

**Société des Sciences Pharmaceutiques de Tunisie**

**Maladie de Parkinson:  
Actualités en Pharmacothérapie  
et en  
Recherche Fondamentale**

**Mehdi DRIDI**

**Assistant H-U en Pharmacologie**

**Faculté de Pharmacie de Monastir**

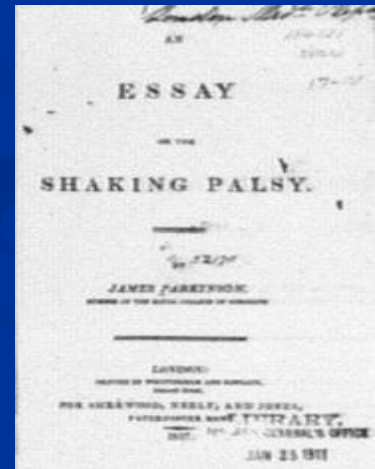
**Hôpital Militaire Principal d'Instructions de Tunis**

**Gammarth, 12 Novembre 2009**

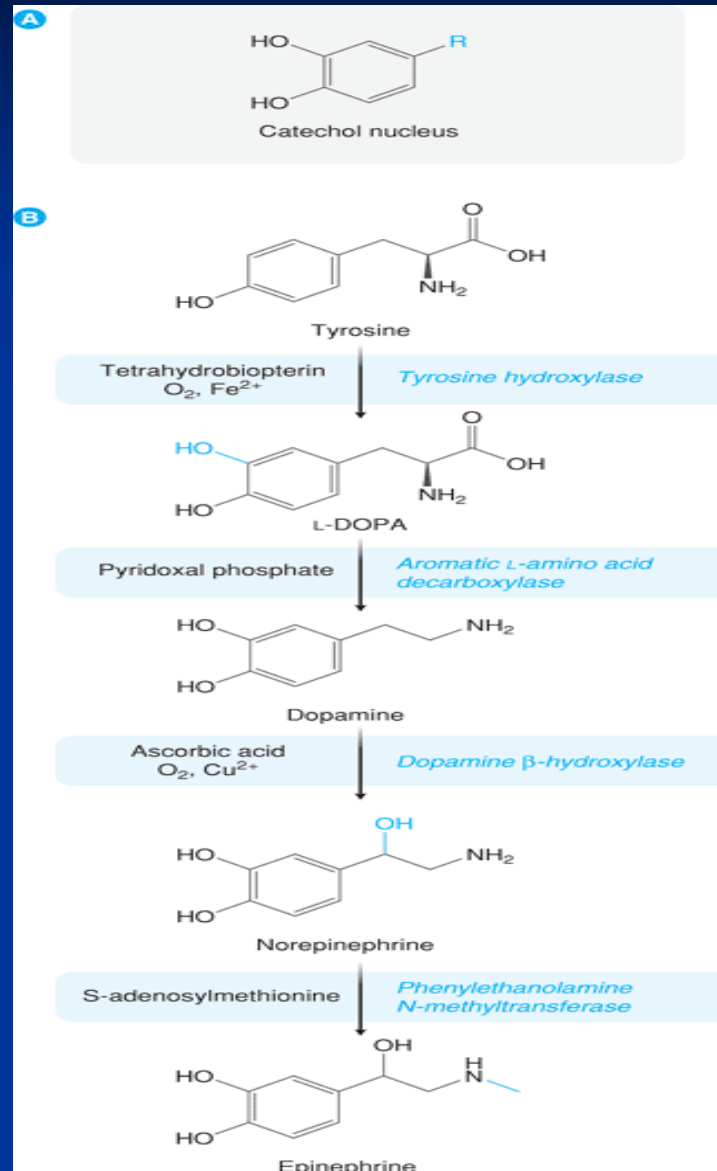
# Maladie de Parkinson Historique (I)



- *Kampavata* (Tremblements-Akinésie) : littérature indienne (4500 à 1000 avant J.C)
- Galien (138-201): *palmos* (palpitation des membres)
- Sylvius de la Boë (1680), Gaubius (1785)
- James Parkinson (1817): première description
- Charles Marie Charcot (1861): rigidité
- Henri Dale Prix Nobel de Médecine 1936
  - 1910 à Oxford: physiologie de la DA
  - 1952: donne à la 3-4 *dihydroxyphenylethylamine*, synthétisée dans les laboratoires *Wellcome* à Londres, le nom de Dopamine



# Pharmacology of Dopaminergic Neurotransmission



Catecholamine synthesis

# Maladie de Parkinson

## Historique (II)

- Julius Axelrod (1957): **Prix Nobel de Médecine 1970**  
Libération, stockage et métabolisme des catécholamines
- Arvid Carlsson (1960): **Prix Nobel de Médecine 2000**
  - DA = neurotransmetteur
  - Expression importante de la DA dans le striatum
  - Réserpine et L-DOPA
- Oleh Hornykiewicz (1960):
  - Perte de la DA dans les cerveaux de patients parkinsoniens en *post mortem*
  - Intérêt de l'utilisation de la L-Dopa chez l'humain
- 1980: années des récepteurs
  - Identification des récepteurs D1 et D2
  - Distribution dans le cerveau (biologie moléculaire et binding)

# Maladie de Parkinson

## Épidémiologie

- Prévalence :
  - \* 0,3% de la population générale
  - \* 3% de la population dont l'âge est > à 65 ans
- Incidence annuelle : 10-20 cas /10000
- Fréquence : Hommes > Femmes
- Vieillessement de la population
- 2040 : quatre fois l'incidence actuelle

# Maladie de Parkinson

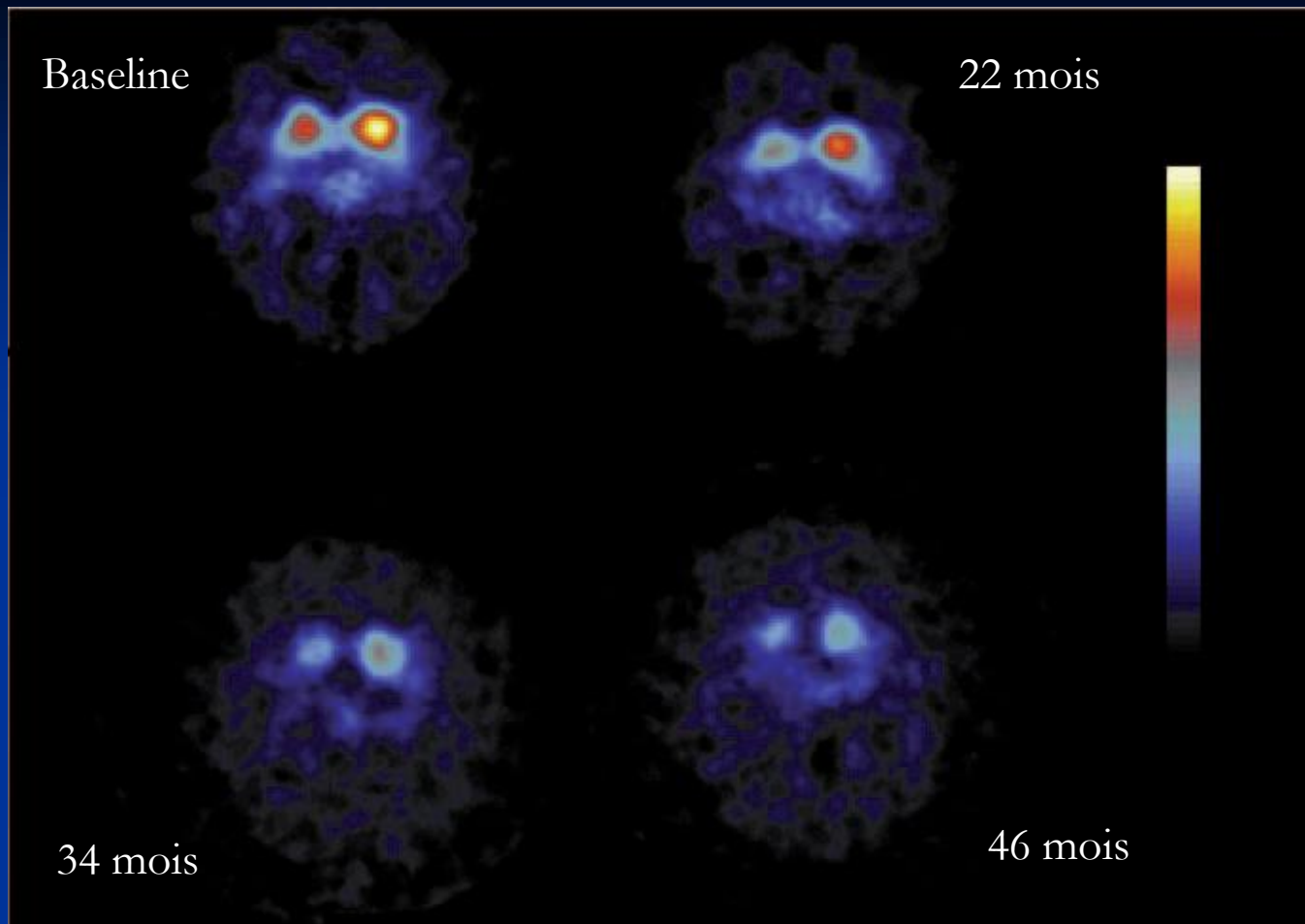
## Étiologie

- Prédisposition génétique ?
- Facteurs environnementaux (insecticides, pesticides) ?
- Stress oxydatif, mauvais fonctionnement des mitochondries, excitotoxicité ?
- Carence neurotrophique ?
- Facteurs inflammatoires et immunologiques ?

# Maladie de Parkinson

## Neuro et physiopathologie

- Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc (voie nigrostriatale)
- Déplétion en Dopamine (80 à 95%)
- Diminution du tonus dopaminergique
- Augmentation du tonus cholinergique
- Autres neurones monoaminergiques :  
Noradrénergiques, Sérotoninergiques
- Corps de Lewy ( $\alpha$ -synucléïne)

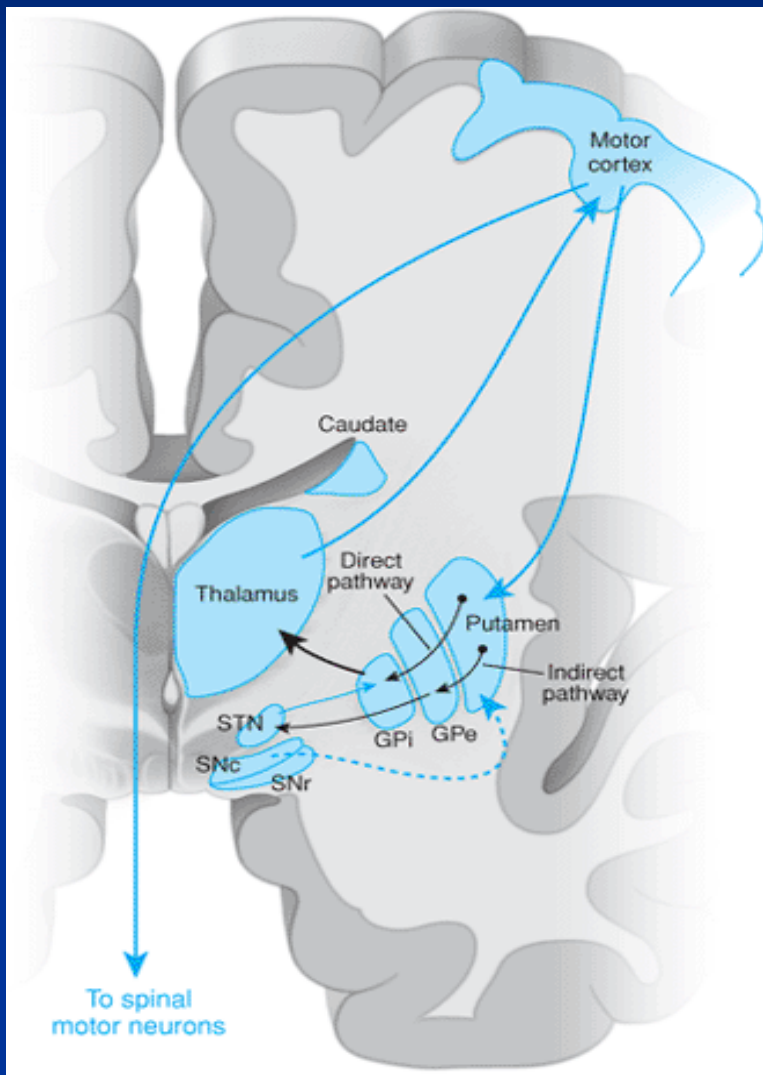


A single-photon emission computerized tomographic (SPECT) scan of dopamine transporter density in a Parkinson's disease patient shortly after diagnosis and serially for 46 months. There is asymmetric loss particularly in the posterior putamen, which progresses bilaterally over time.

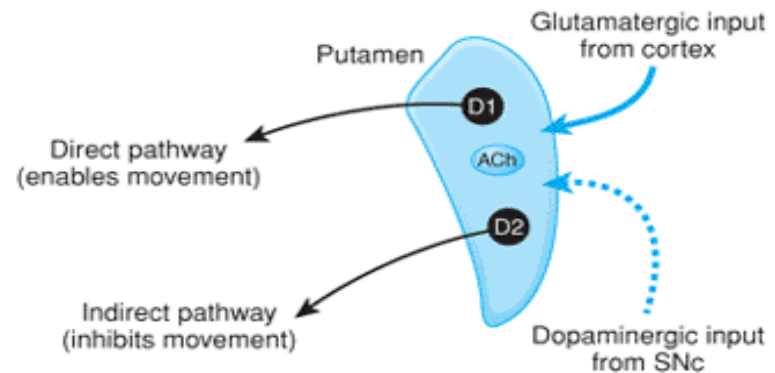
Levels of SPECT activity are colour-coded from low (black) to high (yellow/white).



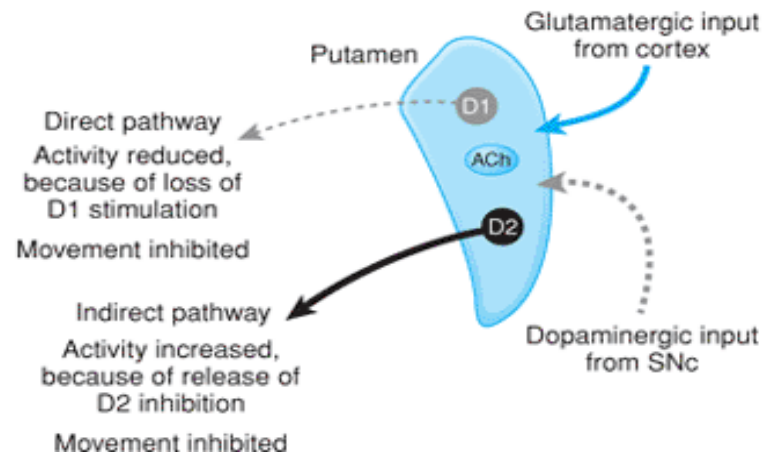
# Effect of Parkinson's disease on dopaminergic pathways that regulate movement

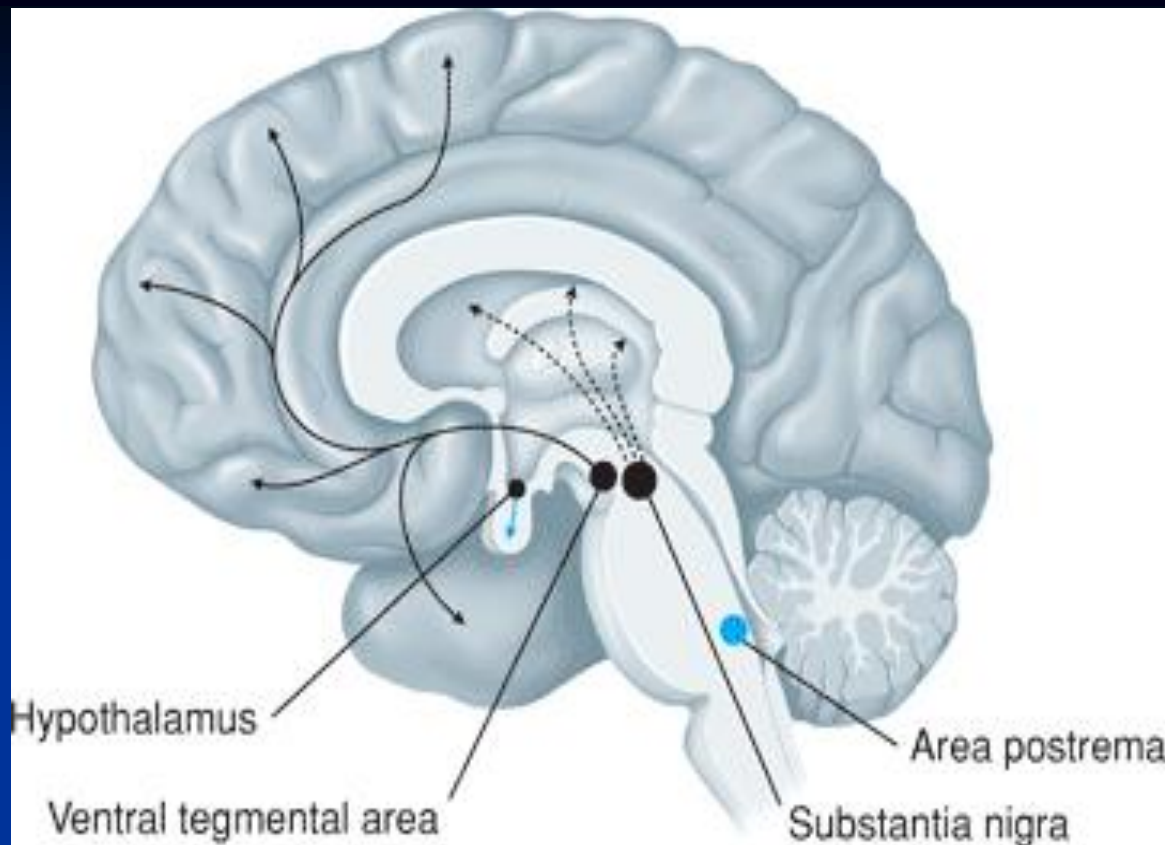


**Normal**  
Balanced activity of direct and indirect pathways



**Parkinson's disease**  
Direct pathway inhibited and indirect pathway activated, both leading to reduced movement





## Central dopamine pathways

Dopaminergic neurons originate in a number of specific nuclei in the brain.

1. Neurons that originate in the hypothalamus and project to the pituitary gland (**blue arrow**) are tonically active and inhibit prolactin secretion.
2. Neurons that project from the substantia nigra to the striatum (**dashed arrows**) regulate movement.
3. Dopaminergic neurons that project from the ventral tegmental area to the limbic system and prefrontal cortex (**solid black arrows**) are thought to have roles in the regulation of mood and behavior.
4. The area postrema contains a high density of dopamine receptors, and stimulation of these receptors activates the vomiting centers of the brain.

# Maladie de Parkinson

## Symptomatologie clinique

### ■ MANIFESTATIONS MOTRICES :

- \* Tremblements au repos (3-5 Hz)
- \* Rigidité musculaire (incluant le visage)
- \* Bradykinésie et akinésie
- \* Troubles de posture

### ■ MANIFESTATIONS NON MOTRICES :

Composante neuropsychiatrique

# Maladie de Parkinson

## Approche thérapeutique

- Bon diagnostic : Neurologue
- **ATTENTION!!!** :
  - ♣ Parkinsonisme iatrogénique :  
*Neuroleptiques, Métoclopramide,  $\alpha$ -méthyl dopa*
  - ♣ Parkinsonisme faisant partie d'un patron neurodégénératif plus complexe :
    - *Syndrome de dégénérescence multiple*
    - *Dégénérescence striato-nigrale*
- Mauvaise réponse à la L-dopa : Autre diagnostic

# Maladie de Parkinson

## Approche thérapeutique

- Le médicament : principale arme :

### Rôle du Pharmacien

- **ATTENTION !!!:**

*Composante psychiatrique : anxiété, dépression etc...*

*→ Traitement pharmacologique ou non*

- **ATTENTION !!!:**

*Pas de conseils (Ni traitement, ni prévention)*

♣ Les antioxydants (Vit E) : onéreux, efficacité discutable

♣ Les antihistaminiques : efficacité discutable

- Ginko biloba : prévention de la démence associée à la maladie

# Maladie de Parkinson

## Neuroprotection

- Neuroprotection : chapitre le plus fascinant de la recherche
- Actuellement on est loin du but :
  - ♣ Méthodologie pour les études cliniques, modèles ?
  - ♣ Début de la maladie ?
  - ♣ Niveau de dénervation ?
- Sélégiline : Inhibiteur MAO-B : Efficacité discutable
- L-desméthyl sélégiline
- Les agonistes dopaminergiques : Bromocriptine, Pergolide, Pramipexole, Ropinirole
- Les suppléments bioénergétiques : Coenzyme Q10, l'ibendone, la nicotinamide
- Les hormones stéroïdiennes

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

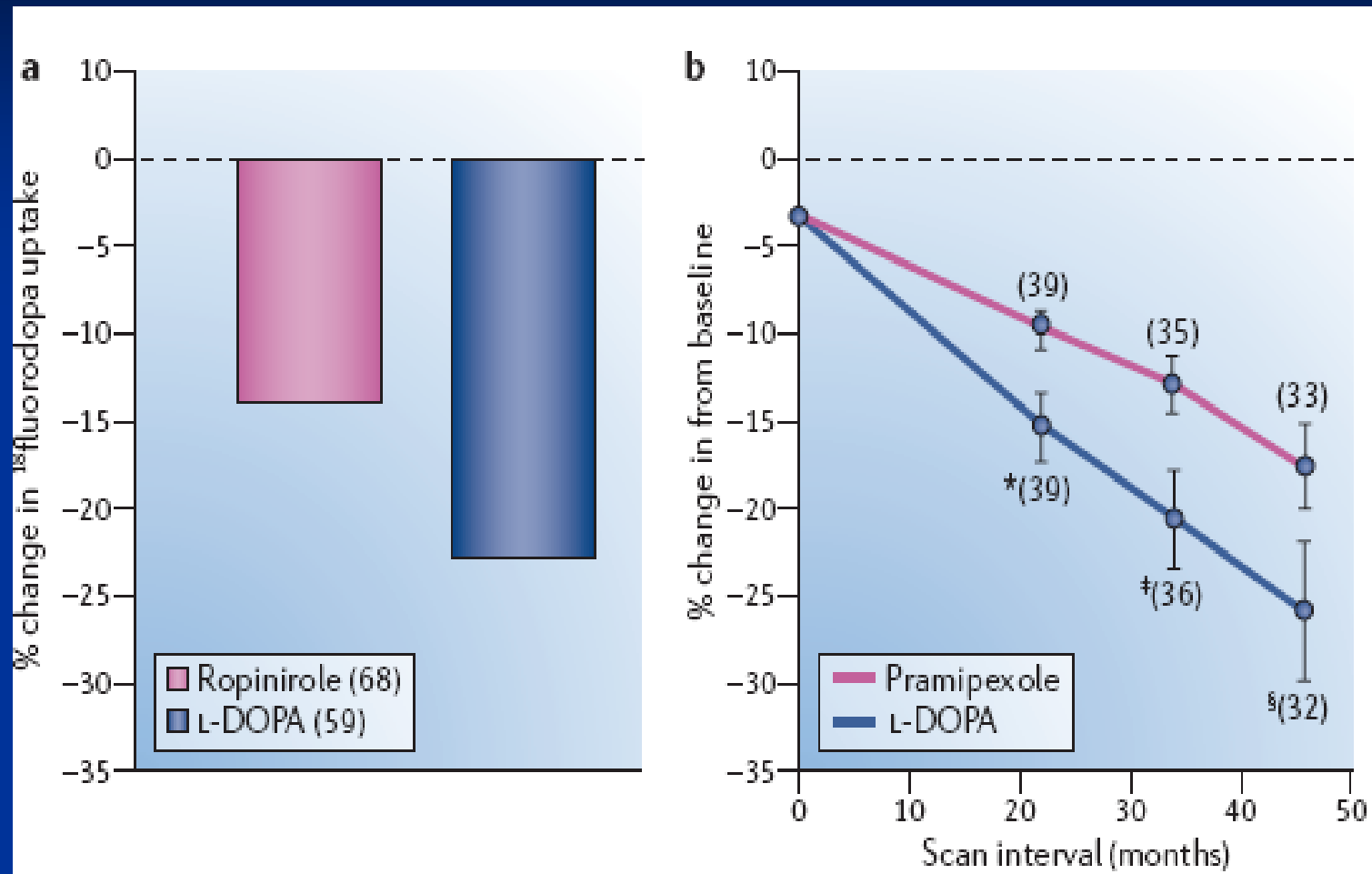
### Les agonistes dopaminergiques

- ♣ Dérivés de l'ergot : Bromocriptine, Pergolide, Lisuride, Cabergoline
- ♣ Non dérivés de l'ergot : Ropinirole, pramipexole

#### ■ Pourquoi utiliser un agoniste dopaminergique?

- ♣ Retarder l'instauration du traitement à la L-dopa  
(Retarder l'apparition des complications motrices)
- ♣ Efficacité de la monothérapie
- ♣ Propriétés neuroprotectrices des agonistes dopaminergiques
- ♣ Éventuelle neurotoxicité de la L-dopa

# Neuroprotection et Agonistes Dopaminergiques



Data from imaging studies in dopamine agonist neuroprotection trials showing a slowing of progression in Parkinson's patients in comparison to L-DOPA



# Maladie de Parkinson

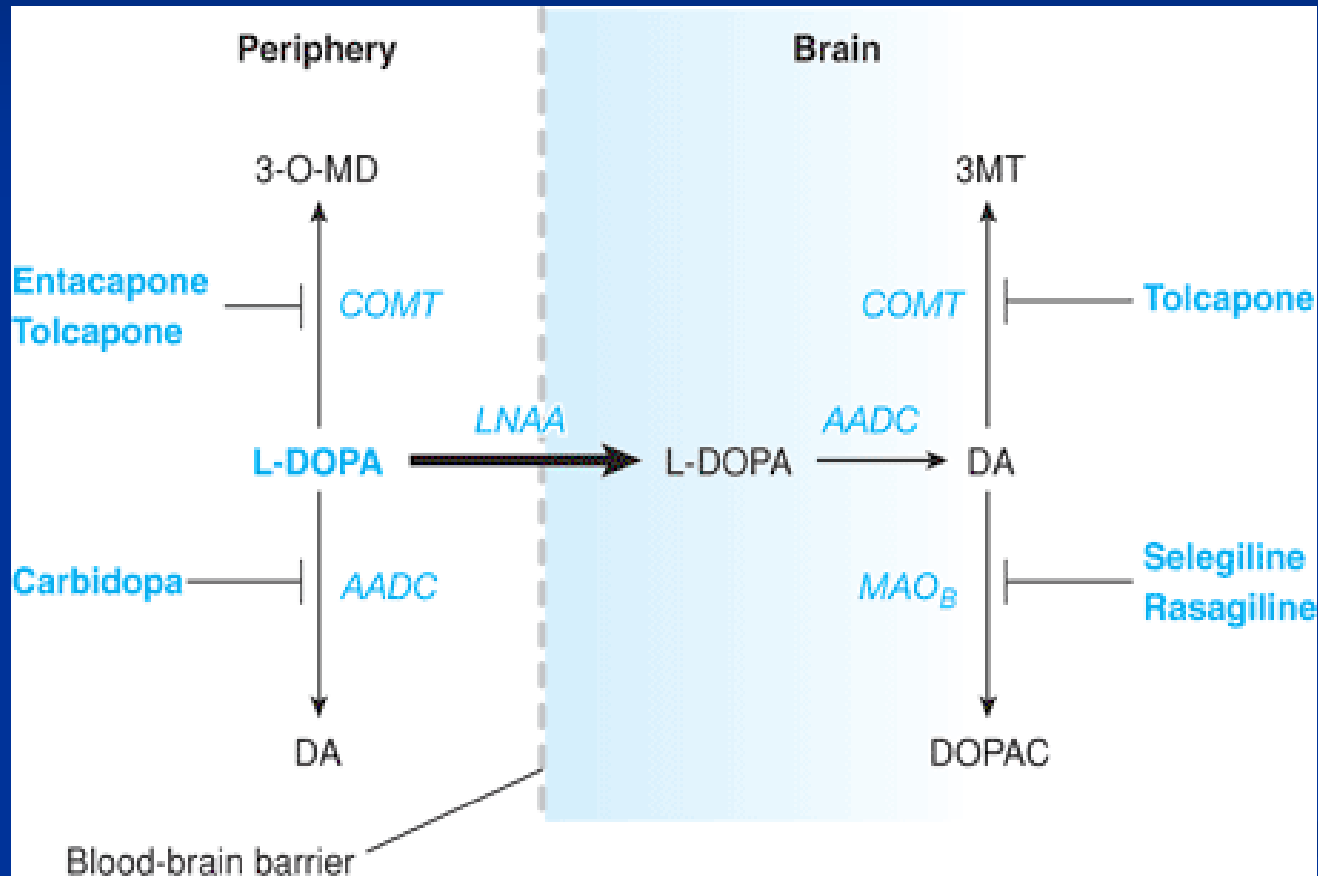
## Traitements symptomatiques

### Les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase

**COMT** : en périphérie transforme la L-dopa (90%) en 3-o-méthyl-dopa, l'inhibition de cette enzyme va augmenter les Cc de la L-dopa tant dans le plasma que dans le cerveau

- **Tolcapone** (Hoffmann-La Roche): 1<sup>er</sup> ICOMT approuvé aux USA  
Effet indésirable majeur: hépatotoxicité mortelle → retrait du marché
- **Entacapone** (Novartis): augmente le rapport *on/off* (60 minutes de gain)  
Indiquée en cas de détérioration de la réponse à la L-dopa  
Avenir: ICOMT pourra devenir complémentaire au traitement à la L-dopa comme les ILDP  
**Stalevo**<sup>®</sup> = lévodopa + carbidopa + entacapone

# Effects of carbidopa, COMT inhibitors, and MAO<sub>B</sub> inhibitors on the peripheral and central metabolism of levodopa



# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### L- dopa

- Précurseur de la dopamine
- Traverse la BHE (système de transport actif des AA)
- Métabolisme au niveau central par la dopa décarboxylase
- Association avec les ILDP (benzérazide et carbidopa):  
Éviter effets indésirables (nausées, vomissements, hypotension orthostatique) et augmenter la biodisponibilité

#### **DOSES:**

- 100/25 à 150/37,5 mg/j, augmenter graduellement jusqu'à 750 mg/j, maximum 1g
- Diviser la dose 2 à 3 fois/j, prise au même moment pour optimiser le rapport efficacité/effets indésirables

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### L-dopa : limites thérapeutiques

- Certains symptômes sont non corrigés:  
akinésies soudaines « freezing »
- Instabilité de la posture
- Problèmes du système nerveux autonome
- Démence

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### L-dopa et complications motrices

- Diminution de la durée d'action de chaque dose de L-dopa « *wearing-off* »
- Fluctuations soudaines de la réponse (mobilité/immobilité) « *on-off* »
- **Dyskinésies:** mouvements anormaux des membres et du tronc (30 à 80 % des patients après 3 à 5 ans)
- Pathophysiologie mal connue

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### Exemple de préparation

- En cas de détérioration de la réponse à la L-dopa:  
On peut concocter une forme de L-dopa à action ultra rapide (10 min), mais courte (60 à 90 min)  
Cette forme permet de contrôler avec précision les symptômes chez un patient à un stade avancé de la maladie sans modifier la dose quotidienne

#### **PREPARATION:**

10 cp de Sinemet à 100/25 mg + 2g vit C dans 1 litre d'eau  
Cc = 1mg/ml à conserver entre 2 et 8°C  
(à préparer quotidiennement)

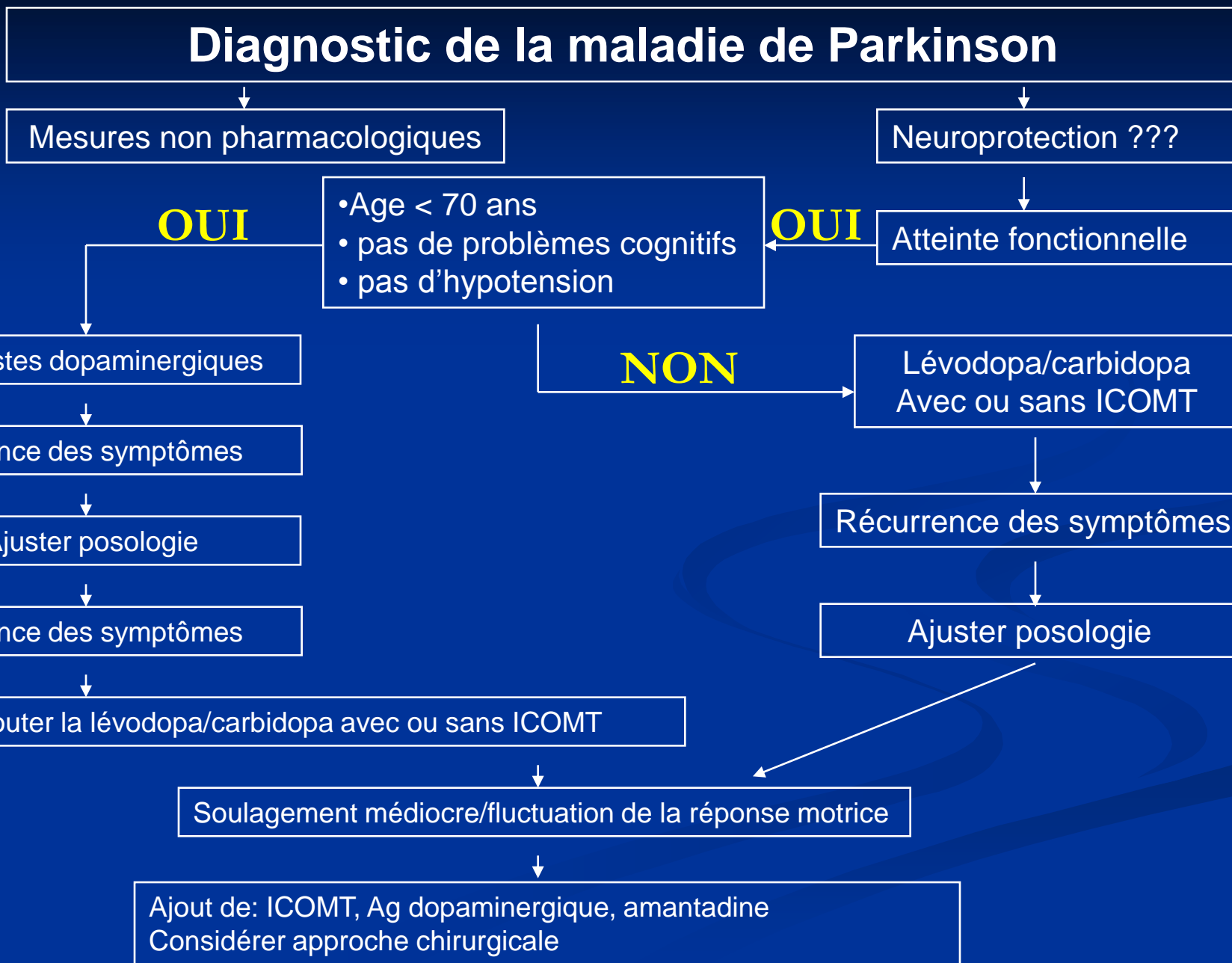
# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### Anticholinergiques

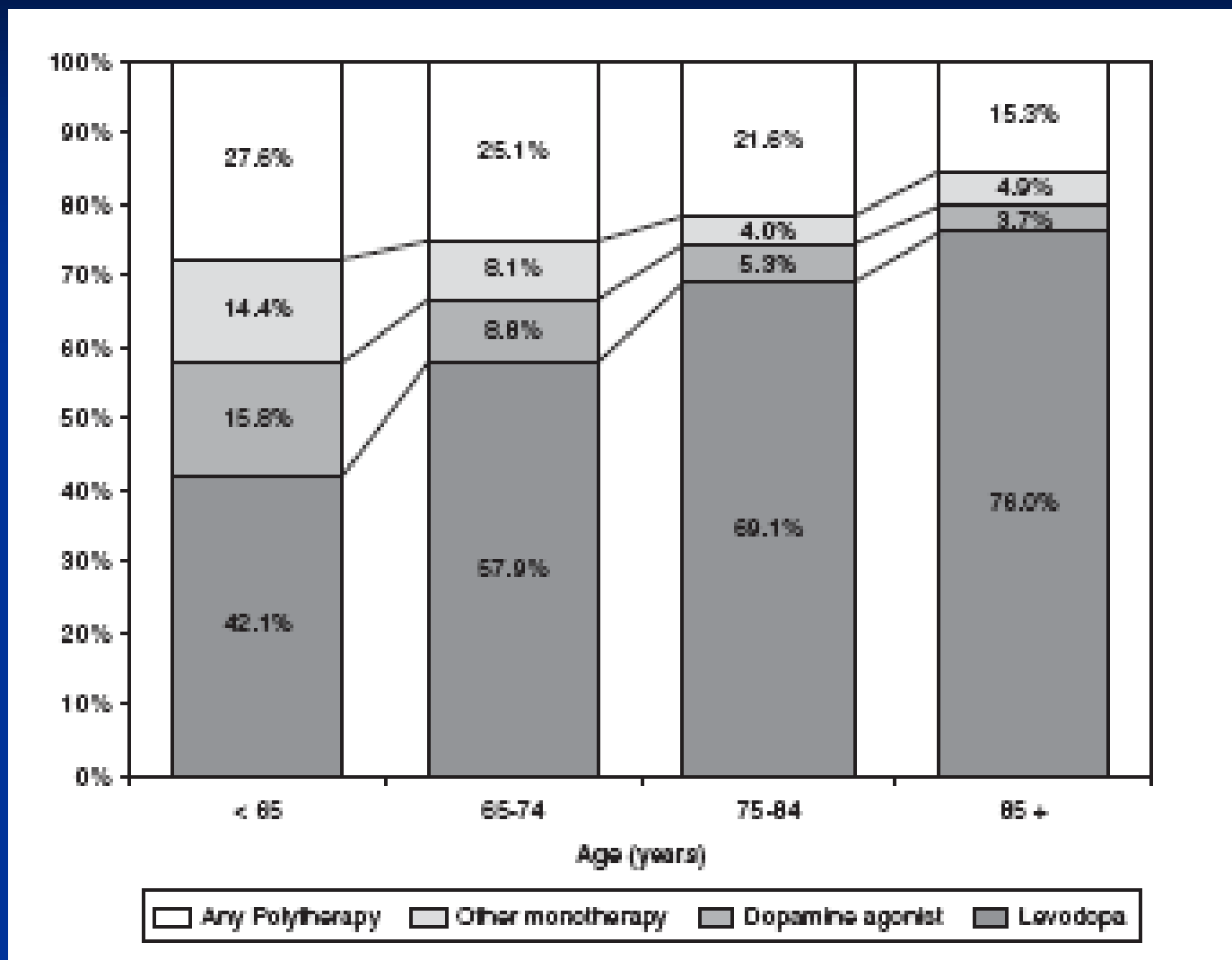
- Charcot: alcaloïdes atropiniques naturels tels que: hyosciamine, scopolamine
- Sont la base de traitement jusqu'à 1960
- Déséquilibre DA/ACH: hyperactivité cholinergique
- Indiqués surtout chez les jeunes patients dont le symptôme dominant est le tremblement
- Plusieurs effets indésirables: hallucinations, effets sur la mémorisation et la cognition, confusions (**CI**: personnes âgées avec troubles cognitifs)
- Effets indésirables antimuscariniques périphériques: constipation, sécheresse de la bouche, rétention urinaire (**CI**: glaucome à angle fermé, hypertrophie de la prostate)

# Maladie de Parkinson: algorithme du traitement





# Initial Parkinson's disease therapy by age



# Problématique de recherche

## L-dopa et complications motrices

- Objectif : Prévenir/ supprimer ces effets indésirables
- Plusieurs hypothèses: (mécanismes moléculaires)

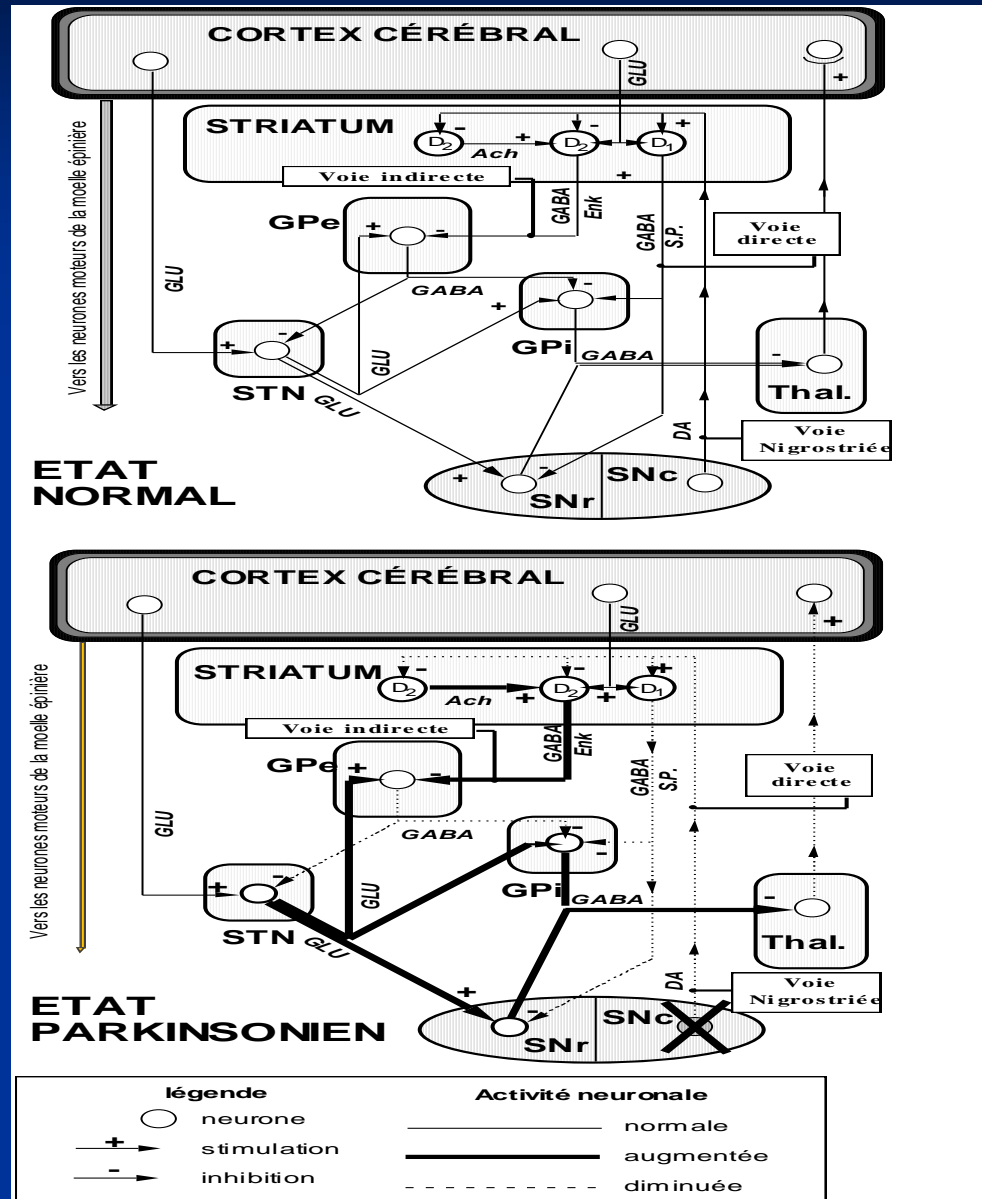
### ♣ Hypothèses pré synaptique:

- Importance de la dénervation nigrostriée dans le développement des dyskinésies
- Stimulation chronique non physiologique
- Perte de la capacité des neurones dopaminergiques restantes à stocker et libérer la DA de façon adéquate

### ♣ Hypothèses post synaptique:

Implication des différentes neurotransmissions au niveau des NGC: dopaminergique, enképhalinergique, adénosinergique, glutamatergique et GABAergique

# Fonctionnement neurochimique des NGC chez un sujet normal et un sujet Parkinsonien

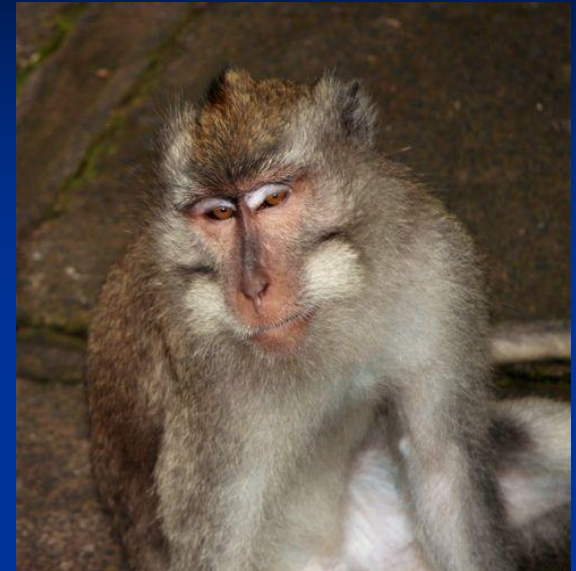


# Matériel et méthodes

## ■ Matériel animal :

16 Singes *macaca fascicularis* rendus parkinsoniens par le MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine):

- ❖ 4 singes (contrôle)
- ❖ 4 singes MPTP (Parkinsoniens)
- ❖ 4 singes MPTP + L-DOPA à forte dose (Dyskinétiques)
- ❖ 4 singes MPTP + L-DOPA + CI-1041 (Atg NMDA NR1A/2B)



## ■ Sujets humains :

(Banque de l'université de Saskatchewan, Canada)

- ❖ 11 sujets témoins
- ❖ 14 sujets ayant soufferts de la maladie de Parkinson:
  - 7 parkinsoniens dyskinétiques
  - 5 parkinsoniens avec *wearing-off*
  - 2 parkinsoniens avec *on-off*

# Techniques utilisées

- Autoradiographie :

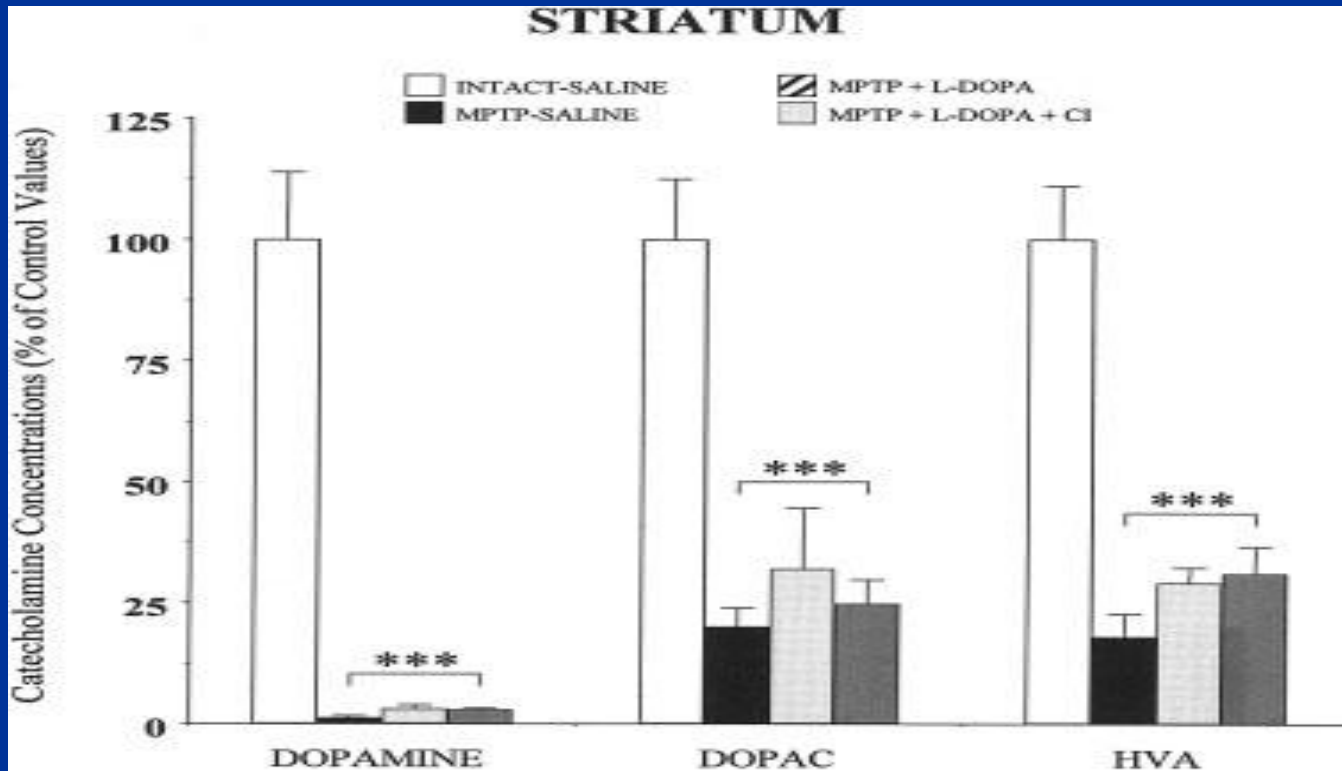
Radio ligands marqués  $H^3$ ,  $I^{125}$

- Hybridation in-situ :

Oligonucléotides marqués au  $S^{35}$

- HPLC :

Dosage des catécholamines : définir le degré de dénervation



# Résultats chez les singes MPTP

Pré requis : marqueur moléculaire des dyskinésies:

- Augmentation de l'expression de l'ARNm de la PPE aux NGC
- Surexpression des récepteurs A2A au niveau du striatum

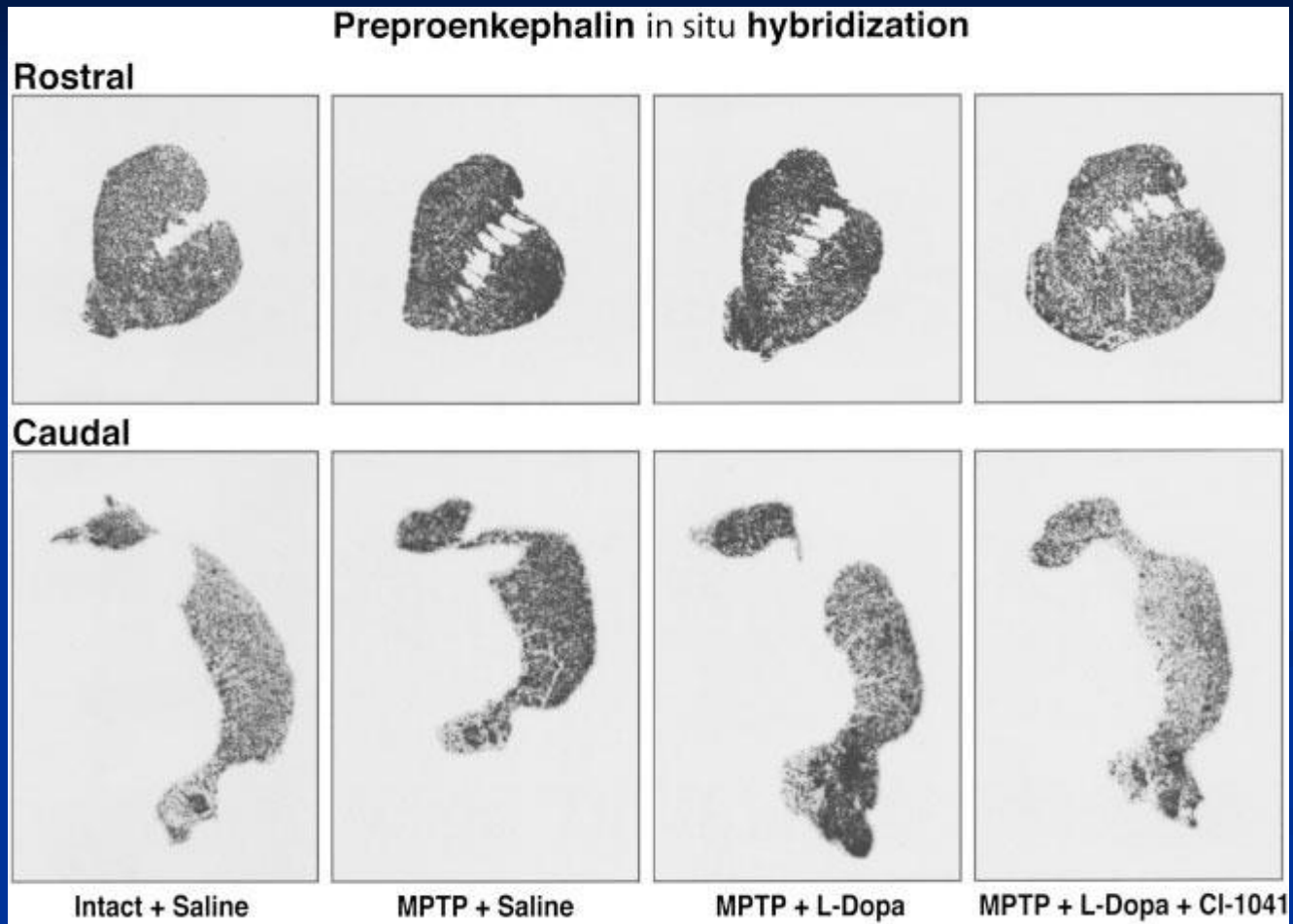
Chez le singe :

♣ On a testé le **CI-1041** (antagoniste glutamatergique NR1A/2B):

1. Retour à la normale de l'ARNm de la PPE et absence des dyskinésies sur le plan comportemental
2. Retour à la normale de la densité des récepteurs A2A

➡ Les **antagonistes glutamatergiques** sélectifs ont un profil antidyskinésiogénique

# Théorie Enképhalinergique

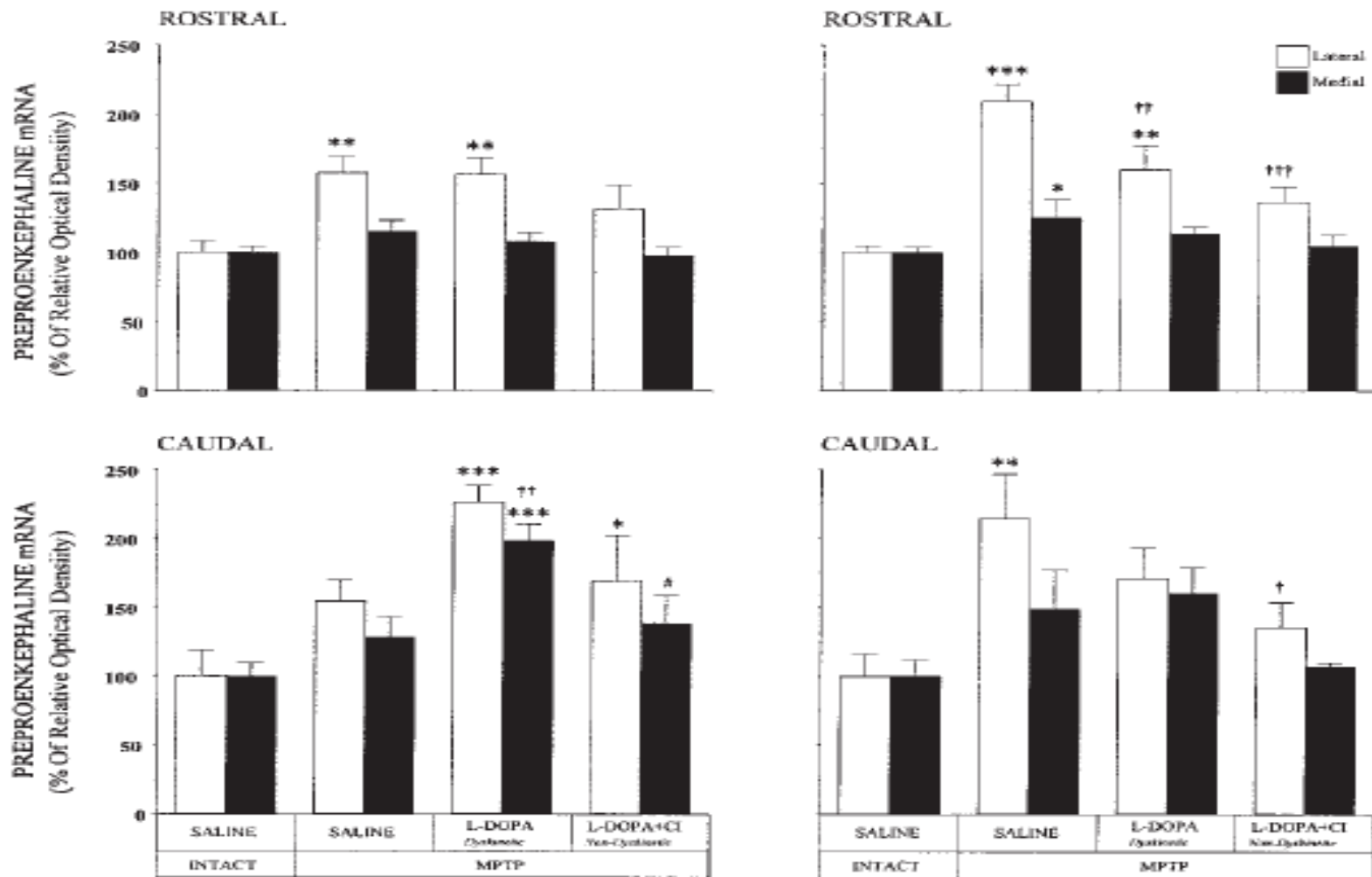


Examples of in situ hybridization showing the effect of MPTP lesion and treatments on striatal preproenkephalin mRNA levels.

Brain slices shown are from a rostral and a caudal part of the caudate and putamen.

CAUDATE NUCLEUS

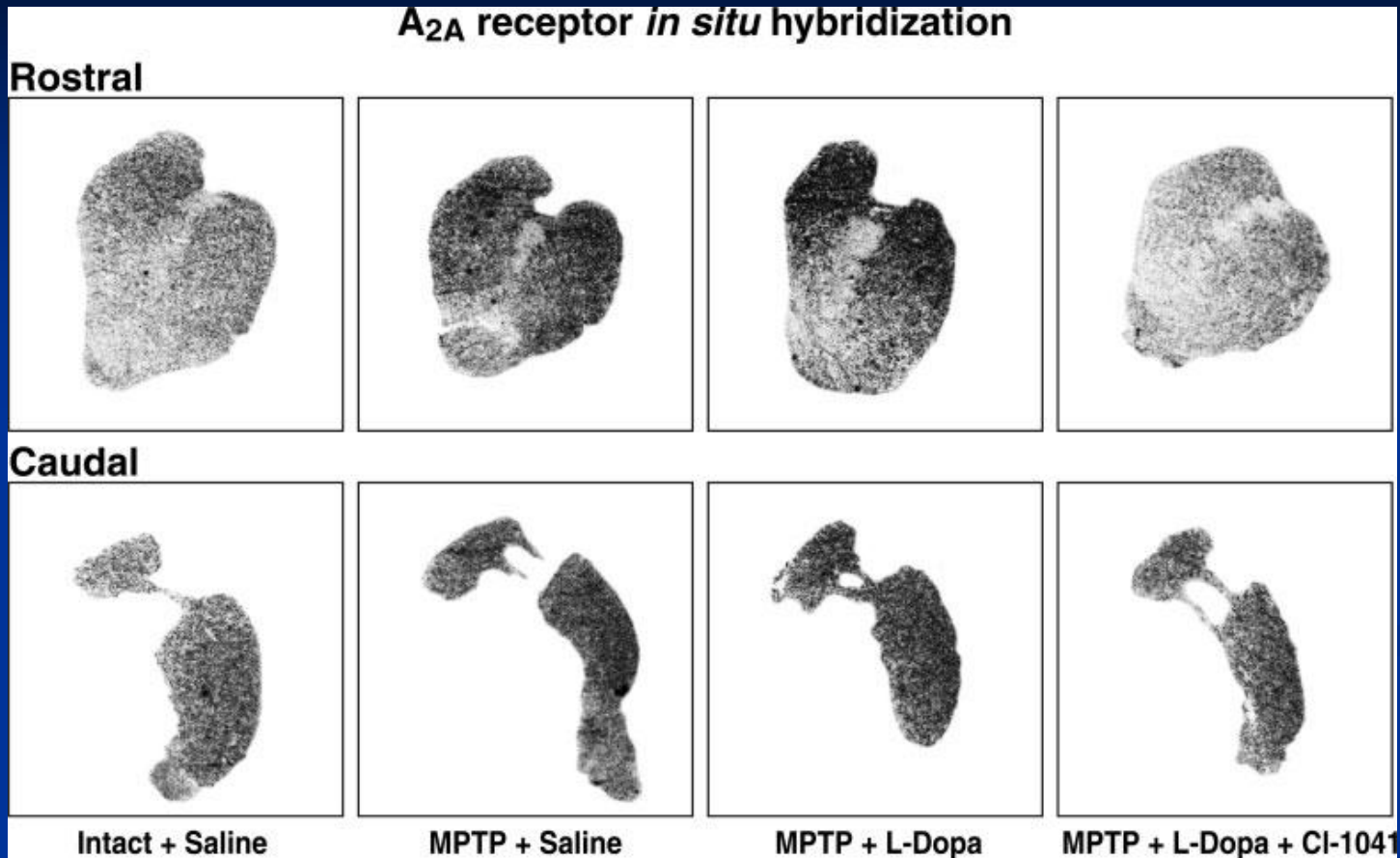
PUTAMEN



Effect of MPTP lesion and treatments on striatal preproenkephalin mRNA levels



# Théorie Adénosinergique



Representative autoradiograms of coronal brain sections showing A<sub>2A</sub>R mRNA labeling in the caudate-putamen of an intact monkey, a saline-treated MPTP monkey, a monkey chronically treated with L-DOPA that developed dyskinesias, and a monkey chronically treated with L-DOPA and CI-1041 that did not develop dyskinesias

# Résultats chez l'humain

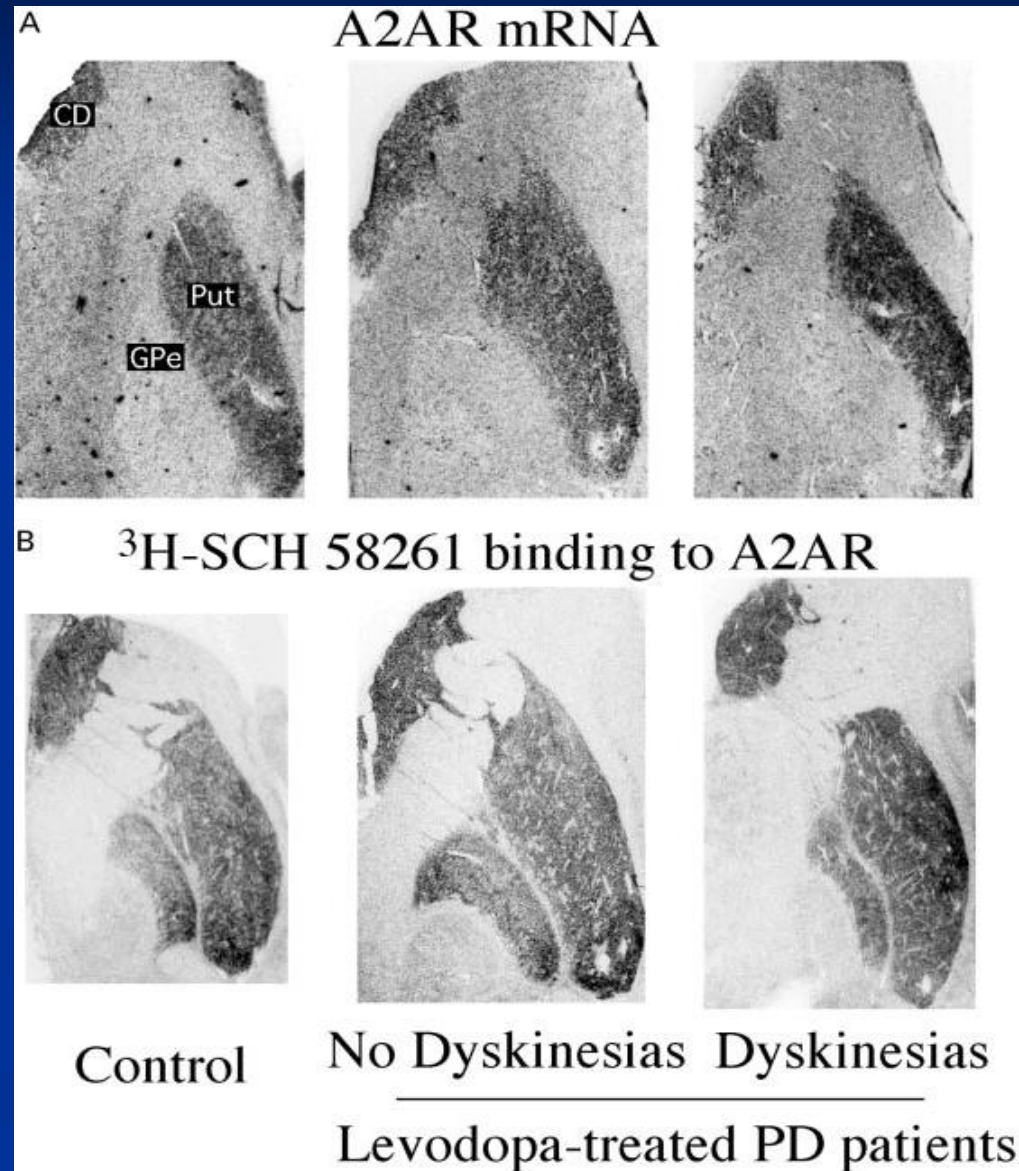
## ■ Chez l'humain :

- ❖ Augmentation de l'ARNm du récepteur A2A et de la densité de ces récepteurs au niveau du striatum chez les patients dyskinétiques

**Brain** vol.127, 2004, pp. 1075 -1084  
M. DRIDI *et al.*

- ❖ Augmentation de l'ARNm de la PPE au niveau du striatum chez les patients dyskinétiques

**J Neuropathol Exp Neurol** vol.61, 2002, pp.186-96.  
F. CALON *et al.*



# Conclusion

- Déséquilibre du système dopaminergique
- Traduction aux autres systèmes de neurotransmission qui interagissent entre eux
- Ce déséquilibre se traduit par des dyskinésies qui se manifestent sur le plan moléculaire par plusieurs marqueurs (augmentation PPE, changement de la densité des plusieurs sous types de récepteurs)
- Action au niveau de l'un de ces systèmes A2A, NR1A/2B (antagonistes sélectifs: viser le sous type de récepteur impliqué dans les régions des NGC concernées):  
➡ stopper le déséquilibre

# Maladie de Parkinson

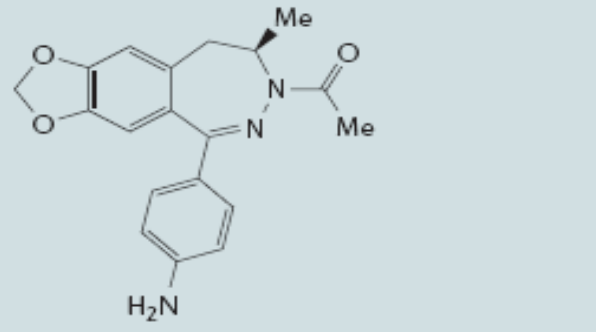
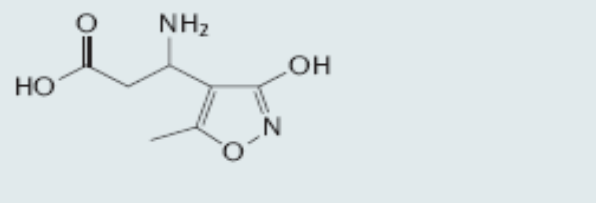
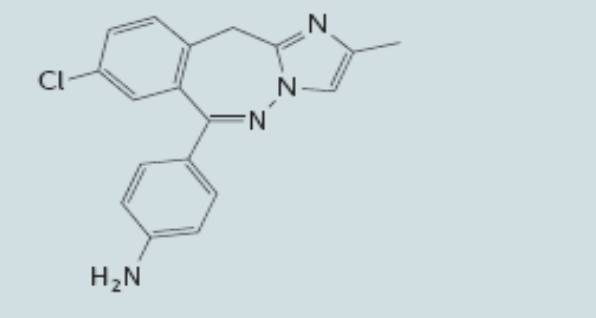
## Perspectives d'avenir en thérapeutique

- Facteurs neurotrophiques: **GDNF, NT 4/5**  
(Problème: passage de la BHE vu le PM: encapsulation, transfert génique avec des vecteurs viraux)
- Transplantation des cellules dopaminergiques fœtales
- Thérapie génique: injection de 3 gènes indispensables pour la synthèse de la DA dans le cerveau grâce à un facteur viral (singes, humain)  
(octobre 2009, Hôpital Henri Mondor): *Science Translational Medicine*
- Neurochirurgie: pallidotomie (GPi), subthalamotomie (STN)
- Stimulation à haute fréquence intracérébrale (DBS)
- Ag ou Atg ultras sélectifs (Glu, A2A, Enk, 5HT, ACH)

# Maladie de Parkinson

## Perspectives d'avenir en thérapeutique

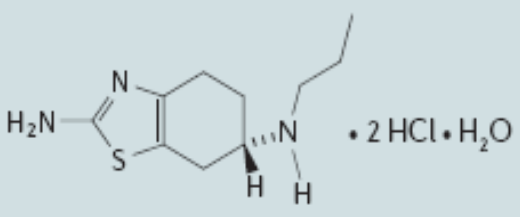
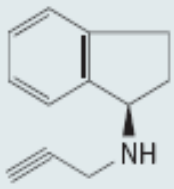
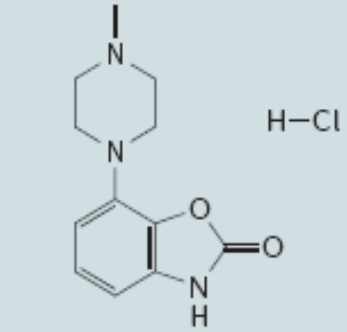
Médicaments interagissant avec les NT Glutamatergique et GABAergique

 <p>The chemical structure of Talampanel features a central benzimidazole ring system. It is substituted with a 1,3-dioxolane ring at the 2-position, a 4-aminophenyl group at the 5-position, and a 2-methylacetamido group at the 7-position.</p>	Talampanel	Phase II
 <p>The chemical structure of E-2007 consists of a 5-methyl-1,2,4-oxadiazole ring. It is substituted with a hydroxyl group at the 3-position, a methyl group at the 5-position, and a 2-amino-3-hydroxypropyl group at the 4-position.</p>	E-2007	Phase III
 <p>The chemical structure of GYKI-47261 features a central benzimidazole ring system. It is substituted with a 4-chlorophenyl group at the 2-position, a 4-aminophenyl group at the 5-position, and a 2-methylimidazol-5-ylmethyl group at the 7-position.</p>	GYKI-47261	Discovery

# Maladie de Parkinson

## Perspectives d'avenir en thérapeutique

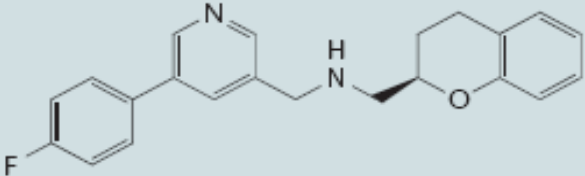
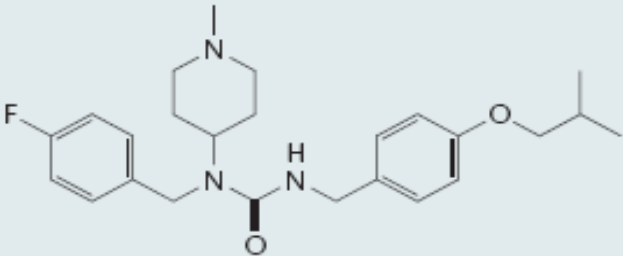
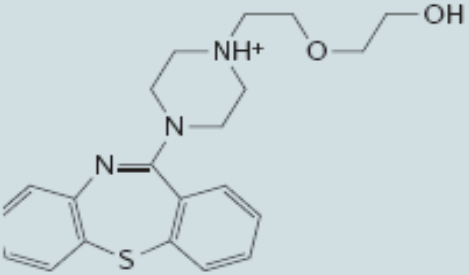
Médicaments interagissant avec la NT Dopaminergique

 <p>Chemical structure of Pramipexole, a dopamine agonist. It features a piperidine ring with a propyl group and a hydrogen atom on the nitrogen, and a thiazole ring with an amino group at the 2-position. The structure is shown as a hydrochloride hydrate: <math>\cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}</math>.</p>	Pramipexole	Launched
 <p>Chemical structure of Rasagiline, a monoamine oxidase-B inhibitor. It consists of a bicyclic indoline core with a propylamino group attached to the 2-position.</p>	Rasagiline	Launched
 <p>Chemical structure of SLV-308, a dopamine reuptake inhibitor. It features a piperazine ring with an iodine atom on the nitrogen, and a benzimidazole ring system with a carbonyl group at the 2-position. The structure is shown as a hydrochloride salt: <math>\text{H-Cl}</math>.</p>	SLV-308	Phase III

# Maladie de Parkinson

## Perspectives d'avenir en thérapeutique

Médicaments interagissant avec la NT Sérotoninergique

 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=CC(=C(N2)CNC3CC4C=CC=CC4O3)C5=CC=C(C=C5)F</chem>	Sarizotan	
 <chem>CC(C)COc1ccc(cc1)NC(=O)N2CCN(C2)Cc3ccc(F)cc3</chem>	ACP-103	Phase II
 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)S(=C2)N3CCN(CC3)C4OCCO</chem>	Quetiapine	Launched for psychoses

# Nouvelles molécules pour le traitement des dyskinesies

- WO-0101409: antagoniste des récepteurs A2A (Vernalis Ltd. Actuellement Ipsen)
- EP-0900568: antagoniste des récepteurs AMPA (Pfizer Inc.)
- WO-0130346: antagoniste opioïde (Université de Manchester, UK)
- WO-9313766: antagoniste des récepteurs 5HT1A (Merrel Dow)

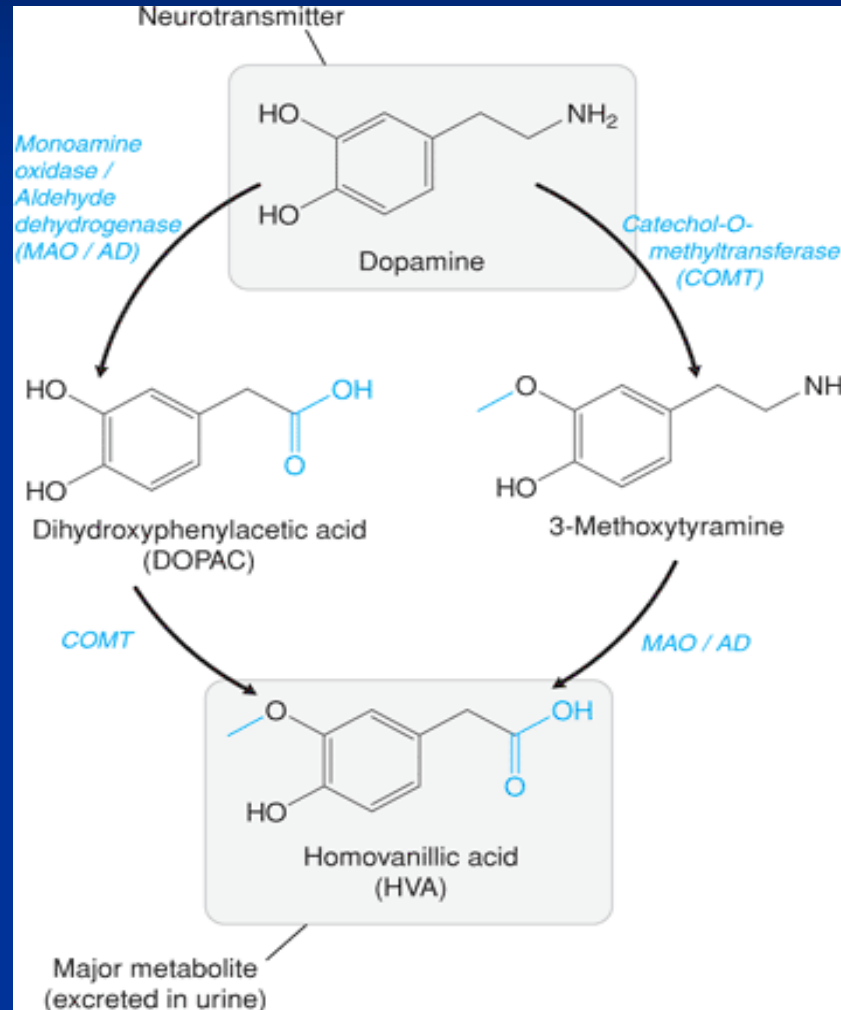


« Absence of evidence  
is not  
evidence of absence »

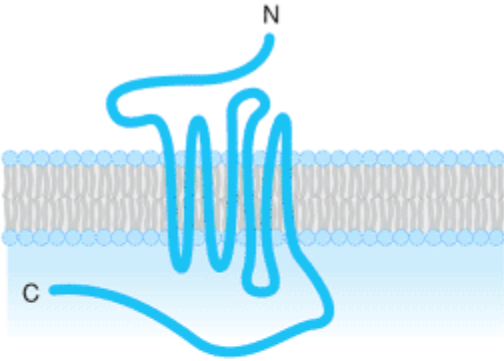
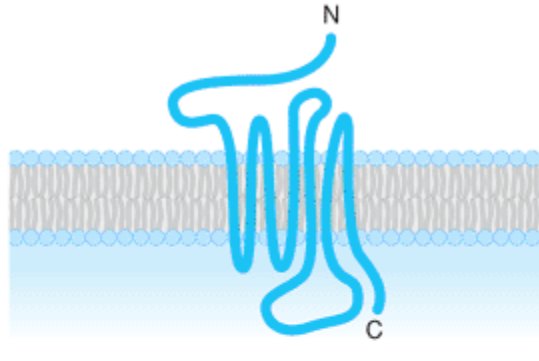
Carl Sagan



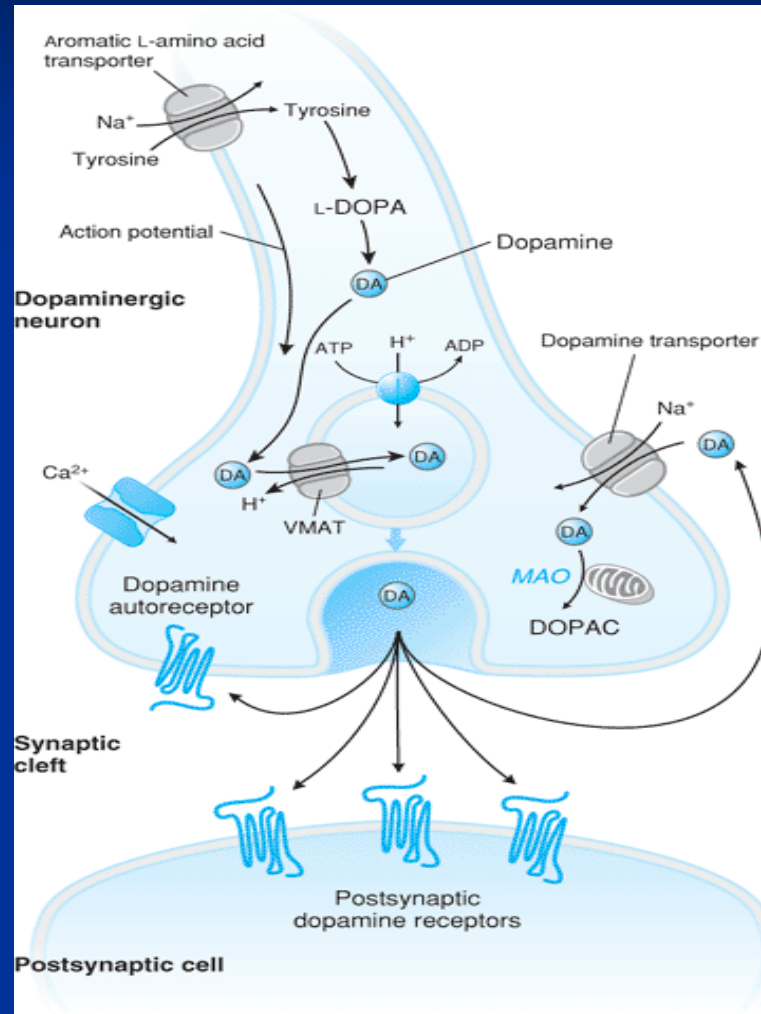
# Catecholamine metabolism



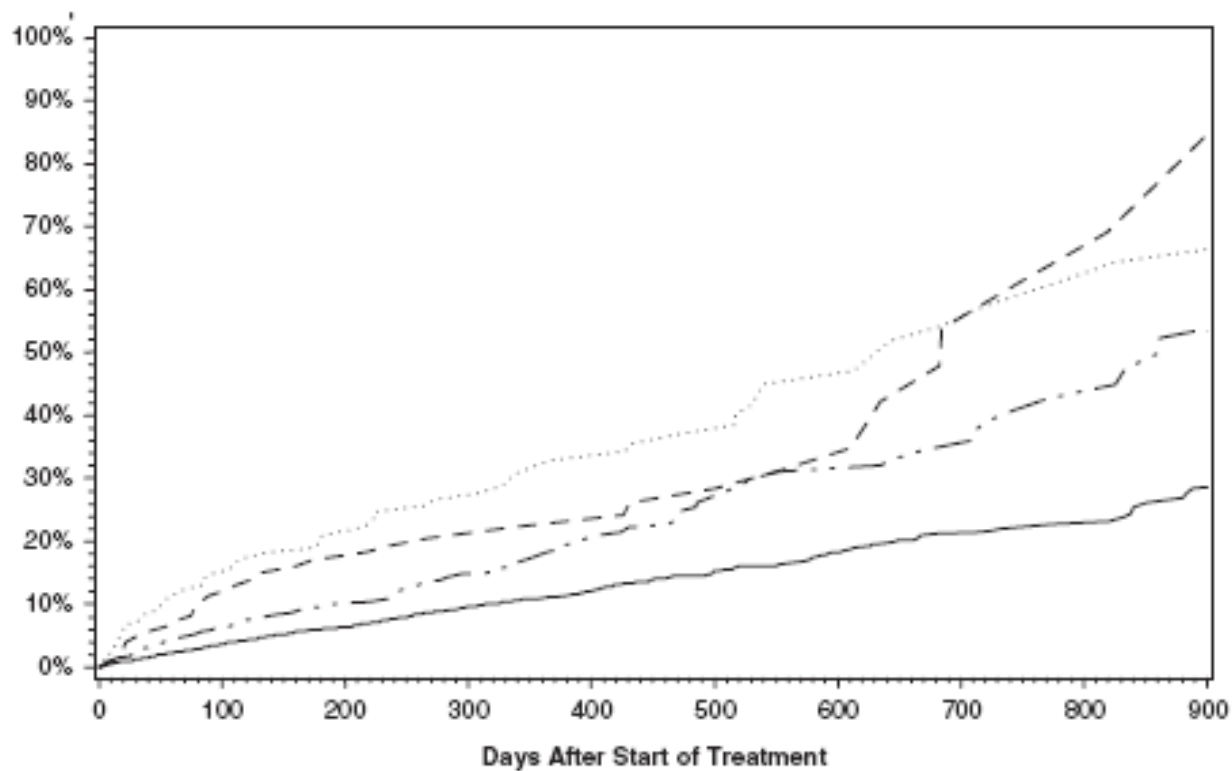
# Dopamine receptor families

	D1 Receptor Family		D2 Receptor Family		
Schematic structure					
Second messenger systems	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ cAMP (via G<sub>s</sub>)</li> <li>↑ PIP<sub>2</sub> hydrolysis                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Ca<sup>2+</sup> mobilization (via IP<sub>3</sub>)</li> <li>PKC activation (via DAG)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ cAMP (via G<sub>i</sub>)</li> <li>↑ K<sup>+</sup> currents</li> <li>↓ Voltage-gated Ca<sup>2+</sup> currents</li> </ul>		
Distribution in CNS	<b>D1</b>		<b>D5</b>		<b>D2</b>
	Striatum Neocortex		Hippocampus Hypothalamus		Striatum Substantia nigra Pituitary gland
			<b>D3</b>	<b>D4</b>	
			Olfactory tubercle Nucleus accumbens Hypothalamus	Frontal cortex Medulla Midbrain	

# Dopaminergic neurotransmission



# Cumulative proportion of patients receiving adjunct to initial monotherapy for Parkinson's disease



Monotherapy Medication: — — — Dopamine Agonist    ..... Selegiline    - - - Amantadine    ————— Levodopa

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### *Effets indésirables des agonistes dopaminergiques*

- Moins de complications motrices que la L-dopa
  - Nausées, étourdissements, hallucinations, confusion, hypotension orthostatique, **somnolence**
- Il faut** : ♣ Administrer des doses très faibles
- ♣ Retirer l'agoniste en doses décroissantes pour éviter le risque de syndrome malin (antipsychotiques)
- **Dérivés de l'ergot**: Bromocriptine, Pergolide : oedèmes des membres inférieurs, érythromélgie, fibrose pulmonaire
  - **Non dérivés de l'ergot** : Ropinirole, Pramipexole : profil d'innocuité meilleur quand aux effets indésirables rares, mais provoquent des **attaques de sommeil irrésistibles**: accidents de la voie publique (USA): **conseil aux patients**

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### *Interactions médicamenteuses des agonistes dopaminergiques*

- **Hypotenseurs, antagonistes dopaminergiques**
- **Ciprofloxacine:** réduit la clairance du ropinirole, les oestrogènes l'augmentent
- **Cimétidine:** augmente la biodisponibilité du pramipexole en ralentissant son élimination par voie rénale



# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### *Effets indésirables et interactions médicamenteuses des ICOMT*

**Tolcapone:** hépatotoxicité

**Entacapone:** dyskinésies, nausées, hallucinations, confusion, insomnie (majoration de l'action dopaminomimétique de la L-dopa), diarrhée, décoloration des urines.

♣ Effet chélateur qui réduit l'absorption du fer  il faut espacer les prises de fer et d'entacapone de deux heures.

♣ Interaction avec le métabolisme des catécholamines (isoprenaline, épinephrine, dopamine, dobutamine,  $\alpha$ -méthyl dopa): **attention aux associations**

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

### *Interactions médicamenteuses de la L-dopa*

- *Antipsychotiques: neuroleptiques*
- *IMAO+L-dopa: crise hypertensive*
- *Aliments riches en protéines:*

Compétition avec la L-dopa au niveau du tractus gastro-intestinal et au niveau du SNC:

- ➔ Limitation de son absorption
- ➔ Diète stable pour uniformiser la réponse

# Maladie de Parkinson

## Approche thérapeutique

- Maladie progressive, aucun moyen pour renverser son évolution
- Diagnostic grave : très difficile à accepter
- Organismes, associations à but non lucratif
- Prise en charge = Approche multidisciplinaire :
  - ♣ *Enseignement du patient et de ses proches*
  - ♣ *Support social adéquat*
  - ♣ *Exercices physiques*
  - ♣ *Bonnes habitudes alimentaires*

# Maladie de Parkinson

## Traitements symptomatiques

- *Arsenal thérapeutique* : alléger le fardeau des symptômes le plus longtemps possible tout en minimisant les effets indésirables

### *Objectifs :*

- ♣ Remplacer l'activité dopaminergique manquante (L-dopa, agonistes dopaminergiques)
- ♣ Rétablir un déséquilibre transmis à un autre NT (Anticholinergiques, antagonistes glutamatergiques)

- *Introduction du traitement :*

Si les symptômes moteurs affectent les activités de la vie quotidienne : travail, déplacement, tâches usuelles...