

La lettre de la Fondation

N°16 - Juin 2019

Edito

Dans cette édition, Caroline Prunier fait le point sur la maladie de Parkinson qui représente une priorité majeure de la Fondation Planiol et dont les traitements, s'ils ne sont toujours pas entièrement satisfaisants, progressent néanmoins régulièrement, de façon parfois spectaculaire lorsque la microchirurgie avec implantations d'électrodes est réalisable. Divers événements ont par ailleurs marqué ce début d'année. Une convention de mécénat a été signée avec la société Bon Usage Conseil qui s'est engagée à épauler financièrement la Fondation pendant trois ans. Une nouvelle campagne de financement participatif est en cours pour soutenir un projet de l'hôpital Lariboisière et de faculté de Pharmacie de Paris visant à développer un nouveau test sanguin de la maladie d'Alzheimer. D'autres scientifiques ayant bénéficié antérieurement des aides de la Fondation ont été invités à nous faire parvenir régulièrement un état d'avancement de leurs travaux sous forme de petites vidéos accessibles sur notre site (www.fondationplaniol.fr). Merci de le parcourir et de le faire connaître à vos amis et bonnes vacances....pas trop chaudes !



Claude CHARUEL
Président

de la Fondation T. et R. Planiol
et des amis de la Fondation

Depuis sa fondation en 2005, plus de 80 projets de recherche ont été récompensés ou aidés.

LA MALADIE DE PARKINSON EN 2019...

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième cause de maladie dégénérative progressive chez les personnes de plus de 60 ans. Sa prévalence augmente aux USA et en France. Entre 1990 et 2005, le nombre de patients atteints de MP a doublé : 160 000 patients en 2015 avec 25 000 nouveaux cas par an et 17% de nouveaux cas chez les moins de 60 ans. En 2030, le nombre de patients parkinsoniens aura augmenté de 56% par rapport à 2015 et 1 personne de plus de 45 ans sur 120 sera atteinte.

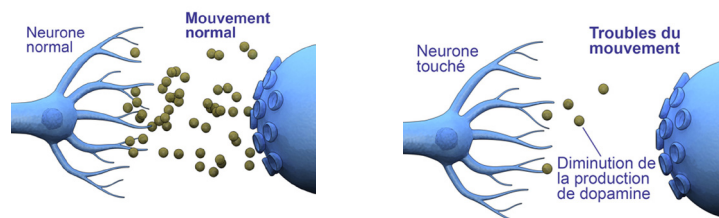


Schéma 1 : Diminution de la dopamine dans la synapse des patients parkinsoniens

Sa physiopathologie est la perte en neurones dopaminergiques dans la substance noire avec accumulation de corps de Lewy intra-neuronaux. Les facteurs de risques sont l'âge, les antécédents familiaux de maladie de Parkinson, l'exposition aux pesticides, l'utilisation de certains agents chimiques comme l'héroïne de synthèse. De nombreux travaux sont en cours sur tous les aspects et périodes de l'évolution de cette maladie dégénérative.

Rôle de l'intestin dans la maladie de Parkinson ?

Dans de nombreuses études l'hypothèse d'un début de la maladie dans le système gastro-intestinal est de plus en plus étayée, au moins chez les patients ayant des symptômes digestifs débutant des années avant le début des troubles neurologiques. Il a été mis en évidence des dépôts de protéines alpha-synucléine dans le système nerveux entérique des parkinsoniens. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ces protéines sont biochimiquement similaires à celles des neurones cérébraux. Les protéines alpha-synucléine cérébrales peuvent coloniser l'estomac via le nerf vague, élément majeur du système nerveux parasympathique. Une étude récente a montré que les patients subissant une vagotomie tronculaire (section chirurgicale du nerf pneumogastrique, ou nerf vague, au niveau de l'abdomen) avaient une diminution de 40% du risque de développer une MP. Les patients Parkinsoniens ont souvent une constipation ancienne. Le rôle du microbiote sera probablement important dans les décades à venir pour le développement de nouveaux traitements, comme des pro- ou pré-biotiques, des modifications du régime alimentaire, des transplantations de flore intestinale.

Bienfaits de l'exercice physique dans la maladie de Parkinson



Semaine du cerveau et remise du Prix Thérèse Planiol à une jeune chercheuse le 14 mars 2019

Dans le cadre de la Semaine du Cerveau en mars 2019, la Fondation Thérèse et René Planiol, en association avec le club Inner Wheel de Tours, a remis le prix Jeune Chercheur au Dr. Klara Kovarski à l'issue de sa conférence : « *Étude du fonctionnement visuel dans le Trouble du Spectre de l'Autisme : une approche multidisciplinaire* ».



Dr Klara Kovarski
(29 mars)

Convention de mécénat (29 mars 2019)

L'entreprise *Bon Usage Conseil* et la Fondation ont signé une convention de mécénat. Concrètement, Bon Usage Conseil s'engage à verser un don annuel pour soutenir tous les projets de la Fondation. Basée à Boulogne-Billancourt, cette société accompagne les entreprises dans l'amélioration de leurs pratiques professionnelles, notamment auprès des industries de santé, des institutions publiques et professionnelles et des établissements de santé.



Rahmani et al (Brain Res, 2019) se sont penchés sur les facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau (BDNF, protéines permettant la survie des neurones, la plasticité cérébrale, l'arborisation dendritique et la neurogénèse du cerveau adulte). Dans la MP leur taux est bas, surtout s'il existe une dépression. Leur taux sérique augmente avec l'exercice physique. Fang et al (Jama Network, 2019) ont évalué le risque de survenue d'une MP en fonction de l'activité physique à partir d'une revue d'études prospectives regroupant plus de 500 000 participants sur un suivi de 12 ans. Ils démontrent une association entre l'exercice physique vigoureux ou modéré et la diminution du risque de MP avec une diminution de 10 à 17 % chez les hommes. Enfin Tanaka et al (Brain Cogn, 2009) ont montré les bienfaits de l'exercice soutenu sur le fonctionnement moteur et cognitif des parkinsoniens âgés.

Les troubles non moteurs de la maladie de Parkinson

Beaucoup d'études y sont consacrées car ils peuvent précéder de plusieurs années les troubles moteurs et pourraient donc être des signes précliniques. Le diagnostic préclinique de la MP sera particulièrement important en cas de thérapie neuroprotectrice. Ces troubles non moteurs sont l'anosmie (présente chez 90% des patients), les troubles du sommeil (jambes sans repos, mouvements rapides oculaires lors du sommeil paradoxal), la constipation, les troubles de l'humeur (dépression, anxiété) et des douleurs (anomalie d'intégration de la nociception). Deux formes majeures de la MP sont clairement identifiées avec un pronostic très différent : les formes tremblantes avec peu de troubles non moteurs, les formes sans tremblement dominant (akinéto-rigide et axiale) dont le pronostic moteur et cognitif est nettement moins bon à 10 ans. Soixante pour cent des patients parkinsoniens développent une démence sous-corticale à 12 ans d'évolution. Le risque de troubles cognitifs peut être accentué après chirurgie de stimulation. **La Fondation Thérèse et René Planiol a décerné un prix pour les travaux de G. Robert en 2015 sur « La corrélation entre métabolisme du striatum ventral et apathie après stimulation sous-thalamique mesurée par TEP-FDG chez des patients atteints de Parkinson ».**

Place de l'imagerie dans le diagnostic de la maladie de Parkinson

Du fait de l'hétérogénéité clinique de l'entrée dans la maladie, l'imagerie qui permet de déterminer la densité des terminaisons pré-synaptiques dans le striatum a toute sa place dans le diagnostic précoce. Deux produits radiopharmaceutiques ont une autorisation de mise sur le marché : le DatSCAN® pour la scintigraphie et la 18F-FDOPA pour la tomographie par émission de positons. Le premier montre la densité en transporteur de la dopamine sur les terminaisons pré-synaptiques, le second reflète l'activité de la L-Dopa-décarboxylase et donc la fonction enzymatique du neurone dopaminergique. L'un et l'autre ont la même sensibilité et spécificité dans le diagnostic de MP. Un nouveau produit radiopharmaceutique du transporteur de la dopamine marqué au Fluor 18 pour la TEP, le 18F-LBT-999 développé à Tours, est en étude de phase 3.

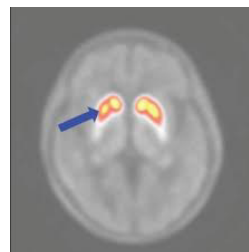


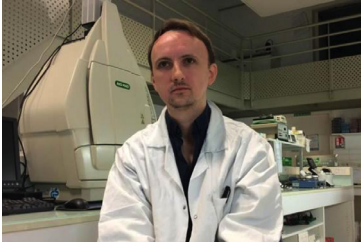
Schéma 2 : coupe transverse de la fixation du 18F-LBT999 avec diminution de sa fixation sur le putamen droit.

L'avantage du 18F-LBT-999 est d'abord pour le patient avec une injection sans préparation, une acquisition des images dans la demi-heure post-injection et des images obtenues en 10 minutes.

La Fondation Thérèse Planiol finance le projet Nuclei-PREDICT-PARK qui recherche par IRM des facteurs de vulnérabilité pour expliquer les variabilités d'évolution d'un patient à l'autre.

Détection précoce de la maladie d'Alzheimer Campagne 1er avril au 30 juin 2019

La campagne de financement participatif 2019 a été un réel succès. Elle était consacrée au projet porté par les Dr. François Mouton-Liger et Claire Paquet concernant la détection précoce de la maladie d'Alzheimer par une prise de sang.



Dr François Mouton-Liger

Nouvelles du Dr Devina UNG

Le Dr Devina UNG nous a transmis une vidéo qui résume son travail de recherche actuel. Elle avait reçu le prix Jeune Chercheur en 2017 pour ses travaux sur le rôle du gène PTCHD1 impliqué dans l'autisme et la déficience intellectuelle. Désormais au Mount Sinaï à New-York, dans l'équipe du docteur Silvia de Rubeis, elle travaille sur le syndrome DDX3X qui concerne des patients présentant une déficience intellectuelle souvent associée à des troubles du spectre autistique (TSA).

Conseil d'administration et don du club Inner Wheel Tours

Le Conseil d'Administration (CA) de la Fondation Thérèse et René Planiol s'est tenu le mercredi 20 juin 2019 à Tours. En amont du CA, le Club Inner Wheel de Tours a remis un chèque à la Fondation Thérèse et René Planiol. Le président et les membres du Conseil d'Administration ont remercié Mme Claude Bardin et Mme Michèle Van Poperinghe.



Mesdames C. Bardin et M. Van Poperinghe, Messieurs Y. Tillet, J.L. Baulieu, C. Charuel, L. Pourcelot

Traitement de la maladie de Parkinson

La L-Dopa est le traitement de base de la MP avec le risque d'effets secondaires (dyskinésies). Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B étaient prometteurs pour modifier l'évolution de la maladie, ce qui n'a pas été confirmé à long terme. Cependant ils ont montré leur utilité en permettant une diminution des doses de L-Dopa, et en réduisant l'incidence et la fréquence des dyskinésies. Aujourd'hui lorsque les complications motrices de la L-Dopa apparaissent, trois thérapeutiques sont à discuter au cas par cas : gel de levodopa-carbidopa par voie jéjunale en continue nécessitant une gastro-jéjunostomie (duodopa), chirurgie de stimulation des noyaux sous-thalamiques, pompe sous-cutanée avec Apomorphine. Depuis quelques années de nombreuses études concernent les troubles de comportement sous agonistes dopaminergiques. Ces troubles sont hélas fréquents (40-50 % des patients). Ils peuvent apparaître au tout début du traitement, sont dose-dépendants, et sont maintenant dépistés par des échelles cliniques bien évaluées. Quand ils existent, le traitement doit être rapidement adapté car ils sont réversibles mais peuvent entraîner des conséquences graves familiales, sociales et financières.

Le traitement de la maladie de Parkinson peut permettre une autonomie fonctionnelle pendant plus de 15 ans à la condition d'associer exercice physique, traitement médical personnalisé, traitement des signes non moteurs, insertion socio-familiale, et prise en charge dans des centres experts. La chirurgie de stimulation des noyaux sous-thalamiques a pleinement sa place chez les parkinsoniens de moins de 70-75 ans avec complications motrices sans troubles psychiques et cognitifs. Enfin des études de greffe de cellules souches pluripotentes par chirurgie stéréotaxique et de stimulation corticale sont en cours.

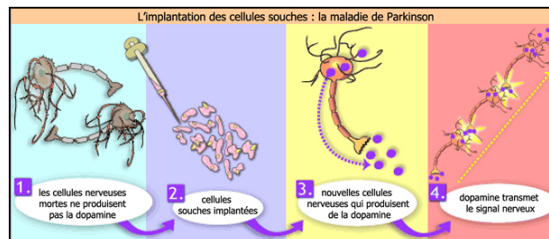
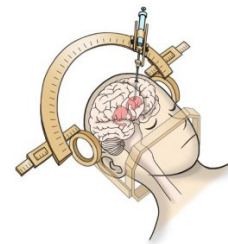


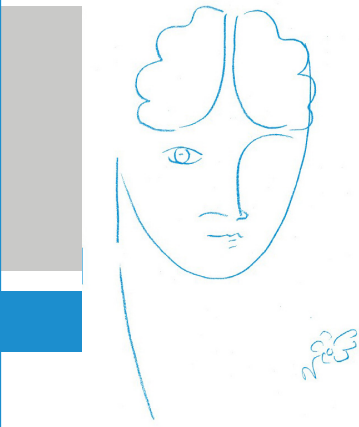
Schéma 3 : Principe de la greffe cellulaire par chirurgie stéréotaxique

Conclusion

La cause de la MP, deuxième maladie dégénérative en fréquence après la maladie d'Alzheimer, n'est toujours pas connue même si l'hypothèse multifactorielle est la plus probable : prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Des débats sur l'atteinte de l'intestin comme « porte d'entrée de l'alpha-synucléine » sont fournis. Les recherches sur les traitements symptomatiques médicaux et chirurgicaux ont permis de préciser leur place au cours de l'évolution de la maladie. Des traitements plus spécifiques des processus de dégénérescence neuronale (immunothérapie, greffe neuronale, stimulation corticale) sont en cours et leurs résultats sont attendus avec espoir. Promouvoir la qualité de vie reste au centre de beaucoup de publications, avec en particulier les bienfaits de l'exercice physique. La prise en charge de la MP est clairement personnalisée et pluridisciplinaire.

Caroline Prunier-Aesch

► La prochaine réunion des amis de la Fondation se tiendra 15 janvier 2020 à 9h30 au Manoir de la Tour St Cyr sur Loire .



Fondation Planiol

Jun 2019 - BULLETIN DE DON

Oui, je fais un don de

- 50€
 100€
 A votre convenance€

75% de réduction d'impôt *



Choisissez le don par internet

www.fondation-planiol.fr

- ▶ Sécurisé ▶ Rapide ▶ Simple

- Je règle par chèque bancaire à l'ordre de **Fondation Planiol**

A envoyer à
Fondation Planiol
 Chez Léandre Pourcelot
 Taffoneau
 51 rue de la Joubardière
 37250 Veigné



Je recevrai un reçu fiscal

* Vous pouvez déduire 75 % de votre don à hauteur de 537 € par an. Au delà, votre don est déductible à hauteur de 66 % dans la limite de 20 % de votre revenu net imposable.

Bulletin à imprimer pour vous ou vos proches - Ne pas jeter sur la voie publique



Fondation Planiol

Jun 2019 - BULLETIN DE DON

Oui, je fais un don de

- 50€
 100€
 A votre convenance€

75% de réduction d'impôt *



Choisissez le don par internet

www.fondation-planiol.fr

- ▶ Sécurisé ▶ Rapide ▶ Simple

- Je règle par chèque bancaire à l'ordre de **Fondation Planiol**

A envoyer à
Fondation Planiol
 Chez Léandre Pourcelot
 Taffoneau
 51 rue de la Joubardière
 37250 Veigné



Je recevrai un reçu fiscal

* Vous pouvez déduire 75 % de votre don à hauteur de 537 € par an. Au delà, votre don est déductible à hauteur de 66 % dans la limite de 20 % de votre revenu net imposable.

Bulletin à imprimer pour vous ou vos proches - Ne pas jeter sur la voie publique