

LA MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central qui atteint généralement les individus après 50 ans. Elle se manifeste par des tremblements au repos, des troubles du tonus et une akinésie, diversement associés. Comme de nombreux autres troubles neurologiques, la maladie de Parkinson est chronique, évolutive et, pour le moment, incurable. On ne connaît pas son étiologie.

ORIGINE ET DESCRIPTION

La maladie de Parkinson est une affection dégénérative résultant de la diminution des neurones produisant la dopamine dans la région cérébrale appelée *locus niger*.

Normalement au nombre de 500 000, ces neurones ont leur corps cellulaire (somas) rassemblés dans une petite structure du mésencéphale, la substance noire ou *locus niger*. La transmission dopaminergique réprime en permanence l'activité des neurones cholinergiques en stimulant des récepteurs dopaminergiques du type D2.A. L'adénosine ou l'acide glutamique activent la libération d'acétylcholine dans le striatum. Quand les neurones dopaminergiques nigrostriataux dégénèrent et que leur nombre tombe en-dessous de 100 000, la transmission dopaminergique ne réprime plus l'activité des neurones cholinergiques. Ces derniers libèrent alors des quantités importantes d'acétylcholine qui stimule de façon excessive des récepteurs muscariniques portés par des neurones qui se projettent vers le thalamus, le *globus pallidus*, le cortex, la substance noire... déterminant les troubles caractéristiques de la maladie de Parkinson.

La dopamine est un neurotransmetteur qui, entre autres fonctions, permet à des messages d'être envoyés dans des régions du cerveau responsables de la coordination des mouvements. Lorsque la production ou la circulation de la dopamine est perturbée, en raison de la disparition des cellules dopaminergiques, les cellules nerveuses communiquent difficilement. Les messages n'atteignent plus leur destination et la région contrôlant le mouvement ne fonctionne plus correctement. Cela a pour résultats une perte du contrôle conscient des mouvements et, lorsque la maladie est avancée, la perte du contrôle de plusieurs autres fonctions corporelles. Malheureusement, dans certains cas, les symptômes n'apparaissent que lorsque le cerveau a perdu 70 à 80 % de sa dopamine.

La recherche a permis de déterminer différents facteurs intervenant dans la dégénérescence des neurones :

- le stress oxydant,
- des anomalies dans les mitochondries,
- une excitotoxicité (notamment des dommages cellulaires créés par le glutamate)¹,
- des facteurs trophiques,
- des cytokines inflammatoires.

SYMPTÔMES ET SIGNES

La maladie de Parkinson est caractérisée par quatre grands signes cliniques.

- Le **tremblement** qui prédomine au repos et affecte surtout la main et le pied. Il s'atténue et va même jusqu'à disparaître dans les gestes appliqués et au cours du sommeil. Il est aggravé par l'émotion et la fatigue. Un tremblement unilatéral de la main est souvent un signe du début de l'affection mais il existe des formes de maladie de Parkinson sans tremblement.

GUIDE PRATIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

- **L'hypertonie** : lors d'une flexion passive de l'avant-bras sur le bras, le manipulateur ressent une sensation de tuyau de plomb. Cette résistance involontaire cède par à-coups, donnant alors une impression de « roue dentée ». L'hypertonie peut être à l'origine de douleurs musculaires.
- La **brakynésie** : elle se caractérise par un ralentissement des mouvements et la perte de la finesse du mouvement, comme l'écriture.
- L'**akinésie** : difficulté très variable à démarrer les mouvements. Des mouvements réalisés avec une grande difficulté à certains moments peuvent s'avérer très faciles à d'autres. Perte des mouvements automatiques (perte du ballant des bras à la marche), masque figé, raréfaction du clignement palpébral...

La maladie de Parkinson se manifeste également par des symptômes secondaires :

- douleurs, crampes, fourmillements,
- constipation,
- miction urgente,
- chute de tension à l'occasion d'un redressement trop brusque (hypotension orthostatique), sueurs et salivations abondantes,
- anxiété, dépression, irritabilité, manies...

FACTEURS DE RISQUE

La maladie de Parkinson fait probablement intervenir des facteurs génétiques et environnementaux.

- Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes.
- L'âge : pic autour de 70 ans.
- L'exposition aux métaux lourds, aux pesticides, aux herbicides.
- Neurotoxines d'origine virale.
- Chocs à la tête (traumatismes crâniens comme chez les boxeurs), micro-infarctus cérébraux.
- Une alimentation pauvre en vitamines B, riche en sucres simples.
- Une alimentation riche en viande qui augmente l'absorption de fer et graisses animales, toutes deux associées au risque de maladie de Parkinson.
- La présence d'un certain nombre de gènes de prédisposition.
- Le risque est 50 % plus important lorsqu'un parent du premier degré a développé la maladie.

PRÉVENTION

Il n'existe pas de moyen reconnu de prévenir la maladie de Parkinson.

Cependant, les hommes, mais probablement pas les femmes, pourraient bénéficier d'un effet protecteur d'une consommation modérée de boissons contenant de la caféine (café, thé, cola).

EXAMENS ET DIAGNOSTIC

Les critères cliniques habituellement retenus dans la littérature sont les trois signes principaux de la maladie : tremblement de repos, hypertonie, akinésie (ou bradykinésie) auxquels s'ajoutent l'asymétrie, l'absence de signe atypique et d'autre étiologie ainsi qu'une réponse à la L-dopa. Quel que soit le stade de la maladie, les examens complémentaires n'apportent pas actuellement de contribution significative au diagnostic positif de maladie de Parkinson. Certains examens (biologiques, imagerie cérébrale, explorations urodynamiques, examens électrophysiologiques ou des tests neuropsychologiques) peuvent être demandés s'il existe un doute suggérant un éventuel diagnostic différentiel.

Les échelles d'évaluation ne sont pas indispensables au diagnostic et au suivi mais peuvent être utiles voire indispensables pour l'évaluation du traitement.

• L'UPDRS (*Unified Parkinson's disease rating scale*) est organisée en six sections utilisables séparément :

- Section I : état mental, comportemental et thymique
- Section II : activités de la vie quotidienne
- Section III : examen moteur
- Section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen
- Section V : stade de Hoehn et Yahr
- Section VI : échelle d'activité de la vie quotidienne de Schwab et England

La cotation du stade de Hoehn et Yahr distingue cinq stades d'évolution :

- Stade 0 : pas de signe de la maladie
- Stade 1 : les premiers signes sont unilatéraux et ne gênent pas la vie quotidienne
- Stade 2 : les signes sont encore unilatéraux, mais provoquent une gêne, il y a une atteinte axiale
- Stade 3 : les signes sont bilatéraux, la posture est modifiée. Il n'y a pas de handicap grave et l'autonomie reste complète
- Stade 4 : le handicap est plus sévère, la marche est encore possible mais l'autonomie est limitée
- Stade 5 : la marche est impossible (fauteuil roulant ou alitement), la perte d'autonomie est totale

TRAITEMENTS

■ SOUTENIR LA PRODUCTION DE DOPAMINE

LA L-TYROSINE

L'utilisation de la tyrosine dans le traitement de la maladie de Parkinson n'a pas fait l'objet de beaucoup de recherches bien qu'elle semble avoir un intérêt thérapeutique. La L-tyrosine est un précurseur de la dopamine. On a montré que dans le cerveau de patients atteints de maladie de Parkinson, elle accroît la formation de dopamine.

Un examen post-mortem révèle une hyperactivité des neurones striataux. On pense qu'une supplémentation en tyrosine pourrait stimuler la libération de dopamine par ces neurones hyperactifs. La tyrosine étant naturellement présente dans l'alimentation

et ses effets secondaires plutôt minimes, elle pourrait être un traitement intéressant de la maladie de Parkinson.

- La prise quotidienne de 100 mg/kg de tyrosine par des patients souffrant de maladie de Parkinson a augmenté la concentration de tyrosine dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien ainsi que celle de l'acide homovanilique, un métabolite important de la dopamine, indiquant une augmentation de la synthèse et de la libération de la catécholamine².
- L'administration de tyrosine à des patients atteints de maladie de Parkinson a donné de meilleurs résultats cliniques que celle de L-dopa³.

DOSE

→ 100 à 150 mg de L-tyrosine par kilo de poids corporel et par jour.

LES VITAMINES B

Des déficiences en vitamines B ont été impliquées dans de nombreux troubles neurologiques. Cela s'explique par le lien entre vitamines B et homocystéine. Des niveaux élevés de cette dernière sont observés dans différents cas de troubles neurologiques et psychiatriques. Par ailleurs, le traitement par la L-dopa élève les niveaux d'homocystéine.

- La prise de suppléments de pyridoxine (une forme courante de vitamine B6) chez des patients atteints de maladie de Parkinson, déjà sous L-dopa, améliore les scores moyens moteurs et d'activités de la vie quotidienne. Ces améliorations disparaissent à l'arrêt de la supplémentation⁴.
- La prise de folates et de vitamine B12 abaisse le niveau plasmatique d'homocystéine de patients sous L-dopa⁵.
- La synthèse de la dopamine nécessite la présence de vitamine B6 et de son cofacteur, le zinc.
- La prise de vitamine B6 :
 - *diminue les crampes, la rigidité et les tremblements,*
 - *améliore la capacité à marcher et le contrôle de la vessie⁶.*

Dans le cas d'un traitement avec de la levodopa, la vitamine B6 doit être prise 3 à 4 heures après la dernière dose, la vitamine B6 pouvant dans certains cas provoquer la conversion de la levodopa en dopamine dans le sang avant qu'elle n'atteigne le cerveau.

Il existe un consensus parmi les experts selon lequel, compte tenu des effets néfastes d'un niveau élevé d'homocystéine sur la maladie de Parkinson elle-même et en cas de traitement avec la L-dopa, qu'une supplémentation en vitamines B12 et 6 et en folates est recommandée^{7,8}.

DOSE

→ 1000 mg de MTHF + 75 mg de vitamine B6 + 1 mg de vitamine B12 ou un mélange de vitamines B apportant 2 à 3 fois les apports conseillés.

LA VITAMINE D

Des récepteurs de la vitamine D sont présents dans tout le corps et, notamment, dans les cellules microgliales. Activés par la vitamine D, ces récepteurs déclenchent l'augmentation ou la diminution de l'expression de nombreux gènes, dont certains ont des propriétés immuno-modulatrices. Une prévalence importante d'insuffisance et de déficience en vitamine D a été observée chez des patients avec une maladie de Parkinson débutante et non traitée. Par contre, avec la progression de la maladie, ces niveaux ne diminuent pas davantage et peuvent même légèrement augmenter.

DOSE

→ 1000 à 2000 UI de vitamine D3 par jour selon les niveaux sériques.

LA VITAMINE K2

On rencontre une incidence élevée d'ostéoporose et de fractures de la hanche chez les patients souffrant de maladie de Parkinson, liée en partie à l'immobilisation et à une déficience en vitamine D.

Cette déficience ne semble pas liée à un manque de 25-hydroxyvitamine D3 mais plutôt à l'étouffement de la 1,25-hydroxyvitamine D3 (la forme active de vitamine D) par un calcium sérique élevé.

La vitamine K2 réduit significativement le calcium sérique et accroît la 1,25-dihydroxyvitamine D3.

La prise quotidienne de 45 mg de vita-

mine K2 pendant 12 mois par des femmes âgées de 65 ans et plus, atteintes de maladie de Parkinson, a réduit le nombre de fractures de la hanche. La densité minérale osseuse des patientes a été légèrement augmentée⁹.

DOSE

→ 45 mg de vitamine K2 par jour.

■ RÉDUIRE LE STRESS OXYDANT POUR PROTÉGER LES NEURONES

Des recherches ont suggéré que la disparition des cellules nerveuses productrices de dopamine pourrait être causée par des espèces réactives de l'oxygène laissant supposer que des niveaux importants d'antioxydants pourraient avoir un rôle protecteur des cellules cérébrales. Le déficit d'activité de la chaîne d'électrons observé chez des parkinsoniens explique la présence d'un niveau particulièrement élevé de molécules oxydantes.

LE GLUTATHION

Le glutathion est le principal antioxydant des mitochondries. L'une des caractéristiques de la maladie de Parkinson est un niveau très bas de glutathion dans les mitochondries. Cela augmente encore davantage le stress oxydant et diminue l'activité de la chaîne de transport des électrons et la production d'ATP et contribue à la mort cellulaire.

Le *locus niger* est particulièrement vulnérable face au stress oxydant et son contenu en glutathion est souvent très faible chez des malades atteints de maladie de Parkinson. Cette déplétion en glutathion semble avoir un rôle important dans l'étiologie de la maladie¹⁰ d'autant plus qu'elle précède souvent l'apparition des symptômes¹¹. Mais il n'existe pas d'étude sur l'homme vérifiant l'utilité d'une supplémentation dans le traitement de la maladie de Parkinson.

LES VITAMINES C ET E

L'utilisation de la vitamine E et d'autres antioxydants dans la maladie de Parkinson en particulier, à un stade précoce de la maladie, a fait l'objet de plusieurs études. Elles indiquent qu'ils semblent permettre de ralentir l'évolution de la maladie¹².

Deux études-pilotes ont montré qu'une supplémentation avec des doses importantes de vitamines C (3000 mg) et E (3200 UI) de patients avec une maladie de Parkinson récemment diagnostiquée permettait de retarder la progression de la maladie et le traitement par la levodopa de 2 ans ou plus¹³.

■ SOUTENIR LE FONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES

Une des principales causes de la disparition des cellules nigrales produisant la dopamine semble être une diminution de l'énergie mitochondriale contribuant à augmenter le stress oxydant, accélérant ainsi la maladie¹⁴. Les mitochondries sont les usines de production d'énergie des cellules. Chez des patients atteints de maladie de Parkinson, la chaîne d'électrons des mitochondries est déficiente provoquant la production d'un niveau beaucoup plus élevé de molécules oxydantes. Le stress oxydant permanent endommage les mitochondries et peut même détruire les cellules hôtes. Des substances protégeant les cellules et leurs mitochondries pourraient avoir des effets neuroprotecteurs importants.

LA COENZYME Q10 (CoQ10)

Chez des patients parkinsoniens, les niveaux de CoQ10 dans les mitochondries, dans les plaquettes, dans le plasma comme dans le *locus niger*, sont près de 35 % plus bas que dans celles de sujets en bonne santé¹⁵.

Des études indiquent qu'une supplémentation en CoQ10 :

- semble protéger les neurones de la substance noire des perturbations de la production d'énergie dans les mitochondries ;
- avec des doses quotidiennes de 360 à 3000 mg entraîne des améliorations dans les paramètres mesurant la progression de la maladie, au moins à ses premiers stades¹⁶ ;
- a été associée à une réduction de 44 % du déclin de la fonction motrice et des activités de la vie quotidienne¹⁷ ;
- est sûre et bien tolérée jusqu'à 1200 mg par jour ;
- semble ralentir la détérioration des fonctions dans la maladie de Parkinson.

D'après ces études, une dose de 1200 mg (ou plus) par jour de CoQ10 peut être bénéfiques pour les patients souffrant de maladie de Parkinson. Un suivi des niveaux sanguins de CoQ10 et des réponses à la supplémentation aiderait à déterminer la dose optimale¹⁸.

DOSE

→ 300 à 1200 mg de CoQ10 par jour.

LA CRÉATINE

La créatine est essentielle à la gestion de l'énergie cellulaire et des déficiences en créatine ont été associées à des lésions neurologiques.

Des études animales ont montré que la créatine, en raison de son action dans les mitochondries, pourrait prévenir ou ralentir la progression de la maladie de Parkinson¹⁹. Associée à de la CoQ10, elle apporte une neuroprotection significative²⁰.

Des études sur l'homme indiquent que la prise de 10 g de créatine par jour pendant 12 mois réduisait la progression de la maladie chez des sujets souffrant de maladie de Parkinson depuis 5 ans^{21,22}. Chez des patients âgés atteints de maladie de Parkinson, la dose quotidienne de 4 g est sûre et bien tolérée²³.

DOSE

→ 4 g de créatine par jour.

L'HUILE DE POISSON ET LES ACIDES GRAS OMÉGA-3

Les acides gras oméga-3 ont une action anti-inflammatoire. Avec l'âge, le stress oxydant et des maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson, leurs niveaux dans les membranes des cellules nerveuses sont diminués²⁴. Des chercheurs ont mis en évidence un déficit systématique en oméga-3 dans des cas de maladie de Parkinson²⁵. Une supplémentation en oméga-3 DHA pourrait modifier de façon bénéfique les fonctions cérébrales et a été suggérée comme outil thérapeutique en cas de maladie de Parkinson²⁶.

La seule étude sur l'homme de supplémentation en oméga-3 a concerné la dépression chez des patients parkinsoniens : la prise d'huile de poisson pendant 3 mois, avec ou sans médicament antidépresseur, a amélioré les symptômes de la dépression²⁷. Mais les études animales semblent prometteuses.

DOSE

→ 2 à 4 g par jour d'oméga-3 issus d'huile de poisson.

L'EXTRAIT DE MUCUNA PRURIENS

En 1936, deux scientifiques indiens ont isolé de la L-Dopa du *Mucuna pruriens*. À cette époque, elle avait été synthétisée en Suisse pour la première fois trente ans auparavant, mais son rôle dans le traitement de la maladie de Parkinson n'était pas encore connu. Cette découverte ne souleva donc guère d'intérêt. Tout change lorsque, dans les années 1960, des déficiences en dopamine sont reliées à la maladie de Parkinson. Les

scientifiques cherchèrent alors une source de L-dopa, précurseur de la dopamine, pour la traiter.

Les médecins ayurvédiques utilisaient de faibles quantités de poudre de *Mucuna* pour traiter la maladie de Parkinson comparativement aux doses de L-Dopa de synthèse administrées aujourd'hui pour obtenir des bénéfices similaires. Le *Mucuna pruriens* contient 3,6 à 4,2 % de levodopa.

Cette observation a conduit un chercheur à d'autres travaux pour comprendre comment une si petite dose de L-Dopa dans un extrait de *Mucuna pruriens* pouvait avoir de tels effets bénéfiques. L'explication résidait peut-être dans la présence dans la plante d'une autre substance capable de stimuler l'action de la L-Dopa ou d'intervenir directement sur les symptômes de la maladie de Parkinson.

Des expériences sur animaux montrent que l'extrait de *Mucuna pruriens* est deux fois plus efficace que la L-dopa de synthèse.

Des études sur des patients souffrant de maladie de Parkinson montrent que l'extrait de *Mucuna pruriens* :

- a des effets bénéfiques dans la prise en charge de la maladie de Parkinson²⁸,

- améliore efficacement les symptômes de la maladie²⁹,

- ne modifie pas les paramètres biochimiques,

- a des effets secondaires beaucoup moins importants que la L-dopa de synthèse.

Une dose unique de 30 g s'est révélée avoir une action supérieure à celle d'un traitement standard L-DOPA/carbidopa (200/50 mg). À cette dose :

- les effets sont perceptibles plus rapidement,

- le soulagement des symptômes est plus durable et provoque beaucoup moins de dyskinésie³⁰.

Un extrait standardisé, le Zandopa®, a reçu l'approbation du ministère de la Santé indien dans le traitement de la maladie de Parkinson et est commercialisé en Inde.

Des études cliniques de stade I et II sont actuellement en cours aux États-Unis avec l'accord de la *Food and Drug Administration* américaine.

DOSE

→ 300 à 1200 mg d'un extrait standardisé de *Mucuna pruriens* par jour.

GUIDE PRATIQUE DES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

LES TRAITEMENTS EN BREF

SUBSTANCE	ACTION	NIVEAU DE PREUVE	DOSE
COENZYME Q10	<ul style="list-style-type: none"> • Pallie une insuffisance, • Soutient le fonctionnement des mitochondries 	***	300 à 120 mg par jour
VITAMINE D3	<ul style="list-style-type: none"> • Pallie une insuffisance 	***	1000 à 2000 UI par jour selon les niveaux sériques
EXTRAIT DE <i>MUCUNA PRURIENS</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Apport de L-dopa et une substance stimulant son action 	***	300 à 1200 mg d'un extrait standardisé par jour
VITAMINES B	<ul style="list-style-type: none"> • Abaissent l'homocystéine 	**	2 à 3 fois les apports conseillés par jour
CRÉATINE	<ul style="list-style-type: none"> • Intervient sur la gestion de l'énergie cellulaire 	**	4 g par jour
VITAMINE K2	<ul style="list-style-type: none"> • Réduit le calcium sérique 	*	45 mg par jour
HUILE DE POISSON ET OMÉGA-3	<ul style="list-style-type: none"> • Pallient un déficit 	*	2 à 4 g d'huile de poisson par jour
L-TYROSINE	<ul style="list-style-type: none"> • Agirait sur la libération de dopamine 	*	100 à 150 mg par kilo de poids par jour

1. KOLLER WC ET AL. : *Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal*. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Jul;4(4):277-83.

2. GROWDON JH ET AL. : *Effect of oral L-tyrosine administration on CSF tyrosine and homovanilic acid levels in patients with Parkinson's disease*. *Life Sci* 1982 ; 30: 827-832.

3. LEMOINE P ET AL. : *L-tyrosine long term treatment in Parkinson's disease*. *CR Acad Sci III* 1989; 309: 43-47.

4. TAN EK ET AL. : *Functional COMT variant predicts response to high dose pyridoxine in Parkinson's disease*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Aug 5 2005;137B(1):1-4.

5. POSTUMA RB ET AL. : *Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study*. *Neurology* Jun 27 2006; 66(12):1941-1943.

6. SANDIK R ET AL. : *Pyridoxine improves drug-induced parkinsonism and psychonism in a schizophrenic patient*. *Int J Neurosci* 1990 Jun.; 52(3-4):225-32.

7. MULLER T : *Role of homocysteine in the treatment of Parkinson's disease*. *Expert Rev Neurother* Jun 2008; 8(6):957-967.

8. DOS SANTOS EF ET AL. : *Evidence that folic acid deficiency is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease*. *Metab Brain Dis* Mar 18 2009.

9. SATO Y ET AL. : *Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with D deficiency*. *Bone* 2002; 31; 114-118.

10. MARTIN HL ET AL. : *Glutathione, a review on its role and significance in Parkinson's disease*. *FASEB J* 2009 Oct; 23(10): 3263-72. Epub 2009 Jun 19.

11. JENNER P : *Oxidative damage in neurodegenerative disease*. *Lancet* 1994 Sept 17; 796-798.

12. FAHN S : *An open trial of high-dosage antioxidants in early Parkinson's disease*. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1991; 53: 380S-382S.

13. FAHN S : *A pilot trial of high-dose alpha-tocopherol and ascorbate in early Parkinson's disease*. *Ann Neurol* 1992; 32(suppl): S128—S132.

14. BEAL MF : *Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease*. *Ann Neurol*. 200353(suppl3): S39-S47; discussion S47-S48.