour chaque patient). Ce modèle a été utilisé pour déterminer l'emplacement chirurgical d'un réseau de 16 électrodes, comme le montre l'illustration à droite EES: stimulation électrique épidurale ; IPG: stimulateur électrique (implantable pulse generator) ; EMG: électromyographie. (©Erwan Bezard, 2024)

3. Les technologies invasives, vecteur du principe actif

Nous venons de voir des technologies de stimulation électrique pour lutter contre les symptômes de la maladie. D'autres technologies en développement visent à faciliter la transmission du principe actif vers le site d'action ciblée, c'est le cas de la duodopathérapie ou du projet DIVE.

Ces technologies également invasives sont détaillées ci-dessous:

a. La pompe à duodopa ou duodopathérapie

La pompe à duodopa (ou duodopathérapie) est une méthode utilisée pour les **patients** atteints de la maladie de Parkinson à **un stade avancé**, lorsque les médicaments à base de dopamine administrés par voie orale ne sont plus efficaces. Cette technique consiste à **implanter une sonde intestinale permanente pour administrer un gel de lévodopa et de carbidopa (Duodopa®) directement au niveau du duodénum**. La pompe Duodopa a été approuvée par la FDA en 2015.

Cette technologie permet:

- une **absorption continue** et plus fiable du médicament, en contournant les problèmes de déglutition et le ralentissement de la vidange gastrique fréquent à un stade avancé de la maladie.
- Une **réduction considérable des fluctuations motrices liées aux prises orales intermittentes**. Des études cliniques ont montré une réduction de 30 à 50% (60) des fluctuations motrices après des traitements oraux conventionnels.

L'implantation du dispositif se fait en plusieurs étapes (Figure 23) (61):

1. Phase de test: Avant l'implantation définitive, une sonde naso-intestinale temporaire est insérée pendant une semaine pour tester la réaction du patient. Si les résultats sont positifs, l'implantation définitive est envisagée.
2. Mise en place de la pompe/sonde: La sonde est introduite dans le duodénum à travers la paroi abdominale par gastrostomie endoscopique percutanée (GEP). Il s'agit d'une procédure relativement courte, d'une durée d'environ 30 minutes, réalisée sous anesthésie.

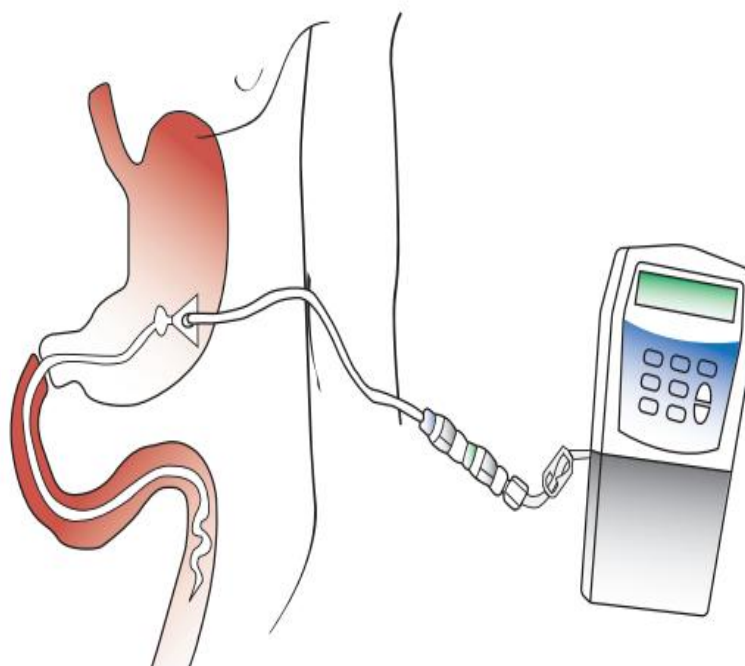


Figure 23: Installation de la pompe Duodopa® (61)

Après l'implantation, la pompe doit être régulièrement surveillée et remplie de Duodopa.

La sonde est indiquée chez des patients ayant un stade avancé de la maladie, soit qui présentent des fluctuations motrices ou dyskinésies sévères, lorsque l'efficacité des traitements antiparkinsoniens oraux n'est plus établie, en cas d'échec ou de contre-indication à l'apomorphine ou chez les patients non éligibles à la SCP.

Les avantages sont importants: une réduction significative du « OFF », une amélioration des symptômes moteurs et un meilleur contrôle des fluctuations motrices grâce à son administration (62). Toutefois, la sonde peut avoir certains effets secondaires, comme la somnolence, les nausées, l'hypotension orthostatique, les complications liées à l'insertion du dispositif (infection, écoulement, douleur au site opératoire) et hallucinations.

b. Pompe DIVE (pompe intra-cérébroventriculaire pour diffuser de la dopamine)

La pompe intracérébroventriculaire DIVE (**D**opamine **I**ntra**C**érébro**V**entriculaire) est un dispositif développé par InBrain Pharma en collaboration avec les institutions académiques et de recherche de Lille (63).

Cette technologie consiste à implanter sous la peau dans la région abdominale une pompe reliée à un cathéter de petit calibre qui délivre la dopamine directement dans les ventricules cérébraux (Figure 24). Cette méthode présente un certain nombre d'avantages, dont celui de l'administration:

- **directe**: Le passage de la dopamine directement dans le cerveau permet d'éviter les effets indésirables liés aux traitements oraux conventionnels (effets indésirables périphériques). De plus, elle permet de pallier la perte d'efficacité classique des traitements dopaminergiques oraux (diminution de l'absorption...)
- **continue**: Les traitements conventionnels actuels ont une durée d'action limitée ce qui peut entraîner des complications motrices importantes. Cette diffusion continue de principe actif permet de réduire les fluctuations de dosage comme les périodes on/off (surdosage avec mouvements incontrôlés/sous-dosage raideur et tremblements).

L'intervention nécessite une **hospitalisation de 2 à 3 jours** ou plus pour évaluer la tolérance, ajuster le débit de dopamine et de monitorer l'état de santé du patient. Toutefois, des effets indésirables liés au dispositif peuvent apparaître, notamment une infection au niveau du site d'implantation ou l'apparition d'un nodule (boule sous la peau +/- douloureuse) au point d'injection. De plus, le **port de la pompe**, de la taille d'un petit téléphone portable, peut être contraignant car elle doit être portée en permanence, ce qui peut limiter certaines activités physiques nécessaires dans le cadre du maintien de la qualité de vie du patient (e.g., la natation). Enfin, cette méthode nécessite un **remplissage de la pompe toutes les 1 à 2 semaines** avec une solution de dopamine qui est produite par la pharmacie centrale du CHU de Lille (62).

Les premiers résultats de l'étude I/II ont montré une sécurité clinique et une efficacité significatives par rapport aux traitements oraux. Les résultats de l'étude I/II devraient être publiés prochainement lors du Congrès international sur la maladie de Parkinson et les troubles du mouvement.

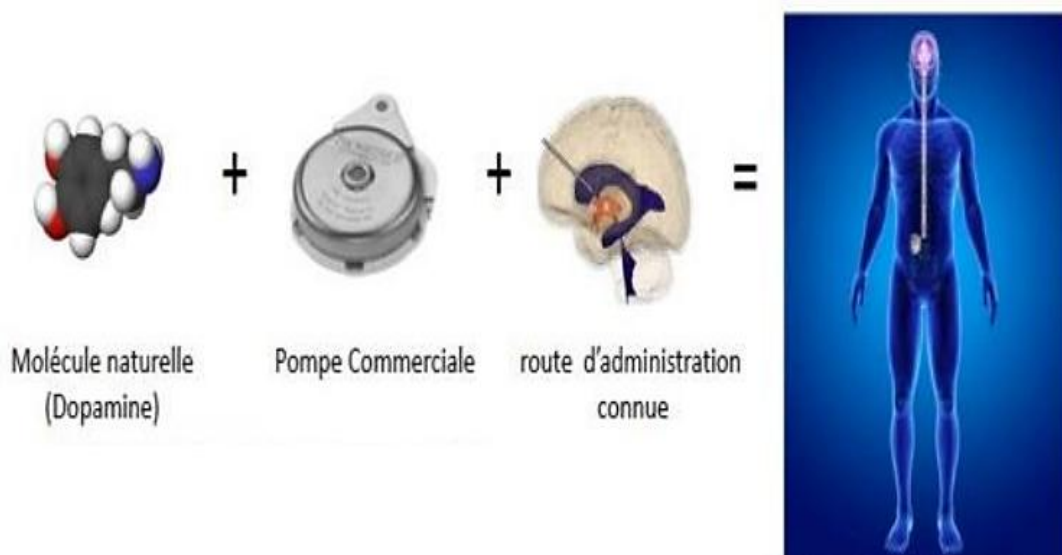


Figure 24: Fonctionnement de la technologie DIVE (dopamine intracérébroventriculaire)
 Objectif étant de compenser en continu le besoin en dopamine par une administration intracérébrale contrôlée et sécurisée

4. Les technologies non invasives

De nouvelles avancées technologiques ont permis le développement de nouvelles approches non invasives pour le patient. Ces avancées offrent une alternative aux interventions chirurgicales conventionnelles (SCP, NIR...).

c. Chirurgie par ultrasons focalisés guidée par résonance magnétique

La chirurgie par ultrasons focalisés guidée par résonance magnétique (aussi connu sous le nom d'échographie focalisée) est une technique agissant sur les tremblements dans la maladie de Parkinson. Malgré son appellation « chirurgie », il s'agit d'une technique **non invasive** qui utilise des ondes ultrasonores à haute fréquence pour détruire les neurones responsables des mouvements parasites présents dans la maladie de Parkinson. Cette méthode ne requiert pas d'incision du crâne du patient. Deux zones sont ciblées au sein du thalamus, région impliquée dans la régulation des mouvements: le noyau sous-thalamique et le globus pallidus (Figure 25). La procédure est appelée « **thalamotomie** » ou « **palidotomie** » en fonction de la zone ciblée.

- Le *globus pallidus*, qui fait partie des ganglions de la base, joue un rôle crucial dans la modulation des signaux moteurs transmis par le cerveau aux muscles. Cette technique d'échographie focalisée lorsqu'elle cible le globus pallidus permet de réduire la dyskinésie et d'améliorer la mobilité des patients.

- Les noyaux sous-thalamiques jouent un rôle dans la régulation des mouvements. Ils sont souvent hyperactifs dans la maladie de Parkinson, ce qui contribue aux symptômes moteurs tels que les tremblements et la rigidité.

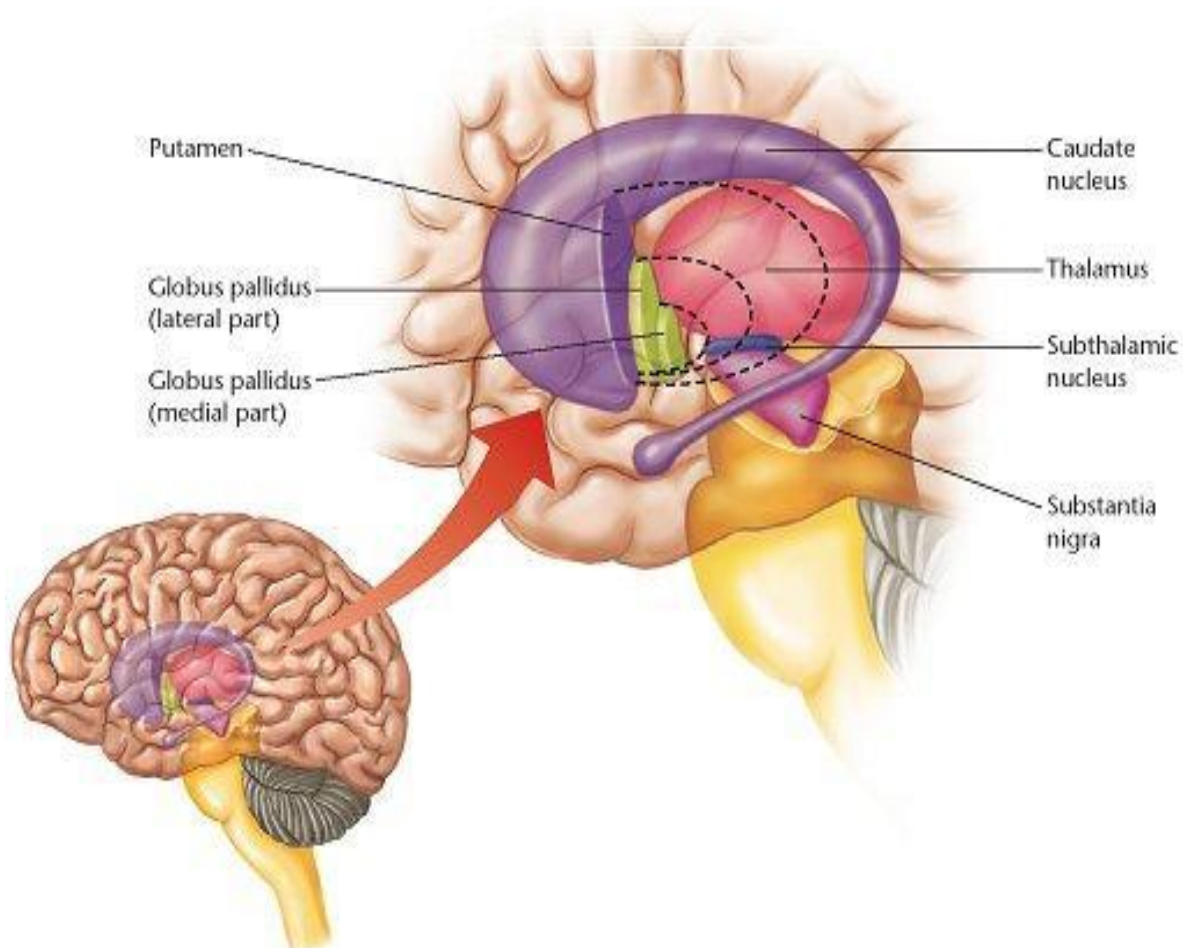


Figure 25: Les structures du cerveau: ganglion de la base (Inserm)

Grâce aux ondes ultrasonores et à une technologie extrêmement **précise guidée par l'IRM** (Figure 26), plusieurs milliers de **faisceaux ultrasonores** sont émis et convergent vers une zone très ciblée, générant de la **chaleur** (entre 55°C et 60°C) et créant de **petites lésions** dans les tissus ciblés. Cette technique ciblée contribue à réduire les symptômes moteurs tels que les tremblements en détruisant les neurones responsables des mouvements erratiques de la maladie. La lésion étant irréversible, l'opération nécessite de la précision et surtout l'éveil du patient pour fournir des informations en temps réel. Cela permet aux médecins de surveiller les effets immédiats de l'ablation des tissus et de procéder à des réglages si nécessaire. En effet, si le faisceau envahit d'autres tissus, il peut affecter la mémoire, les sensations physiques et la démarche.

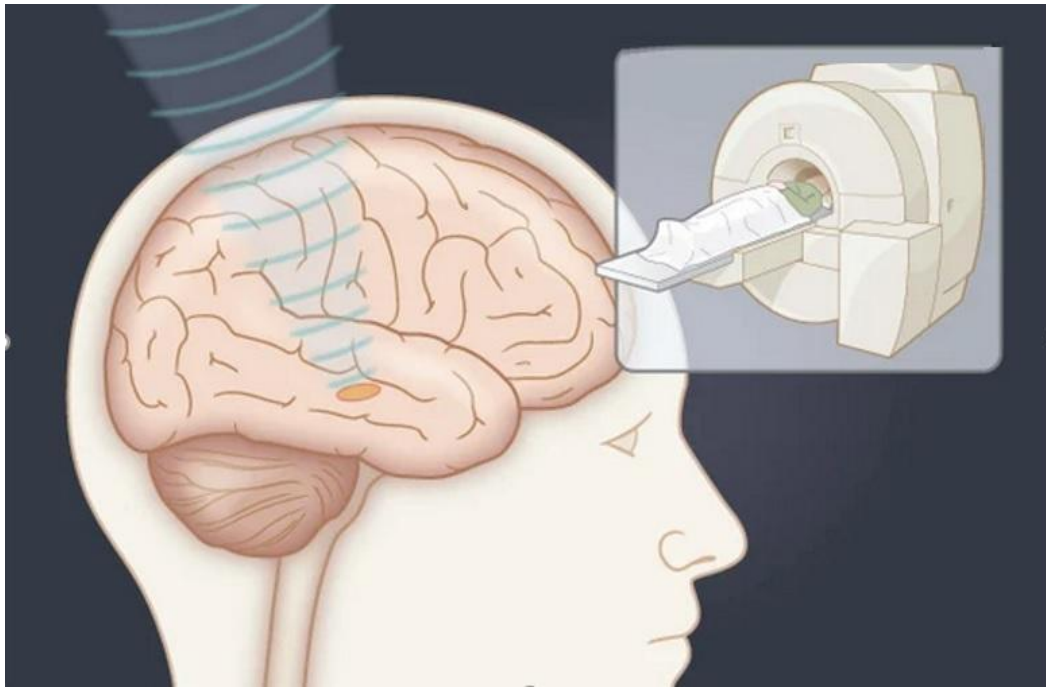


Figure 26: Les ultrasons focalisés

Bien que l'intervention ne soit pas invasive, elle peut néanmoins provoquer une gêne (maux de tête), voire une douleur chez les patients. Les patients peuvent avoir l'impression que l'espace bouge pendant quelques secondes (13).

L'échographie focalisée présente plusieurs avantages:

- Sa procédure non invasive. Il n'y a pas besoin d'incision, d'anesthésie ni d'hospitalisation, ce qui réduit les risques post-opératoires (absence d'infection ou d'autres effets indésirables...). Elle offre donc une alternative aux méthodes chirurgicales traditionnelles.
- Son efficacité sur les symptômes. Les résultats des essais cliniques ont démontré une efficacité dans le cadre de la prise en charge des symptômes moteurs de la maladie, en particulier chez les patients n'ayant pas répondu aux médicaments.
- La précision: La technologie utilise l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour mieux cibler les zones du cerveau à traiter, minimisant ainsi les dommages aux tissus environnants.

Dans une étude publiée dans le « *Internationale Journal Parkinson and Movement Disorder Society* » (64), les patients montrent rapidement un soulagement des symptômes moteurs notamment, 62% des patients traités ont montré une amélioration des scores de tremblements par rapport au groupe placebo. De même, après 6 mois, 71% des patients ont montré une amélioration de la rigidité, 36% de l'akinésie et 77% des tremblements. Cette

technologie a été approuvée par la FDA pour le traitement des tremblements dans la maladie de Parkinson. Les bénéfices à plus long terme sont encore à l'étude.

Bien que la procédure soit généralement bien tolérée et peu invasive, les ultrasons peuvent avoir des effets secondaires notamment:

- Mouvements involontaires après le traitement, souvent temporaires (toutefois dans une étude, 2 patients sur 27 présentaient des dyskinésies persistantes après 12 mois) (65).
- Une faiblesse musculaire (7% dans la même étude) peut survenir, affectant la mobilité et la force des patients.
- Des troubles de l'élocution (4%) ont été observés chez certains patients et sont souvent temporaires.
- Difficulté à marcher (4%), notamment en terme d'équilibre et de coordination.

d. Réalité virtuelle et exergaming

Initialement utilisée à des fins récréatives et ludiques, la réalité virtuelle présente un certain nombre d'avantages liés à son application dans le domaine médical notamment à visée thérapeutique dans la maladie de Parkinson.

La RV offre un certain nombre d'avantages, dont **l'amélioration des fonctions motrices**, de la **coordination** et de **l'équilibre**, ce qui contribue à réduire le risque de chutes. Elle contribue également à la **santé mentale** des patients en aidant à gérer **l'anxiété**, un facteur qui aggrave certains symptômes physiques de la maladie de Parkinson. Par exemple, l'anxiété peut entraîner une augmentation des blocages moteurs, notamment de la marche.

Un programme de rééducation en réalité virtuelle, étalé sur plusieurs semaines, peut être proposé aux patients. Ce programme comprend différents exercices destinés à améliorer la motricité (par exemple, des exercices sur un tapis roulant avec des obstacles virtuels à éviter). Les patients travaillent leur équilibre dans des environnements virtuels sécurisés. En outre, des simulations de situations anxiogènes peuvent être proposées pour les aider à mieux gérer leur stress. Une étude randomisée sur 28 patients (14 contrôles) a permis de démontrer une plus grande amélioration de l'équilibre et de la démarche des personnes atteintes de la maladie de Parkinson, par rapport à la thérapie physique conventionnelle à la suite de 12 semaines de rééducation par RV(30).

Parmi les autres avantages significatifs de la RV, on peut noter:

- **La motivation et l'implication plus importante** du patient dans son traitement grâce à son aspect ludique et motivant, par rapport aux thérapies conventionnelles ;
- Les patients peuvent s'exercer à des tâches motrices dans un **environnement contrôlé et sûr et qui ressemble à leur vie quotidienne**;

- La **personnalisation** des exercices selon les besoins individuels ;
- La **collecte de données précises** grâce à des capteurs de mouvements dans les casques VR, comme la précision et la vitesse d'exécution de tâches simples, permettent aux thérapeutes d'adapter les exercices en fonction des performances du patient. De plus ces données peuvent servir à des fins académiques.

Aujourd'hui, la RV est principalement proposée dans des institutions spécialisées. Cependant, pour certains patients, il peut être difficile de se déplacer. Les casques de RV, pourraient faciliter la rééducation à domicile, permettant aux patients de poursuivre leur traitement et de maintenir leurs soins sans avoir à se rendre dans une clinique ou un hôpital. La RV est proposée dans certains centres de soins en France par des entreprises françaises telles que Social Dream. Pour l'instant, l'utilisation de la RV est encore au stade expérimental, mais elle pourrait devenir une pratique plus répandue.

D'autres technologies digitales présentent également des avantages dans le traitement et le management de la maladie de Parkinson.

e. Autres technologies (ou IoT)

Les technologies de l'information jouent un rôle essentiel dans l'amélioration de la qualité de vie quotidienne des patients atteints de la maladie de Parkinson. Nous les classerons ci-dessous en deux grandes catégories: celles qui apportent une aide directe aux patients et celles qui facilitent le suivi de la maladie par les médecins.

➤ Technologies à destination des patients

▪ **ParkinsonCom**

Cette application, développée en collaboration avec le CNRS, aide les patients à mieux communiquer avec leur famille et leurs soignants au quotidien. Elle est particulièrement utile pour les personnes qui ont des difficultés de communication dues à la maladie, en facilitant les échanges au quotidien.

▪ **Jeux vidéo**

Les jeux vidéo peuvent également être utilisés pour améliorer les capacités cognitives et la mobilité des patients. Ils sont particulièrement intéressants pour leur aspect ludique et motivant pour les patients qui les utilisent. Le jeu vidéo « Toap Run » a été développé par le LabCom Brain e-Innovation, en collaboration avec l'Institut du Cerveau, l'ICM et le groupe Genious. Il vise à rééduquer les troubles de l'équilibre et de la marche dans la maladie de Parkinson. « Dans ce jeu interactif, le patient incarne un petit animal (Figure 27) qui doit collecter des pièces de monnaie placées sur son chemin tout en évitant les obstacles. Pour cela, il doit effectuer des mouvements impliquant l'ensemble du corps et la motricité axiale, en parallèle des mouvements latéraux et du tronc. » (66).

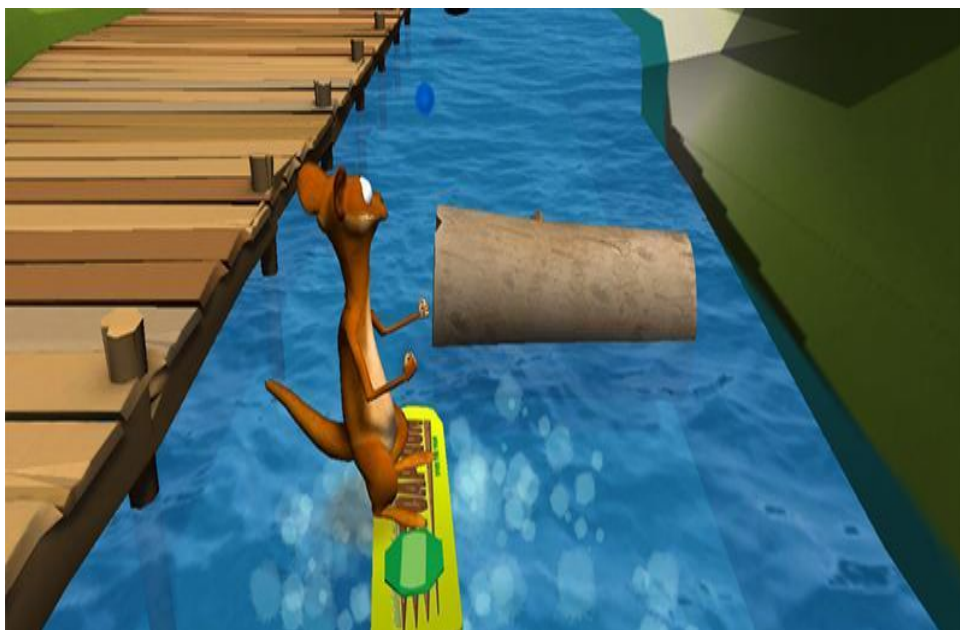


Figure 27: Représentation du jeu vidéo Toap Run

▪ **Cuillère anti-secousses**

Liftware est une cuillère connectée (Figure 28) qui utilise des technologies de stabilisation pour compenser les tremblements de la main, facilitant ainsi l'alimentation des patients. Développée par Lift Labs, compagnie rachetée par Google, cette innovation permet de maintenir l'autonomie dans les activités quotidiennes.



Figure 28: Cuillère Liftware

▪ **Gants intelligents (GyroGlove)**

Ces gants, ont été développés par une start-up londonienne. La technologie utilise un système gyroscopique (c'est-à-dire un « instrument qui comprend un dispositif rotatif ou une roue qui joue sur le principe de la conservation du mouvement angulaire ») pour réduire les tremblements de la main. GyroGlove (Figure 29) permet aux patients de mieux contrôler leurs mouvements, améliorant ainsi leur capacité à effectuer des tâches manuelles. Ces gants permettraient de réduire selon les études cliniques en cours, de plus de 90% les symptômes moteurs de la main.

Le dispositif a été récemment présenté au CES 2024 à Las Vegas. L'appareil pèse environ 575 grammes et son prix est de 5 899\$ (67). Il est déjà enregistré en tant que dispositif médical auprès de la FDA et de la TGA australienne, et des discussions sont en cours pour un remboursement par les assurances aux États-Unis.



Figure 29: Représentation du Gyroglove

- **Stylo vibrant (Stylo Arc)**

Il s'agit ici d'un stylo conçu pour compenser les tremblements (Figure 30) qui se produisent lors de l'écriture chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Chez la plupart des patients, l'écriture devient de plus en plus petite et illisible. Le stylo est conçu pour stimuler les muscles de la main au moyen de vibrations, ce qui permet à l'utilisateur d'écrire plus librement et avec un meilleur contrôle. La solution est maintenant commercialisée par Dopa Solution. Des études ont révélé une amélioration globale de 86% de l'écrit.



Figure 30: Stylo Arc (68)

- **Technologies à destination des médecins**

- **Kinetigraph**

La société Global Kinetics Corporation a développé un bracelet connecté et une application combinée. Le bracelet mesure les mouvements et les tremblements des patients, fournissant ainsi des données précises sur les symptômes moteurs. Ces données renseignées sur l'application sont cruciales pour les médecins, car elles leur permettent de suivre l'évolution de la maladie et d'ajuster les traitements en fonction.

- **Technologies à destination des deux**

- **Swiss Parkinson App**

Développé par l'Hôpital de l'Île à Berne, cette application propose un large panel de fonctions: un calendrier de suivi des prises médicamenteuses, des vidéos d'exercices et un journal pour suivre l'évolution des symptômes. Elle encourage ainsi les patients à gérer leur maladie et fournit aux médecins de précieux outils de suivi.

▪ Rempark

Développé par l'Université polytechnique de Catalogne avec la participation de Teleformica, Rempark est un système de santé conçu pour **gérer à distance et de manière autonome** les patients souffrant de la maladie de Parkinson (Figure 31). Il s'agit d'un **dispositif portable** qui **surveille** les symptômes des patients. Il est ainsi en mesure de détecter les troubles moteurs, en particulier les **états on-off**, qui sont fréquents chez les patients à un stade avancé.

Le système est équipé de capteurs tels qu'un **accéléromètre**, un **magnétomètre** et un **gyroscope** pour mesurer l'accélération, les champs magnétiques et les mouvements selon trois axes dans l'espace. La sensibilité du dispositif est capable de détecter 88% des états OFF et 97% des états ON, permettant une évaluation précoce de l'efficacité des médicaments et d'optimiser le contrôle des symptômes moteurs et d'affiner les traitements. Le dispositif a été testé sur une cinquantaine de patients de différents pays sur une période de 3 ans et a démontré une amélioration continue de la qualité de vie grâce à un suivi permettant d'adapter au mieux les traitements.

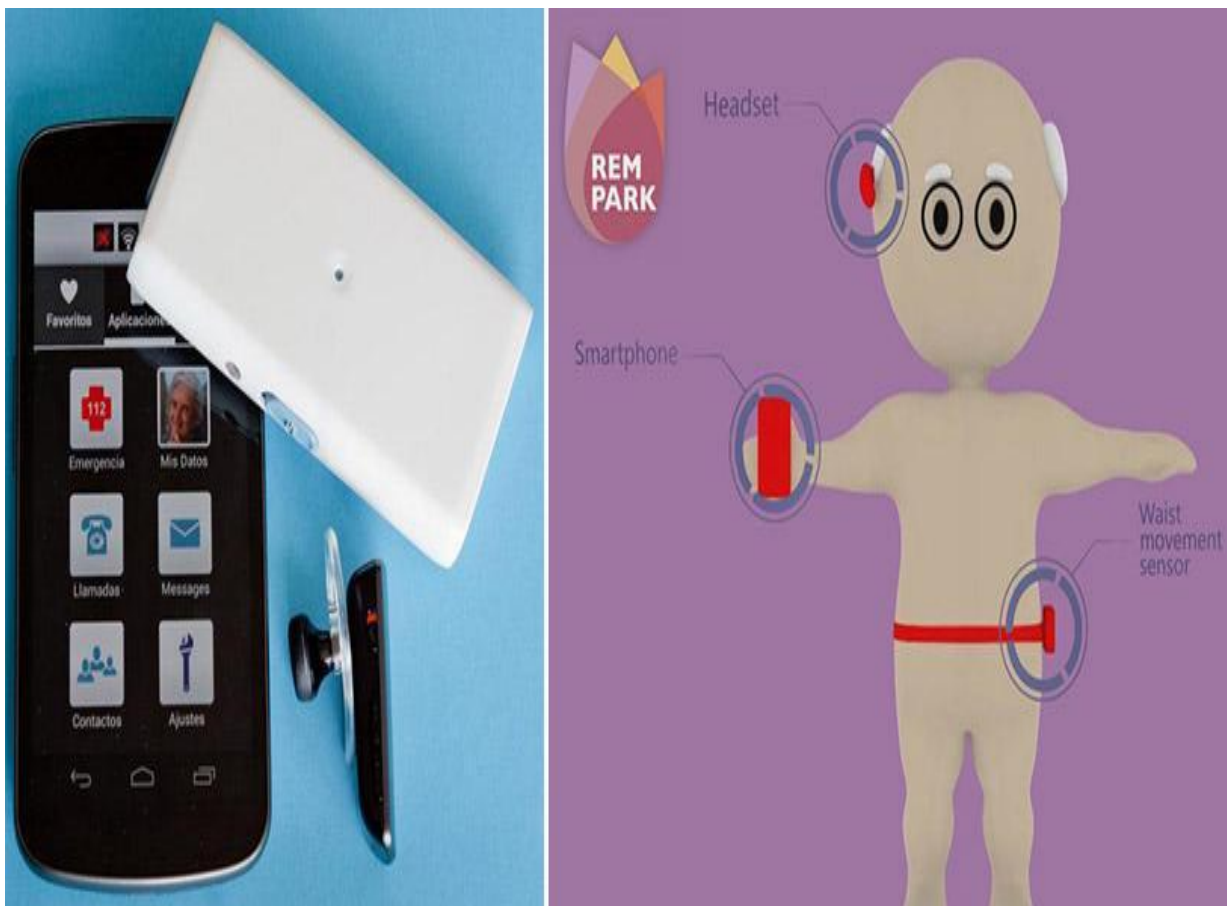


Figure 31: Technologie Rempark

Ainsi, ces technologies offrent des solutions innovantes pour améliorer la prise en charge de la maladie de Parkinson, tant du point de vue des patients que des professionnels de santé.

IV. Analyse critique: impact de ces thérapies ?

La maladie de Parkinson, deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente, touche environ 177 600 personnes en France, avec 25 800 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Face à ce défi, de nombreux investissements publics ont été mis en place pour faire avancer rapidement la recherche. Les nouvelles technologies des 20 dernières années décrites dans cette thèse représentent des perspectives prometteuses pour le diagnostic, le traitement des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Parkinson, mais possèdent également des limites qu'il convient de présenter: l'accès, l'efficacité et/ou les risques associés.

L'objectif d'un diagnostic précoce est d'améliorer la qualité de vie des patients, notamment en offrant un meilleur contrôle des symptômes moteurs tout en maintenant l'autonomie des patients atteints. Le diagnostic précoce offre la possibilité d'intervenir plus tôt en incluant plus rapidement les patients dans des essais cliniques prometteurs, et de proposer des traitements futurs davantage neuroprotecteurs tel que le projet NIR.

De nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années, avec la découverte de nouveaux biomarqueurs de la maladie de Parkinson telle que la quantification de la protéine alpha-synucléine et de l'ADN mitochondrial endommagé. Ces nouvelles découvertes, encore au stade expérimental, pourraient permettre un diagnostic plus précoce de la maladie et plus simple, puisqu'il est déjà possible de quantifier la protéine alpha synucléine dans les fluides biologiques et/ou les tissus périphériques. Cependant, l'alpha-synucléine reste un biomarqueur non exclusif de la maladie, car la protéine est également présente dans d'autres synucléinopathies, ce qui peut compliquer le diagnostic différentiel. De plus les études actuelles, ne comparent que des patients atteints de la maladie de Parkinson à des sujets sains et présentent également d'autres limites: les profils des patients et les techniques de mesure utilisées sont souvent très hétérogènes et réalisées sur de très petits échantillons ce qui rend difficile aujourd'hui d'affirmer leur efficacité réelle et la reproductibilité de ces tests à plus grande échelle.

L'intelligence artificielle et les technologies de l'information et de la communication (IoT) présentent l'avantage de pouvoir traiter de grandes quantités de données provenant de sources diverses (capteurs, images médicales, antécédents médicaux...)d. L'IA, combinée à l'imagerie médicale, permet d'intervenir plus tôt dans le diagnostic de la maladie, avant l'apparition des symptômes moteurs. Un exemple est le projet AMPIATI, développé par l'Université de Troyes, qui utilise des algorithmes d'auto-apprentissage pour identifier les signes précoces d'une maladie. Les modèles développés par l'IA ont l'avantage d'être rapides, précis et capables de visualiser des microchangements dans les structures cérébrales qui pourraient échapper à l'œil humain. Cependant, ces modèles restent dépendants de la qualité et de la quantité des données disponibles renseignées (52). Si les bases de données sont biaisées ou insuffisantes, les résultats pourraient être faussés. En outre, l'interprétabilité et la fiabilité de ces modèles soulèvent encore

des questions au sein de la communauté médicale. De nombreux modèles d'IA, en particulier ceux basés sur des réseaux neuronaux profonds, sont considérés comme des « Boîtes noires », ce qui signifie qu'il est difficile d'interpréter la manière dont l'IA a pris sa décision. De plus, la collecte massive de données personnelles via les IoT (smartwatches...) et leur utilisation soulèvent d'importantes questions éthiques notamment sur la sécurité et la confidentialité de ces informations.

Enfin, si toutes les technologies de diagnostic semblent prometteuses, l'accessibilité, le coût et les défis techniques restent des obstacles majeurs à surmonter. Le développement de l'OCT et des techniques de quantification des biomarqueurs sont coûteuses. L'argent dépensé pour ce développement sera probablement absorbé par le coût final de ces technologies ce qui pourrait avoir des répercussions sur leur accès *in fine*. L'utilisation de l'OCT nécessite un équipement spécialisé, et l'imagerie cérébrale ainsi que l'utilisation de l'IA restent des technologies de pointe que tous les centres ne pourront pas s'offrir. Il est essentiel d'élaborer des stratégies pour démocratiser davantage ces innovations, notamment en créant des dispositifs médicaux rentables qui peuvent être utilisés dans des plus petites structures et bénéficier ainsi à un grand nombre de patients.

Concernant le traitement, de nouvelles technologies innovantes à caractère invasives ou non invasives existent ou sont en cours de développement. Parmi les technologies invasives, les dispositifs utilisant des impulsions électriques, tels que la stimulation cérébrale profonde (SCP), ou les neuroprothèses ciblant la moelle épinière, offrent des avantages significatifs pour contrôler les symptômes moteurs chez les patients qui ne répondent plus aux traitements médicamenteux. Cela donne un nouvel espoir à un grand nombre de patients qui ont besoin d'un traitement et dont la liberté est progressivement réduite par la maladie et par la perte d'efficacité des traitements conventionnels.

En effet, la SCP permet d'améliorer la qualité de vie de 60% et réduire les tremblements de 80% et la rigidité de 67%. En somme, cette technologie permet de moduler directement l'activité neuronale et de réduire les symptômes moteurs de la maladie, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Alors que la SCP fonctionne traditionnellement avec un dispositif externe que les médecins doivent régler en termes d'impulsions électriques (réglage manuel), la recherche a mis au point un nouveau dispositif innovant dit en boucle fermée (ou auto-adaptatif). Cette technologie est constituée d'un logiciel informatique intelligent qui surveille en temps réel l'activité cérébrale du patient, offrant une stimulation personnalisée adaptée aux besoins du patient et donc plus efficace. Ce dispositif présente également l'avantage de réduire les effets indésirables (dyskinésie) qui peuvent exister en raison d'une surstimulation de la zone cérébrale.

D'autres approches existent également. Certaines de ces technologies innovantes sont des dispositifs qui améliorent la transmission de la substance active vers le site d'action. C'est le cas notamment de la « duodopathérapie » (ou pompe duodénale), où la dopamine est administrée directement dans l'intestin de manière continue, évitant ainsi les fluctuations du médicament (ON-OFF) et assurant une dose plus constante. D'autres dispositifs sont en développement comme la pompe intra-cérébroventriculaire (DIVE), qui permet d'administrer de la dopamine directement dans le cerveau. Ce dispositif permet de pallier le manque d'efficacité des traitements conventionnels dû à leur métabolisation et au phénomène de

tolérance. Cette approche permet une administration continue et précise de la dopamine dans les ventricules cérébraux. Le dispositif a également montré des résultats prometteurs sur les symptômes moteurs et une réduction des complications liées aux traitements oraux conventionnels. Si ce traitement reste en phase expérimentale, il propose une approche novatrice dans la prise en charge de la maladie.

Néanmoins, ces traitements invasifs peuvent susciter des inquiétudes chez les patients, car une opération ou une chirurgie n'est pas sans risque et l'installation de ces dispositifs est lourde pour le corps du patient. Les procédures telles que la SCP, les implants ou la mise en place d'une pompe nécessitent une intervention chirurgicale au niveau du cerveau, ce qui peut entraîner des taux de complications graves comme des infections.

De même, ces technologies peuvent être coûteuses. La SCP coûte 50 000 euros par patient. Si dans certains pays, comme la France, l'accès à ces traitements est facilité par les politiques de santé publique, sur d'autres territoires, l'accès peut être limité. Ces traitements innovants ne sont généralement disponibles que dans des centres spécialisés, ce qui peut restreindre leur accessibilité pour de nombreux patients, en particulier ceux qui vivent dans des zones rurales .

Bien que la stimulation cérébrale profonde soit considérée comme un traitement standard dont les effets durables ont été prouvés, elle comporte certains inconvénients en termes de sécurité compte tenu de la lourdeur de la procédure. Face à ces défis, de nouvelles approches de traitement de la maladie de Parkinson émergent, l'utilisation d'ultrasons focalisés offrent une alternative prometteuse. Cette technique non invasive permet de traiter les symptômes moteurs sans incision crânienne, en ciblant et en détruisant les cellules cérébrales responsables des symptômes invalidants (65). Approuvée par la FDA pour le traitement des tremblements, elle réduit les risques associés à la chirurgie traditionnelle. Cette approche est particulièrement bénéfique pour les patients âgés ou souffrant de comorbidités, qui sont souvent exclus des traitements tels que la SCP. Bien que son efficacité à long terme reste à confirmer, elle représente une avancée significative.

Parallèlement, des technologies expérimentales telles que le projet NIR (Near Infrared) explorent le potentiel de l'infrarouge pour ralentir la progression de la maladie. Développé par le CEA, le dispositif utilise des ondes infrarouges pour cibler les zones de dégénérescence. Cette approche pourrait offrir plus qu'un simple traitement symptomatique et constitue un réel espoir dans la prise en charge de la maladie.

Parmi ces innovations, la réalité virtuelle et l'exergaming se distinguent par leurs méthodes ludiques axées sur l'équilibre et la motricité dans la maladie de Parkinson. Bien qu'elles ne traitent pas les symptômes les plus sévères, ces technologies ont démontré leur capacité à améliorer significativement la qualité de vie des patients et leur autonomie dans les activités quotidiennes. Leur aspect interactif et engageant favorise une meilleure adhésion du patient au traitement, comparé à la physiothérapie conventionnelle (69). Ces méthodes innovantes offrent donc une approche complémentaire prometteuse aux autres traitements (e.g., SCP, ultrasons focalisés), sans pour autant les remplacer. L'exergaming et la réalité virtuelle sont de plus en plus proposés comme approches complémentaires dans la gestion de la maladie.

L'internet des objets (IoT) offre également des solutions pour accompagner les patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces outils connectés facilitent le quotidien des patients et sont particulièrement utiles pour suivre l'évolution des symptômes dans le temps. Des dispositifs comme les smartwatches ou le Kinetigraph, par exemple, peuvent enregistrer les tremblements et les mouvements, fournissant des données précieuses aux médecins pour ajuster les traitements. D'autres innovations visent à améliorer l'autonomie des patients dans leurs activités quotidiennes. Les cuillères anti-tremblements, utilisent une technologie stabilisatrice pour contrer les tremblements pendant les repas. Les gants anti-tremblements, comme le GyroGlove, réduisent les tremblements de la main. Bien que ces dispositifs puissent être perçus comme des gadgets par rapport à des traitements plus invasifs tels que la stimulation cérébrale profonde (SCP), ils jouent un rôle important dans la gestion quotidienne des symptômes.

Toutefois, ces innovations soulèvent des questions importantes concernant leur accessibilité, leur coût et la protection des données personnelles. Si ces objets connectés sont précieux pour le suivi médical et l'amélioration de la qualité de vie, certains patients peuvent les percevoir comme une intrusion dans leur vie privée, il est donc essentiel de trouver un équilibre entre les avantages cliniques de ces technologies et le respect de la vie privée. Il est également important de veiller à ce que ces innovations soient accessibles à l'ensemble des patients.

En conclusion, si le projet NIR devait fonctionner, il aurait le plus grand impact sur la prise en charge des patients, puisqu'il pourrait ralentir la destruction des neurones et, à terme, la progression de la maladie. Une telle avancée pourrait transformer profondément les conditions de vie des patients, améliorer leur quotidien et avoir un impact plus large, en réduisant drastiquement les coûts médicaux associés à la maladie pour la société. Combinée à des technologies de diagnostic précoce, cette approche pourrait à l'avenir permettre d'intervenir à un stade où les neurones sont encore intacts et de réduire considérablement la dégénérescence. Le progrès de la recherche se poursuit. De nouvelles technologies plus neuroprotectrices pourraient voir le jour dans les années à venir. En l'absence de telles avancées, les innovations en matière de diagnostic précoce auront tout de même un impact important, car elles permettront de contrôler les symptômes des patients, d'adapter au mieux les traitements et de proposer des alternatives médicamenteuses pertinentes par le biais d'essais cliniques, par exemple.

Quant aux technologies de traitement présentées, telles que la stimulation cérébrale profonde (SCP), les neuroprothèses, la duodopathérapie, le projet DIVE et les ultrasons focalisés, leur impact est plus modéré. En effet, bien qu'elles ne s'attaquent pas à la cause de la maladie, elles apportent une amélioration significative en soulageant les symptômes et offrent une alternative aux patients pour lesquels les traitements conventionnels ne fonctionnent plus. La réalité virtuelle et l'exergaming ont un impact modéré, en améliorant les symptômes et en garantissant l'implication du patient dans ses soins. Quant aux applications de suivi de l'évolution de la maladie, elles pourraient également être reclassées dans la catégorie des technologies à impact moyen. Elles permettent un suivi précis des symptômes et une adaptation des traitements par les médecins. De plus, les données collectées par ces applications

constituent une ressource précieuse pour la recherche et pourraient, à terme, contribuer au développement de nouvelles thérapies.

Enfin, j'ai classé les dispositifs d'assistance tels que le GyroGlove, le stylo ARC, etc. dans la catégorie des appareils à faible impact. En effet, ils ne soignent pas les symptômes ni ne contribuent au développement de nouvelles molécules. Si leur impact est plus limité, ils permettent néanmoins aux patients de mieux les gérer et de vivre avec la maladie, ce qui n'est pas négligeable.

V. Conclusion et perspectives d'avenir

Les avancées technologiques des dernières décennies offrent des perspectives prometteuses pour le diagnostic précoce et la prise en charge de la maladie de Parkinson. Les avancées en matière de biomarqueurs, d'imagerie (OCT), d'intelligence artificielle et d'IoT permettent une détection plus précoce et un meilleur suivi de la maladie. Sur le plan thérapeutique, les améliorations en matière de stimulation cérébrale profonde, de neuroprothèses et de nouvelles méthodes d'administration de la dopamine (projet DIVE) ouvrent des perspectives encourageantes. Le projet NIR, bien qu'encore expérimental, pourrait contribuer à ralentir la progression de la maladie et révolutionner les traitements de demain. Cependant, ces innovations soulèvent des questions d'accessibilité, de coût et d'éthique. Pour conclure, ces nouvelles technologies transforment l'approche du diagnostic et du traitement de la maladie de Parkinson, offrant l'espoir d'une meilleure qualité de vie pour les patients, tout en nécessitant une réflexion sur leur mise en œuvre à grande échelle.

Récemment, de nouvelles avancées ont été réalisées dans le domaine des thérapies géniques et des thérapies à base de cellules souches (70). Des essais cliniques sont en cours pour tester des approches visant à restaurer la production de dopamine dans le cerveau ou à protéger les neurones dopaminergiques restants. Bien qu'encore expérimentales, ces approches pourraient potentiellement modifier l'évolution de la maladie plutôt que d'en traiter simplement les symptômes.

VI. Bibliographie

1. L'évolution de la mortalité depuis le milieu du XXe siècle | Cairn.info [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-l-europe-en-formation-2015-3-page-30.htm>
2. Burg T. Planet-Vie. 2017 [cité 25 juin 2024]. Les maladies neurodégénératives. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/pathologies/les-maladies-neurodegeneratives>
3. Maladies neurodégénératives [Internet]. [cité 10 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>
4. ANR_Cahiers_N13_complet.pdf [Internet]. [cité 20 mai 2024]. Disponible sur: https://anr.fr/fileadmin/documents/2021/ANR_Cahiers_N13_complet.pdf
5. présentation-URML_parkinson.pdf [Internet]. [cité 10 juin 2024]. Disponible sur: https://urml-m.org/wp-content/uploads/2017/05/pr%C3%A9sentation-URML_parkinson.pdf
6. Compiegne J. French Healthcare. 2022 [cité 19 août 2024]. Plan Innovation santé 2030 : 7,5 milliards d'euros pour que la France redevienne le leader de la santé en Europe - Actualités. Disponible sur: <https://frenchhealthcare.fr/plan-innovation-sante-2030-75-milliards-deuros-pour-que-la-france-redevienne-le-leader-de-la-sante-en-europe/>
7. RAPPORT_PANORAMA_2023.pdf [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur: https://france-biotech.fr/wp-content/uploads/2024/02/RAPPORT_PANORAMA_2023.pdf
8. Quelles sont les causes de la maladie de Parkinson ? - France Parkinson [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie/quelles-sont-les-causes-de-la-maladie-de-parkinson/>
9. LEEM-EXPORT-WEB-100Q-SANS-FOLIO-141020114-115.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/questionpdf/LEEM-EXPORT-WEB-100Q-SANS-FOLIO-141020114-115.pdf>
10. Inserm [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Maladie de Parkinson · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/parkinson-maladie/>
11. *Antiparkinsoniens : Les points essentiels [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiparkinsoniens-les-points-essentiels>
12. Sargent D, Baron T. Assemblages d'alpha-synucléine - Existe-t-il différentes souches ? médecine/sciences. 1 mars 2016;32(3):233-6.
13. Découverte inédite pour le diagnostic des maladies neurodégénératives [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.parkinson.lu/fr/actualites-evenements/actualites/decouverte-parkinson-diagnostic>
14. santé log [Internet]. 2020 [cité 15 sept 2024]. PARKINSON : Quand la protéine α -synucléine s'attaque aux mitochondries. Disponible sur: <https://www.santelog.com/actualites/parkinson-quand-la-proteine-synucleine-sattaque-aux-mitochondries>
15. Guérin M. La maladie de Parkinson est-elle une maladie auto-immune ? À la recherche des acteurs moléculaires de la MitAP. 18 mars 2020 [cité 15 sept 2024]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/23631>

16. Rui Q, Ni H, Li D, Gao R, Chen G. The Role of LRRK2 in Neurodegeneration of Parkinson Disease. *Curr Neuroparmacol.* nov 2018;16(9):1348-57.
17. De nouvelles approches pour mieux lutter contre la maladie de Parkinson ? [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/de-nouvelles-approches-pour-mieux-lutter-contre-la-maladie-de-parkinson>
18. Le HuffPost [Internet]. 2024 [cité 10 juin 2024]. « Être diagnostiqué de la maladie de Parkinson à 30 ans ne m’a pas empêché de devenir papa ». Disponible sur: https://www.huffingtonpost.fr/life/article/etre-diagnostique-de-la-maladie-de-parkinson-a-30-ans-ne-m-a-pas-empêche-de-devenir-papa-temoignage_232539.html
19. France 3 Normandie [Internet]. 2023 [cité 10 juin 2024]. TÉMOIGNAGE - Maladie de Parkinson « le plus dur, c’est de se voir se diminuer tous les jours ». Disponible sur: <https://france3-regions.francetvinfo.fr/normandie/seine-maritime/rouen/temoignage-maladie-de-parkinson-le-plus-dur-c-est-de-se-voir-se-diminuer-tous-les-jours-2757854.html>
20. KRALL/NG M. Ouest-France.fr. 2023 [cité 10 juin 2024]. TÉMOIGNAGE. Atteinte de la maladie de Parkinson depuis ses 33 ans, elle raconte son parcours. Disponible sur: <https://www.ouest-france.fr/sante/temoignage-atteinte-de-la-maladie-de-parkinson-depuis-ses-33-ans-elle-raconte-son-parcours-dc484dae-dad3-11ed-818a-3b706fa5b3fd>
21. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson’s Disease in Women and Men: What’s the Difference? *J Park Dis.* 30 juill 2019;9(3):501-15.
22. Enquete-conjoint_document-de-synthese-11.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://www.franceparkinson.fr/wp-content/uploads/2024/10/Enquete-conjoint_document-de-synthese-11.pdf
23. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 oct 2024]. Guide parcours de soins maladie de Parkinson. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1242645/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-de-parkinson
24. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 30 sept 2024]. Parkinsonisme secondaire et atypique - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-cérébelleux/maladie-de-parkinson>
25. MedG) V (admin. MedG. 2017 [cité 16 juin 2024]. Syndrome parkinsonien. Disponible sur: <https://www.medg.fr/syndromes-parkinsoniens/>
26. La pose du diagnostic de la maladie de Parkinson [Internet]. France Parkinson. [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/comprendre-la-maladie-de-parkinson/la-pose-du-diagnostic-de-la-maladie-de-parkinson/>
27. VIDAL [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Recommandations Parkinson (maladie de). Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html>
28. Maladie de Parkinson - Centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 23 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-maladie-de-parkinson->
29. Mieux comprendre les fluctuations motrices [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://parkinson.lu/fr/actualites-evenements/actualites/comprendre-fluctuations-motrices>
30. Feng YS, Yang SD, Tan ZX, Wang MM, Xing Y, Dong F, et al. The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson’s disease. *Life Sci.* 15 mars 2020;245:117345.

31. Activité Physique - France Parkinson [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.franceparkinson.fr/agir-sur-la-maladie/les-benefices-de-lexcercice-physique-sur-la-maladie-de-parkinson/>
32. Lange KW, Nakamura Y, Chen N, Guo J, Kanaya S, Lange KM, et al. Diet and medical foods in Parkinson's disease. *Food Sci Hum Wellness*. 1 juin 2019;8(2):83-95.
33. García-Casares N, Martín-Colom JE, García-Arnés JA. Music Therapy in Parkinson's Disease. *J Am Med Dir Assoc*. 1 déc 2018;19(12):1054-62.
34. S.BIOMEDICS Dopamine Cell Therapy for Parkinson's Disease with TED-A9 Shows Promising Results at 12 months in Phase I/IIa Clinical Trial [Internet]. 2024 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20240709317387/en/S.BIOMEDICS-Dopamine-Cell-Therapy-for-Parkinson%E2%80%99s-Disease-with-TED-A9-Shows-Promising-Results-at-12-months-in-Phase-IIa-Clinical-Trial>
35. BlueRock Therapeutics. Phase 1 Study To Assess the Safety and Tolerability of Human Embryonic Stem Cell-Derived Midbrain Dopamine Neuron Cell Therapy (MSK-DA01) For Advanced Parkinson's Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 mai [cité 14 oct 2024]. Report No.: NCT04802733. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802733>
36. Prudon N, Cordero-Espinoza L, Abarkan M, Gurchenkov B, Morel C, Lepleux M, et al. Bioreactor-produced iPSCs-derived dopaminergic neuron-containing neural microtissues innervate and normalize rotational bias in a dose-dependent manner in a Parkinson rat model. *Neurotherapeutics* [Internet]. 1 sept 2024 [cité 14 oct 2024];21(5). Disponible sur: [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(24\)00122-3/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(24)00122-3/fulltext)
37. points_critiques_parours_de_soins_parkinson_web.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/points_critiques_parours_de_soins_parkinson_web.pdf
38. Phénomènes on-off ? Importants dans la maladie de Parkinson ? [Internet]. 2023 [cité 1 juill 2024]. Disponible sur: <https://neuronup.fr/actualites-de-la-stimulation-cognitive/maladies-neurodegeneratives/parkinson/phenomenes-on-off-importants-dans-la-maladie-de-parkinson/>
39. Ghosh N, Sinha K, Sil PC. A review on the new age methodologies for early detection of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2024;134(5):602-13.
40. Uni Kiel [Internet]. 2024 [cité 7 juill 2024]. 089-blutmarker-parkinson. Disponible sur: <https://www.uni-kiel.de/en/089-blutmarker-parkinson>
41. Kluge A, Bunk J, Schaeffer E, Drobny A, Xiang W, Knacke H, et al. Detection of neuron-derived pathological α -synuclein in blood. *Brain*. 14 sept 2022;145(9):3058-71.
42. Kuzkina A, Bargar C, Schmitt D, Rößle J, Wang W, Schubert AL, et al. Diagnostic value of skin RT-QuIC in Parkinson's disease: a two-laboratory study. *NPJ Park Dis*. 15 nov 2021;7:99.
43. Quadalti C, Calandra-Buonaura G, Baiardi S, Mastrangelo A, Rossi M, Zenesini C, et al. Neurofilament light chain and α -synuclein RT-QuIC as differential diagnostic biomarkers in parkinsonisms and related syndromes. *Npj Park Dis*. 11 oct 2021;7(1):1-8.
44. Huang J, Yuan X, Chen L, Hu B, Wang H, Wang Y, et al. Pathological α -synuclein detected by real-time quaking-induced conversion in synucleinopathies. *Exp Gerontol*. 1 mars 2024;187:112366.
45. Qi R, Sammler E, Gonzalez-Hunt CP, Barraza I, Pena N, Rouanet JP, et al. A blood-based marker of mitochondrial DNA damage in Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 30 août 2023;15(711):eabo1557.

46. Chrysou A, Jansonius NM, Van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2019;64:40-9.
47. Wagner SK, Romero-Bascones D, Cortina-Borja M, Williamson DJ, Struyven RR, Zhou Y, et al. Retinal Optical Coherence Tomography Features Associated With Incident and Prevalent Parkinson Disease. *Neurology.* 17 oct 2023;101(16):e1581-93.
48. Apprentissage automatique | CNIL [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/definition/apprentissage-automatique>
49. Mauger C. Data Analytics Post. 2023 [cité 14 août 2024]. Parkinson : l'IA améliore le diagnostic. Disponible sur: <https://dataanalyticspost.com/parkinson-ia-diagnostic/>
50. CUNIN N. Université de technologie de Troyes. Nicolas CUNIN; [cité 14 août 2024]. Des chercheurs de l'UTT présentent une nouvelle méthode pour la détection anticipée de Parkinson, alliant imagerie médicale et IA. Disponible sur: <https://www.utt.fr/actualites/des-chercheurs-de-lutt-presentent-une-nouvelle-methode-pour-la-detection-anticipee-de-parkinson-alliant-imagerie-medecale-et-ia>
51. Parkinson : une montre connectée en avance de sept ans sur le diagnostic ! [Internet]. [cité 14 août 2024]. Disponible sur: <https://www.frequence medicale.com/onco-autres/patient/179179-Parkinson-une-montre-connectee-en-avance-de-sept-ans-sur-le-diagnostic>
52. Pereira CR, Pereira DR, Weber SAT, Hook C, De Albuquerque VHC, Papa JP. A survey on computer-assisted Parkinson's Disease diagnosis. *Artif Intell Med.* avr 2019;95:48-63.
53. Medtronic. Aider à gérer les symptômes de dystonie — Thérapie SCP [Internet]. [cité 15 août 2024]. Disponible sur: <https://www.medtronic.com/ca-fr/votre-sante/traitements-therapies/dystonie/obtenir-la-therapie.html>
54. VIDAL [Internet]. [cité 15 août 2024]. La stimulation cérébrale profonde. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
55. La stimulation cérébrale profonde - VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson/stimulation-cerebrale-profonde.html>
56. National Institutes of Health (NIH) [Internet]. 2018 [cité 30 sept 2024]. Self-tuning brain implant could help treat patients with Parkinson's disease. Disponible sur: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/self-tuning-brain-implant-could-help-treat-patients-parkinsons-disease>
57. CEA. CEA/De la recherche à l'industrie. CEA; 2021 [cité 28 avr 2024]. Ralentir l'évolution de la maladie de Parkinson par la neuroillumination : opération du premier patient d'un nouvel essai clinique. Disponible sur: <https://www.cea.fr/Pages/actualites/sante-sciences-du-vivant/ralentir-evolution-de-la-maladie-de-Parkinson-par-la-neuroillumination-operation-du-premier-patient.aspx>
58. Bezard E, Bloch J, Courtine G. Une neuroprothèse spinale contre les déficits locomoteurs de la maladie de Parkinson. *médecine/sciences.* 1 janv 2024;40(1):104-6.
59. Cara G. Percée majeure dans le traitement de la maladie de Parkinson : une neuroprothèse permet de restaurer une marche fluide [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 16 août 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/percee-majeure-dans-le-traitement-de-la-maladie-de-parkinson-une-neuroprothese-permet-de-restaurer-une-marche-fluide/67716/>
60. Malangandi P, Jacob J, Kunnel PJ. An Automated Ambulatory Duodopa Pump: A Sliding Mode Control Approach [Internet]. 2022 [cité 30 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1299183/v1>

61. Centre Hospitalier Jacques Coeur [Internet]. [cité 23 avr 2024]. Centre Hospitalier Jacques Coeur - La duodopathérapie : un nouveau traitement contre la maladie de Parkinson. Disponible sur: <https://www.ch-bourges.fr/le-ch-jacques-coeur/notre-etablissement/nos-projets-nos-actions-nos-innovations/la-duodopatherie-un-nouveau-traitement-contre-la-maladie-de-parkinson/>
62. Fraix MV Valérie. Traitements par dispositifs médicaux de la maladie de Parkinson : à la phase d'état [Internet]. Neurologies. 2022 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/traitements-par-dispositifs-medicaux-de-la-maladie-de-parkinson-a-la-phase-detat/>
63. CHU_Lille_-_Communique__DIVE_InBrainPharma_07042022.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Disponible sur: https://www.univ-lille.fr/fileadmin/user_upload/presse/2022/communiques/CHU_Lille_-_Communique__DIVE_InBrainPharma_07042022.pdf
64. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, Del Alamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* sept 2019;34(9):1243-51.
65. Ko TH, Lee YH, Chan L, Tsai KWK, Hong CT, Lo WL. Magnetic Resonance–Guided focused ultrasound surgery for Parkinson's disease: A mini-review and comparison between deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* juin 2023;111:105431.
66. Des résultats encourageants pour les jeux vidéo thérapeutiques dans la maladie de Parkinson - Institut du Cerveau [Internet]. [cité 17 août 2024]. Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/resultats-encourageants-jeux-video-therapeutiques-maladie-de-parkinson/>
67. Venkat. CES 2024 Launches GyroGlove: A Wearable Device to Stabilize Hand Tremors [Internet]. Assistive Technology Blog. 2024 [cité 14 oct 2024]. Disponible sur: <https://assistivetechblog.com/2024/01/gyroglove-hand-tremor.html>
68. Le stylo ARC – Hacavie [Internet]. 2015 [cité 23 sept 2024]. Disponible sur: <https://hacavie.fr/aides-techniques/articles/le-stylo-arc/>
69. Elena P, Demetris S, Christina M, Marios P. Differences Between Exergaming Rehabilitation and Conventional Physiotherapy on Quality of Life in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 9 août 2021 [cité 23 oct 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.683385/full>
70. Stoddard-Bennett T, Pera RR. Stem cell therapy for Parkinson's disease: safety and modeling. *Neural Regen Res.* janv 2020;15(1):36-40.

VII. Annexes

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

D = droit ; G = gauche

FORMES CLINIQUES : AH = AKINETO-HYPERTONIQUE ; M = MIXTE ; T = TREMBLANTE

NOM :		Date :		UPDRS =	
Année de naissance :		stable : Oui Non		prédominance : D – G – AH – M – T	
Début de maladie :		début de traitement :		cocher : ☐ seul ☐ conjoint ☐ enfant ☐ autre	

I) Etat mental, comportemental, thymique 1. affaiblissement intellectuel 0 1 2 3 4 2. troubles de la pensée 0 1 2 3 4 3. dépression 0 1 2 3 4 4. motivation-initiative 0 1 2 3 4						IV) Complications du traitement A - DYSKINESIES 32. durée 0 1 2 3 4 33. incapacité 0 1 2 3 4 34. dyskinésies douloureuses 0 1 2 3 4 35. dyskinésies matinales précoces oui = 1 non = 2 B – FLUCTUATIONS CLINIQUES 36. périodes off prédictives oui = 1 non = 2 37. périodes off non prédictives oui = 1 non = 2 38. périodes off brutales oui = 1 non = 2 39. proportion de off 0 1 2 3 4 C – AUTRES COMPLICATIONS 40. anorexie, nausées, vomissements oui = 1 non = 2 41. insomnies, somnolence oui = 1 non = 2 42. hypotension orthostatique oui = 1 non = 2 Stades de HOEHN et YAHR Stades : 0 – 1 – 1,5 – 2 – 2,5 – 3 – 4 – 5 AVQ – SCHWAB et ENGLAND 100% - totalement indépendant 90% - indépendant mais plus lent 80% - indépendant conscient de sa lenteur 70% - pas tout à fait indépendant (3 à 4 fois + lent) 60% - partiellement dépendant 50% - aidé dans 50% des activités 40 % - très dépendant 30% - peu d'activités effectuées seul 20% - ne fait rien seul – aidé légèrement 10 % - alité – totalement dépendant 0 % : alité – troubles végétatifs					
II) activités dans la vie quotidienne 5. parole 0 1 2 3 4 6. salivation 0 1 2 3 4 7. déglutition 0 1 2 3 4 8. écriture 0 1 2 3 4 9. s'alimenter 0 1 2 3 4 10. habillage 0 1 2 3 4 11. hygiène 0 1 2 3 4 12. se retourner dans le lit 0 1 2 3 4 13. chutes non liées au piétinement 0 1 2 3 4 14. piétinement 0 1 2 3 4 15. marche 0 1 2 3 4 16. tremblement 0 1 2 3 4 17. douleurs 0 1 2 3 4											
III) examen moteur 18. parole 0 1 2 3 4 19. expression faciale 0 1 2 3 4 20. tremblement de repos 0 1 2 3 4 21. tremblement d'action 0 1 2 3 4 22. rigidité 0 1 2 3 4 23. tapotement des doigts 0 1 2 3 4 24. mouvements des mains 0 1 2 3 4 25. mouvements alternatifs 0 1 2 3 4 26. agilité de la jambe 0 1 2 3 4 27. se lever d'une chaise 0 1 2 3 4 28. posture 0 1 2 3 4 29. stabilité posturale 0 1 2 3 4 30. démarche 0 1 2 3 4 31. bradykinésie 0 1 2 3 4											

Annexe 1 : Echelle UPDRS (FAHN et ELTON, 1987)

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Anne-Laure GOBERT

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature: Anne Laure GOBERT



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant: 21 50 10 63

N° Thèse: xx

90

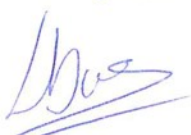
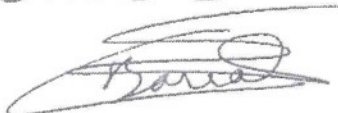
Nom et Prénom: GOBERT Anne-Laure

Sujet: Impact des nouvelles technologies dans la maladie de Parkinson, du diagnostic au suivi.

Tours, le: 22 Novembre 2024

Le(s) Directeur(s) de Thèse:

Nom(s) et signature(s)

BATTEL Elie L. Dazreck


Vu et Transmis:

Le Doyen Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



GOBERT Anne-Laure	N° 90
TITRE DE LA THÈSE Impact des nouvelles technologies dans la maladie de Parkinson: du diagnostic au traitement	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE La maladie de Parkinson est la seconde maladie neurodégénérative dans le monde. En France, elle touche environ 177 600 personnes, avec 25 800 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. La maladie a un impact profond non seulement sur la qualité de vie des patients, mais aussi sur leurs aidants et sur la société dans son ensemble, notamment en termes économiques. La maladie n'est actuellement pas curable. Les traitements médicamenteux actuels visent à réduire les symptômes de la maladie, mais leur efficacité diminue avec le temps et ils sont souvent associés à des effets secondaires qui peuvent être tout aussi invalidants pour les patients. Face à ces limites, quelles sont les autres options thérapeutiques ? Quelles sont les technologies actuelles et les dispositifs médicaux innovants disponibles ? Un certain nombre de nouvelles technologies prometteuses émergent, offrant de nouvelles perspectives pour améliorer la prise en charge de la maladie de Parkinson, du diagnostic au traitement jusqu'au suivi sur le long cours. Quels sont les avantages de ces nouvelles approches ? Comment affectent-elles la vie des patients et quelles incidences ont-elles sur la société dans son ensemble ? Quelles sont les améliorations à attendre dans le futur et quelles sont les limites actuelles ? Comment les acteurs de demain comptent-ils surmonter ces obstacles ? Ce sont quelques-unes des questions auxquelles cette thèse tentera de répondre, en explorant les avancées technologiques et thérapeutiques qui pourraient révolutionner le traitement de la maladie de Parkinson.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Maladie de Parkinson, nouvelles technologies, Intelligence artificielle (IA), Télémédecine, Objets connectés, Capteurs biométriques, Surveillance à distance, Réalité virtuelle, Rééducation numérique, Stimulation cérébrale profonde, Santé numérique, Qualité de vie des patients, Parkinson's disease, Artificial Intelligence (AI), Telemedicine, Wearable devices, Remote monitoring, Virtual reality, Digital health, Deep brain stimulation, Quality of life	
<u>JURY</u> PRÉSIDENT: • Marie-Claude Viaud Massuard – Enseignant Chercheur à la Faculté pharmacie de Tours MEMBRES: • Etienne BARRAL – Directeur de Thèse, Pharmacien et Consultant en Stratégie en Innovation Santé pour l'industrie pharmaceutique chez Alcimed à Paris • DOUZIECH Laurence – Co-Directrice de thèse & Enseignant Chercheur à la Faculté pharmacie de Tours • Stéphanie GERMON – Enseignant Chercheur à la Faculté pharmacie de Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE: 22 Novembre, Faculté de pharmacie Tours 37100	