

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

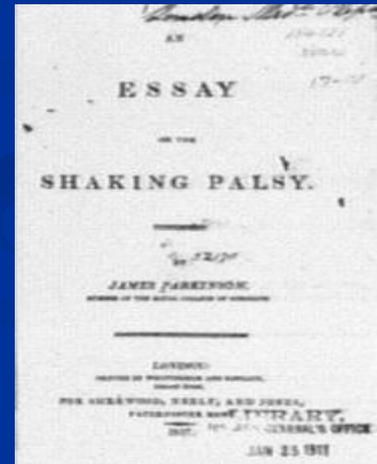
Hôpital Militaire Principal d'Instructions de Tunis

Gammarth, 12 Novembre 2009

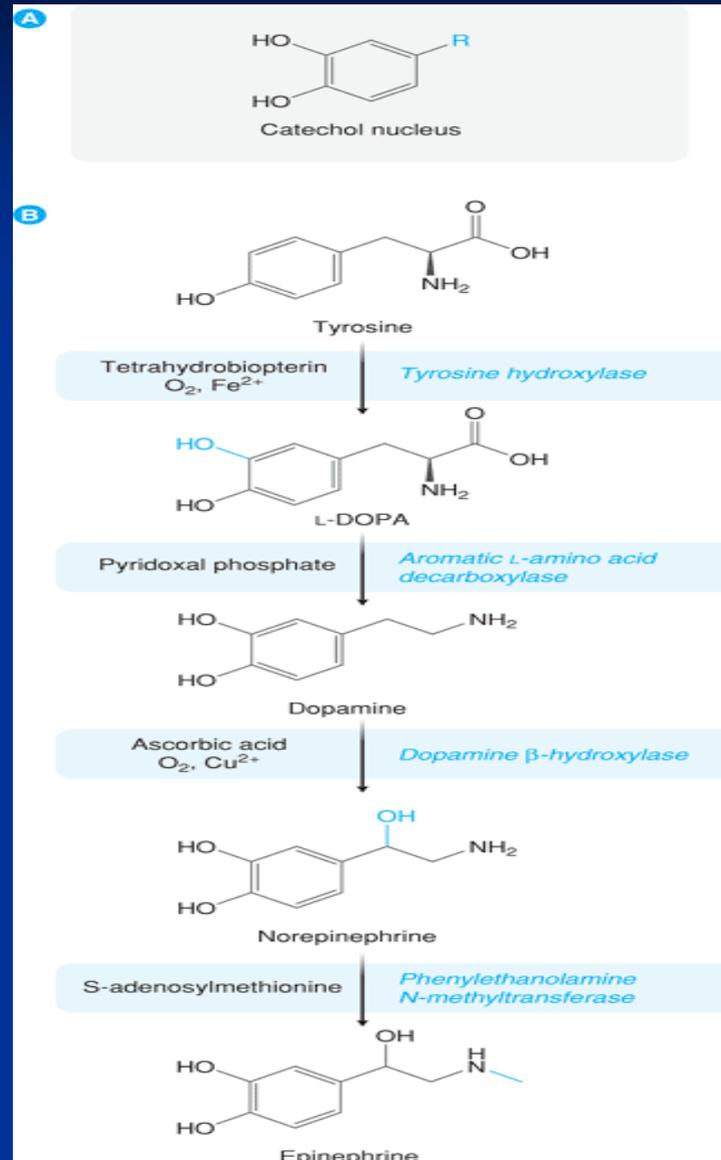
Maladie de Parkinson Historique (I)



- *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

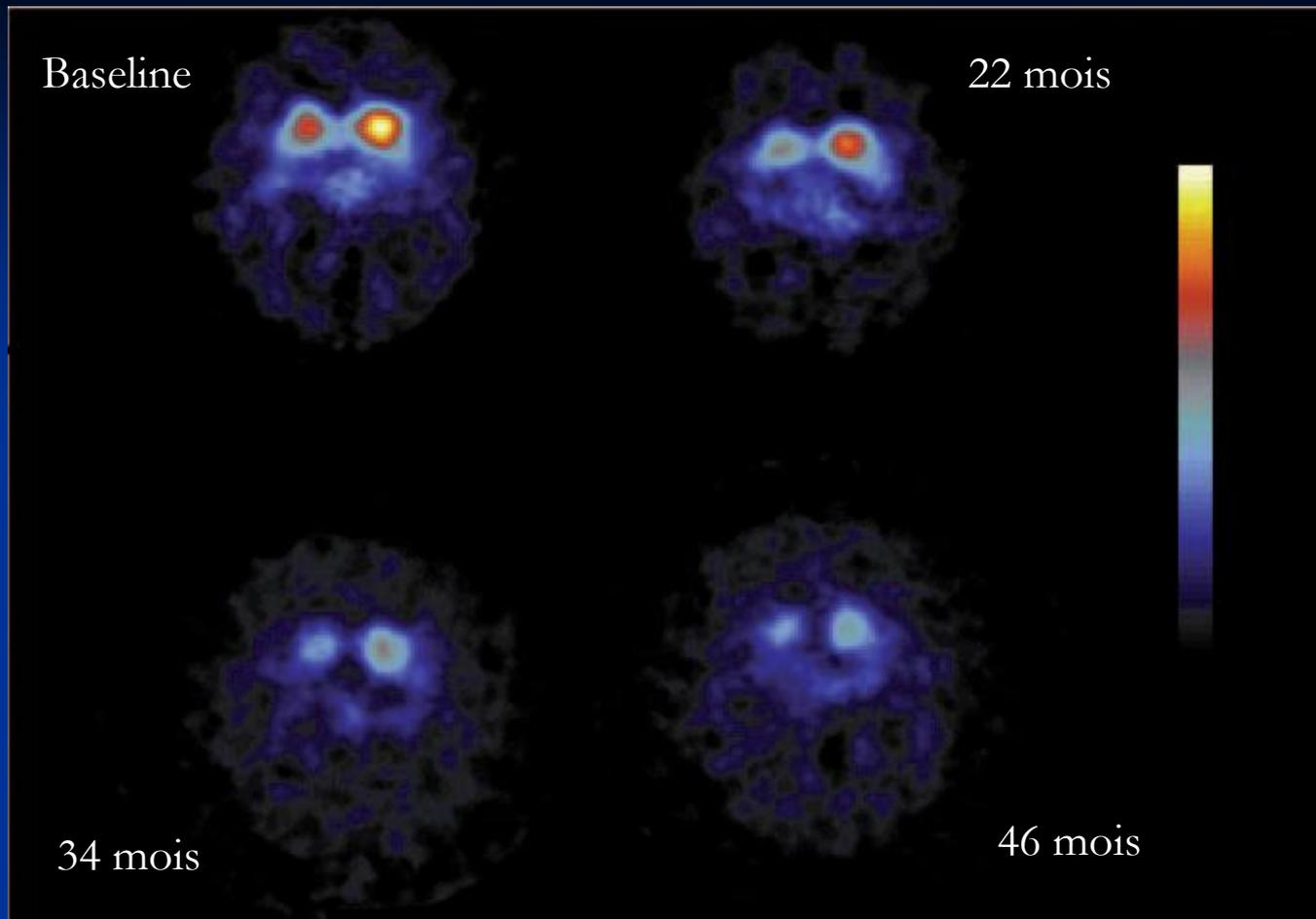
Étiologie

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

Maladie de Parkinson

Neuro et physiopathologie

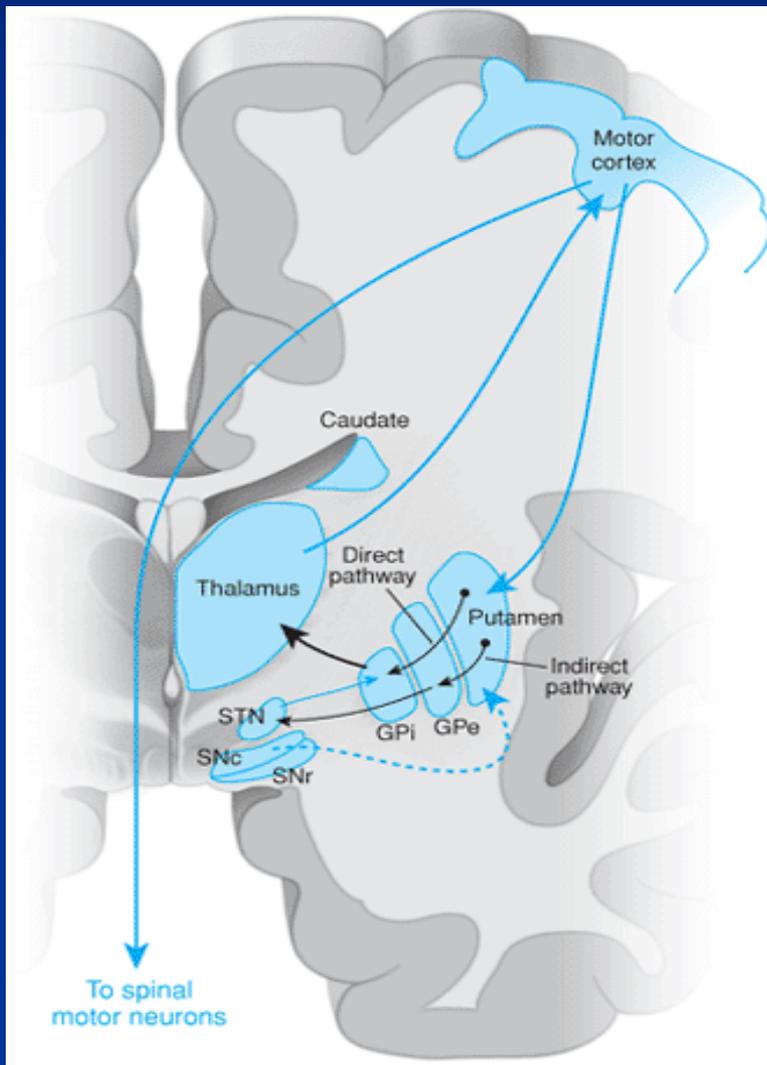
- Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc (voie nigrostriatale)
- Déplétion en Dopamine (80 à 95%)
- Diminution du tonus dopaminergique
- Augmentation du tonus cholinergique
- Autres neurones monoaminergiques :
Noradrénergiques, Sérotoninergiques
- Corps de Lewy (α -synucléïne)



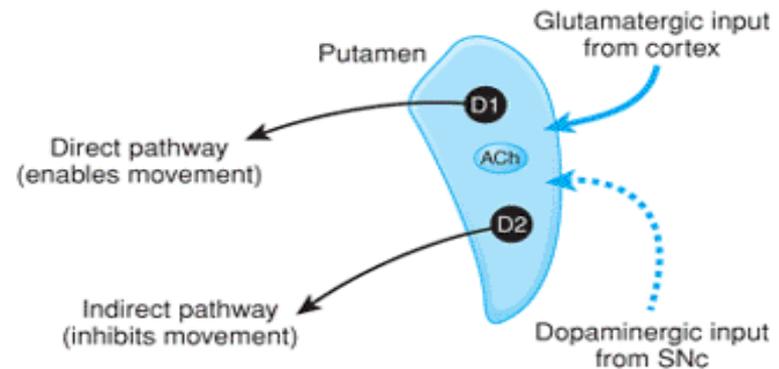
A single-photon emission computerized tomographic (SPECT) scan of dopamine transporter density in a Parkinson's disease patient shortly after diagnosis and serially for 46 months. There is asymmetric loss particularly in the posterior putamen, which progresses bilaterally over time.

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

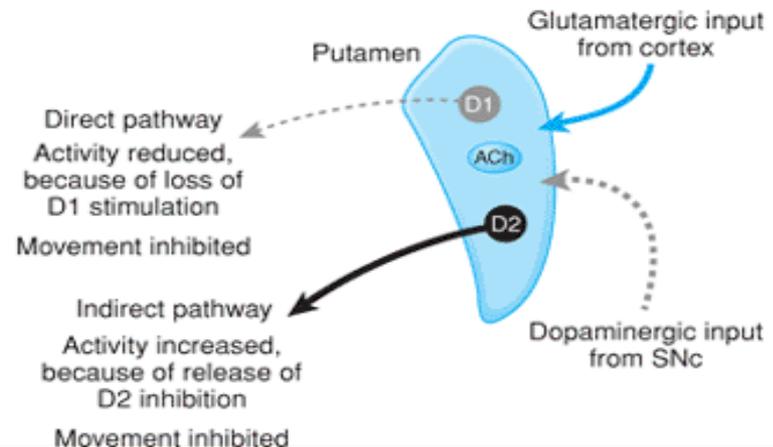
Effect of Parkinson's disease on dopaminergic pathways that regulate movement

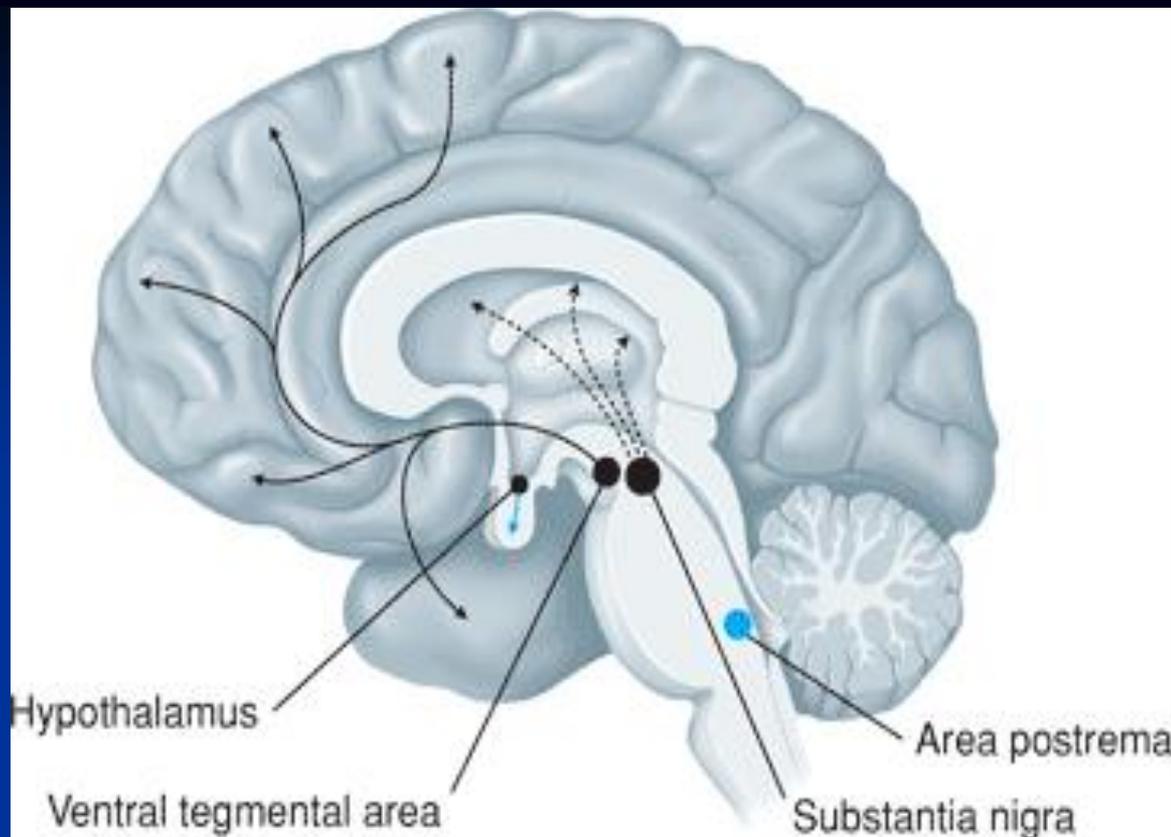


Normal
Balanced activity of direct and indirect pathways



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, α -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

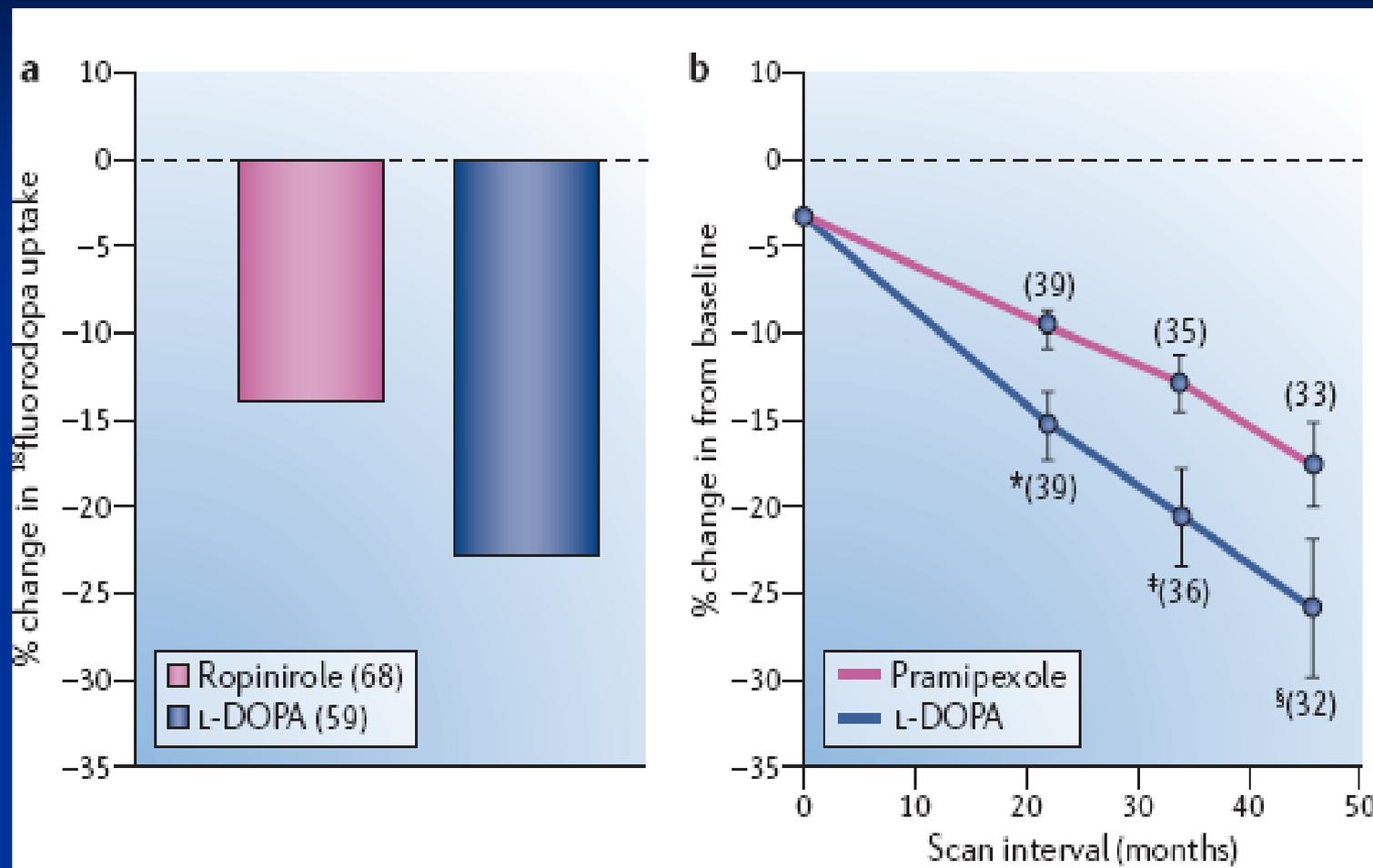
Les agonistes dopaminergiques

- ♣ 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

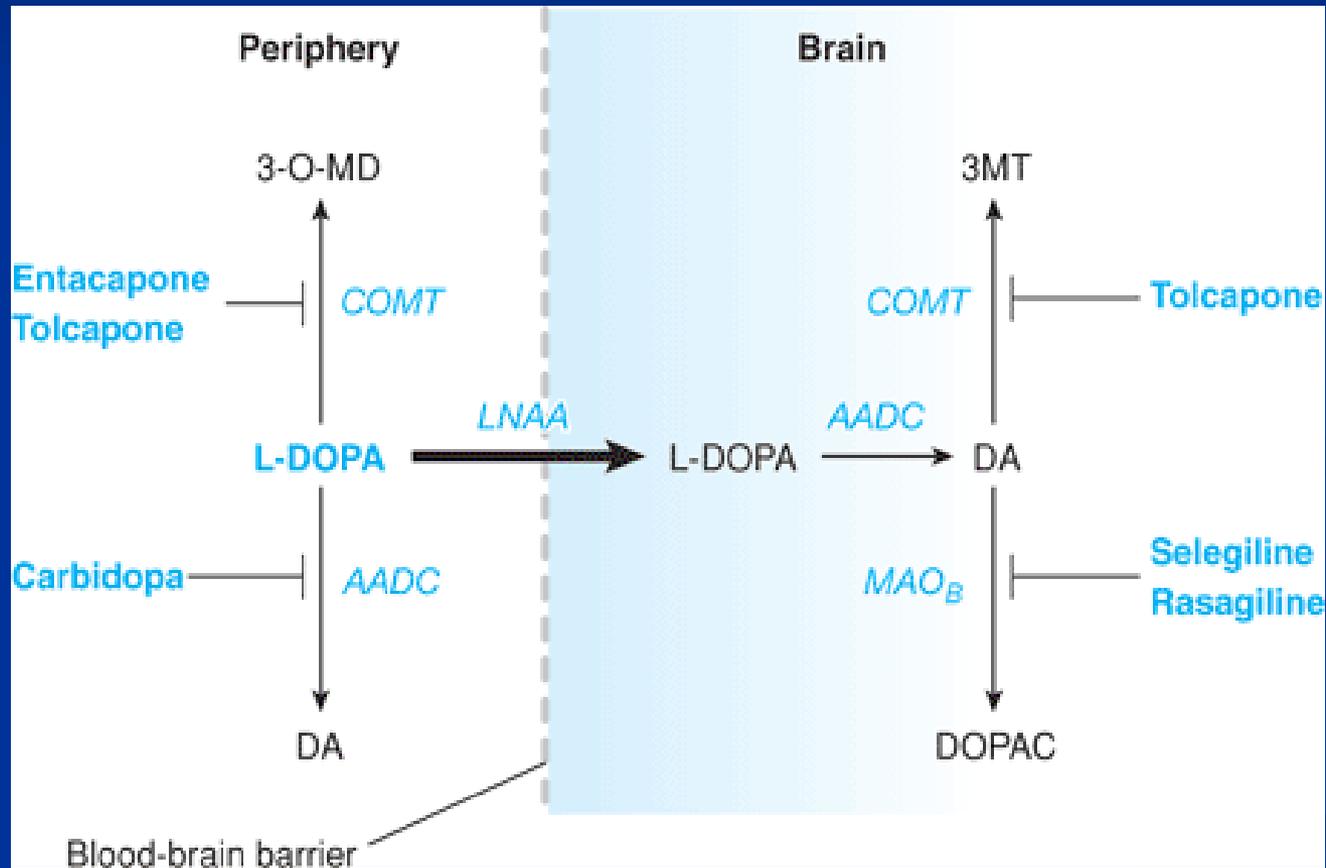
Traitements symptomatiques

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^{er} 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[®] = lévodopa + carbidopa + entacapone

Effects of carbidopa, COMT inhibitors, and MAO_B 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)

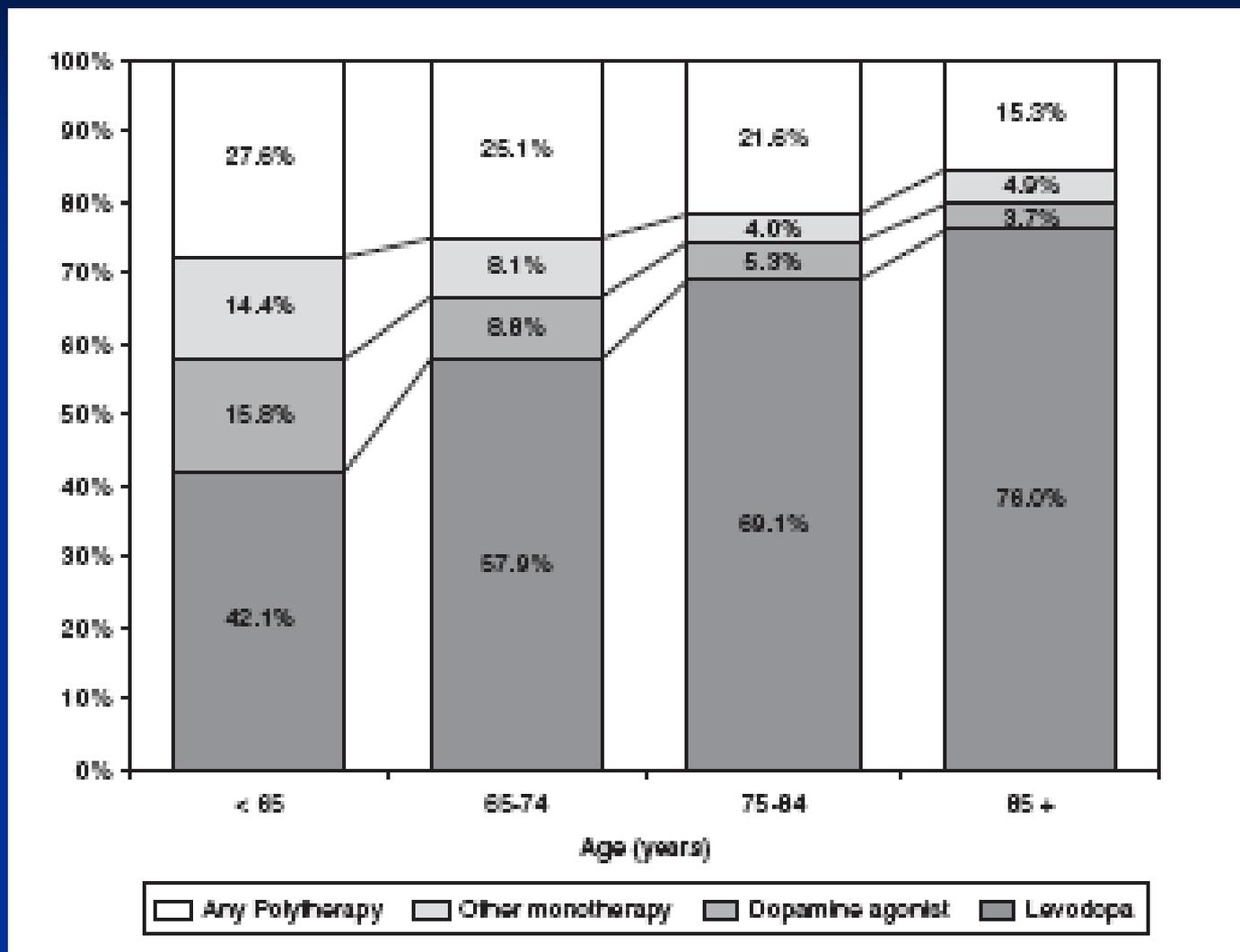
Maladie de Parkinson

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)

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)

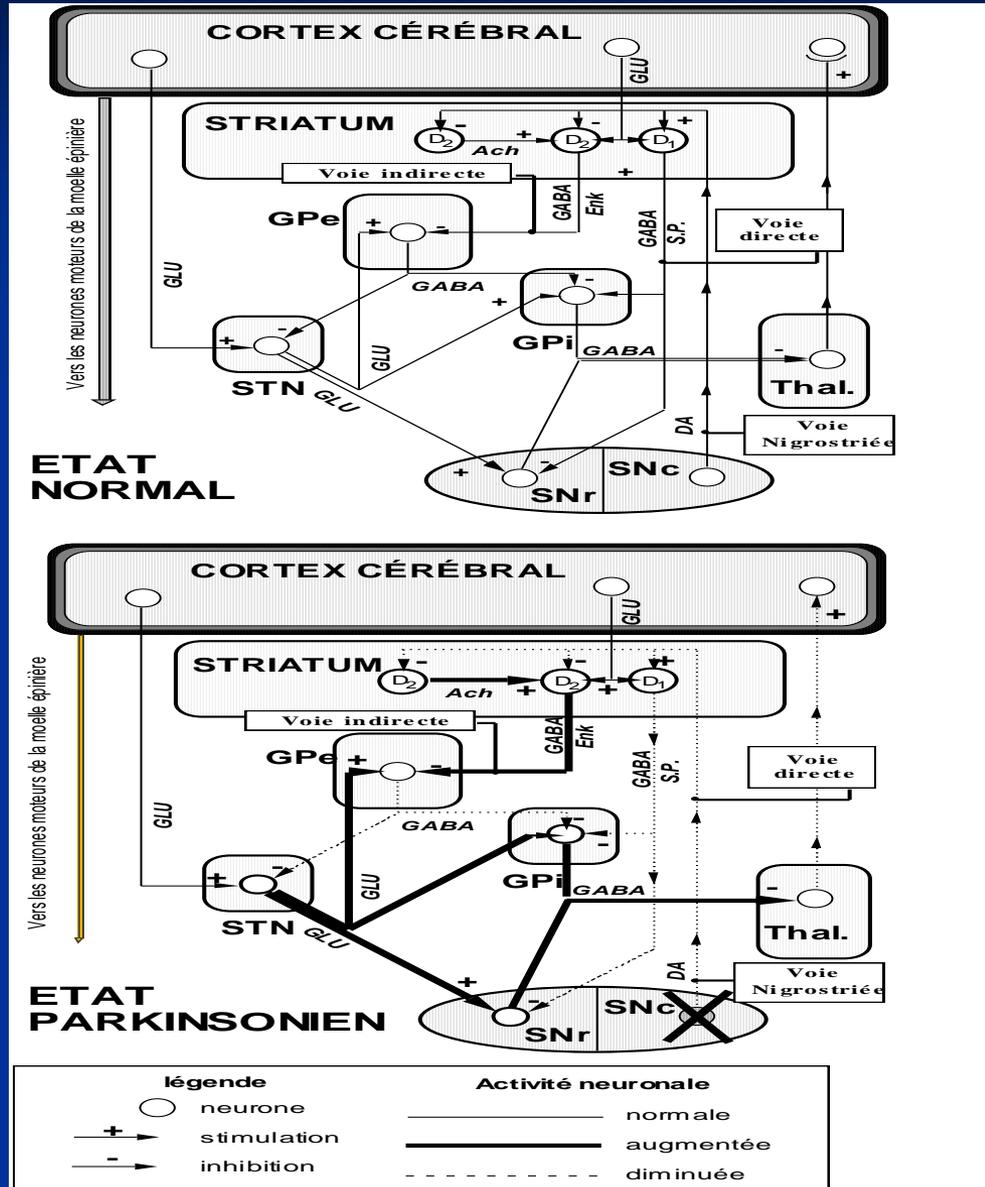
♣ Hypothèses pré synaptique:

- 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 :

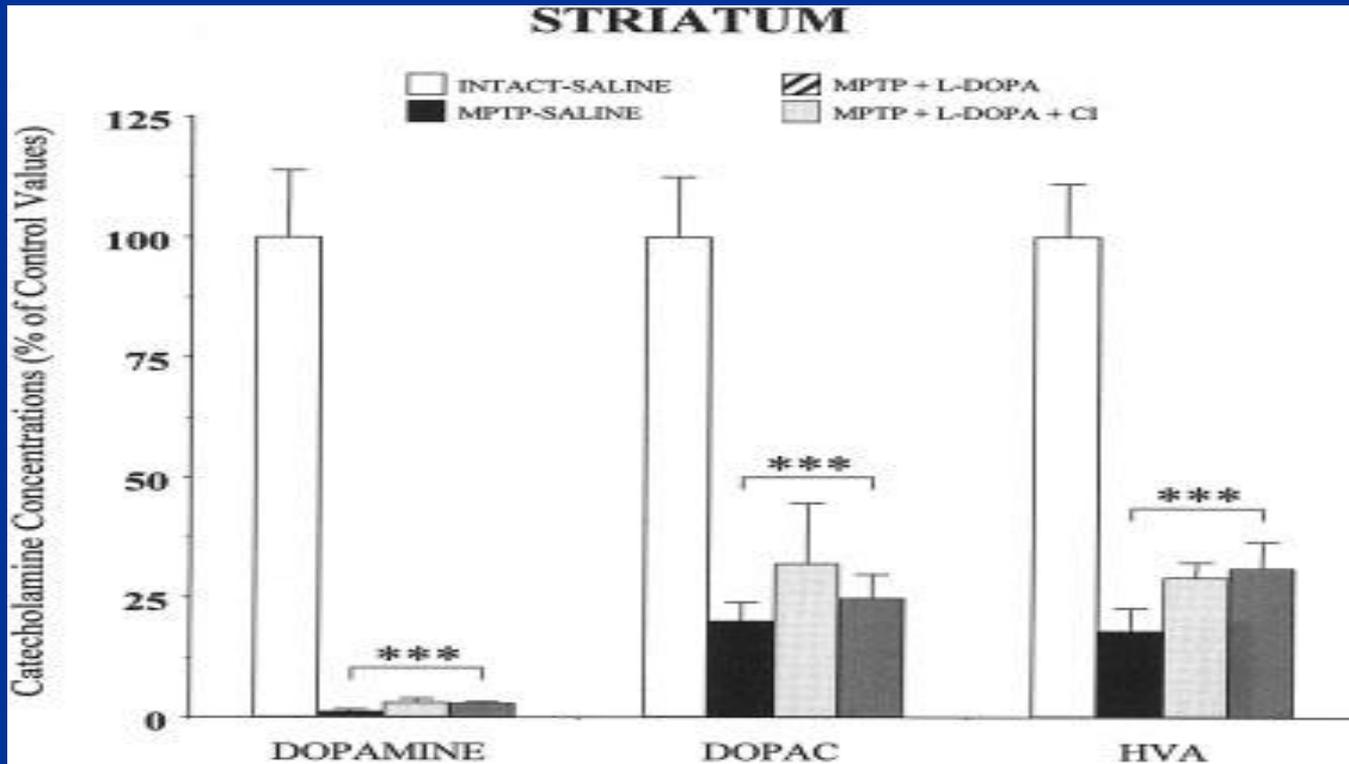
Radio ligands marqués H^3 , I^{125}

- 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

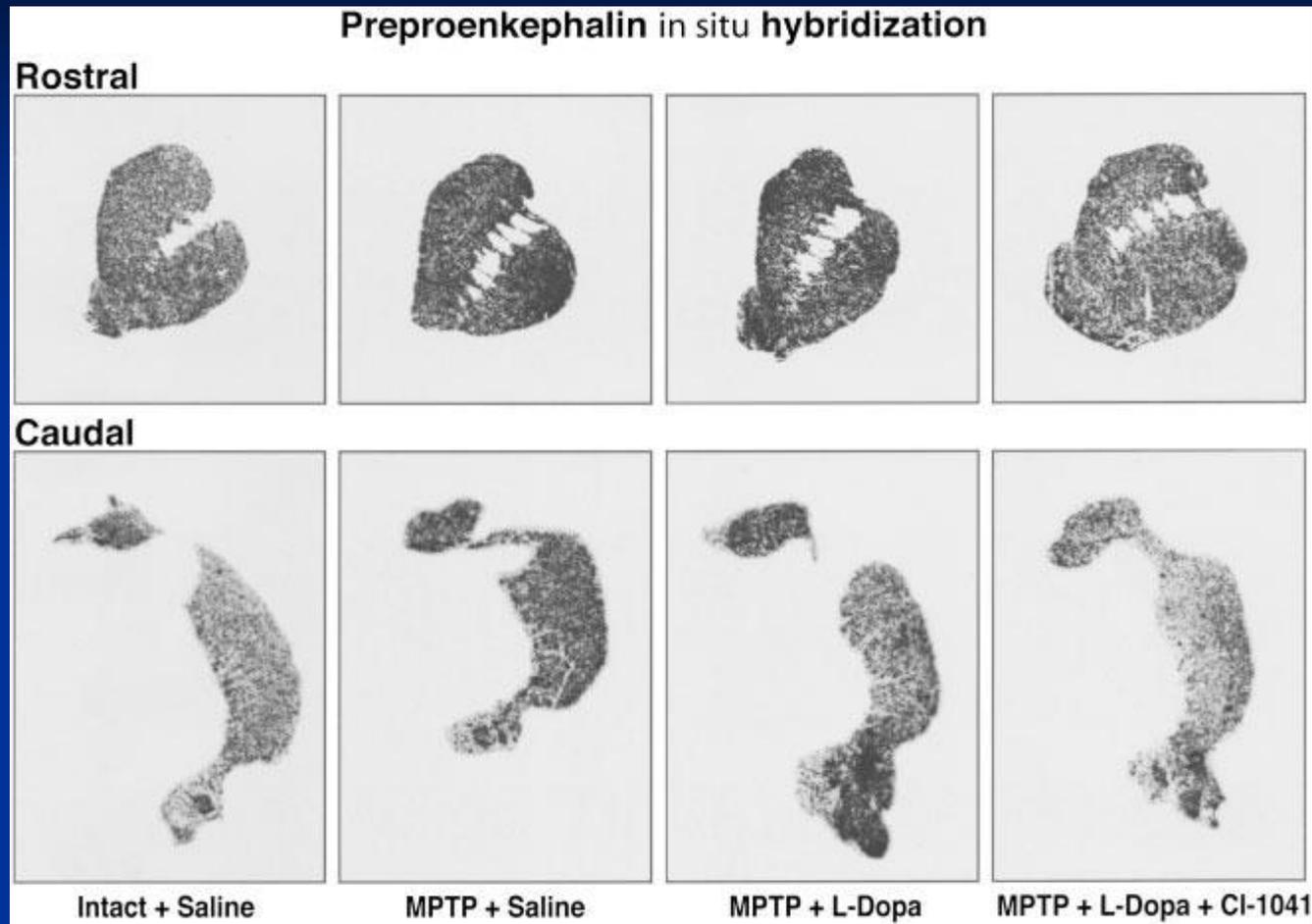
Chez le singe :

♣ 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

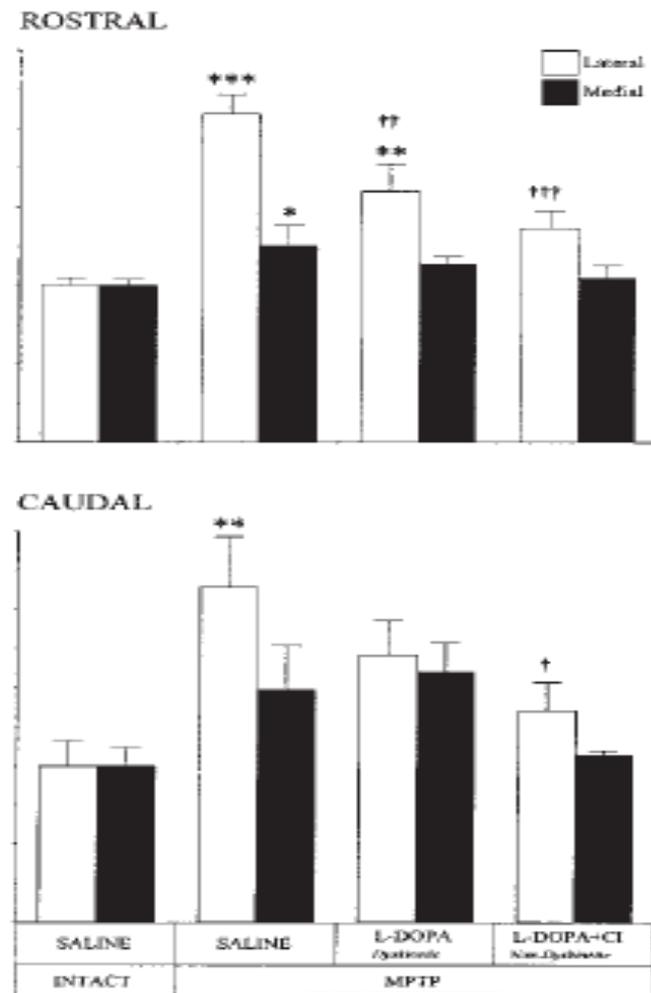
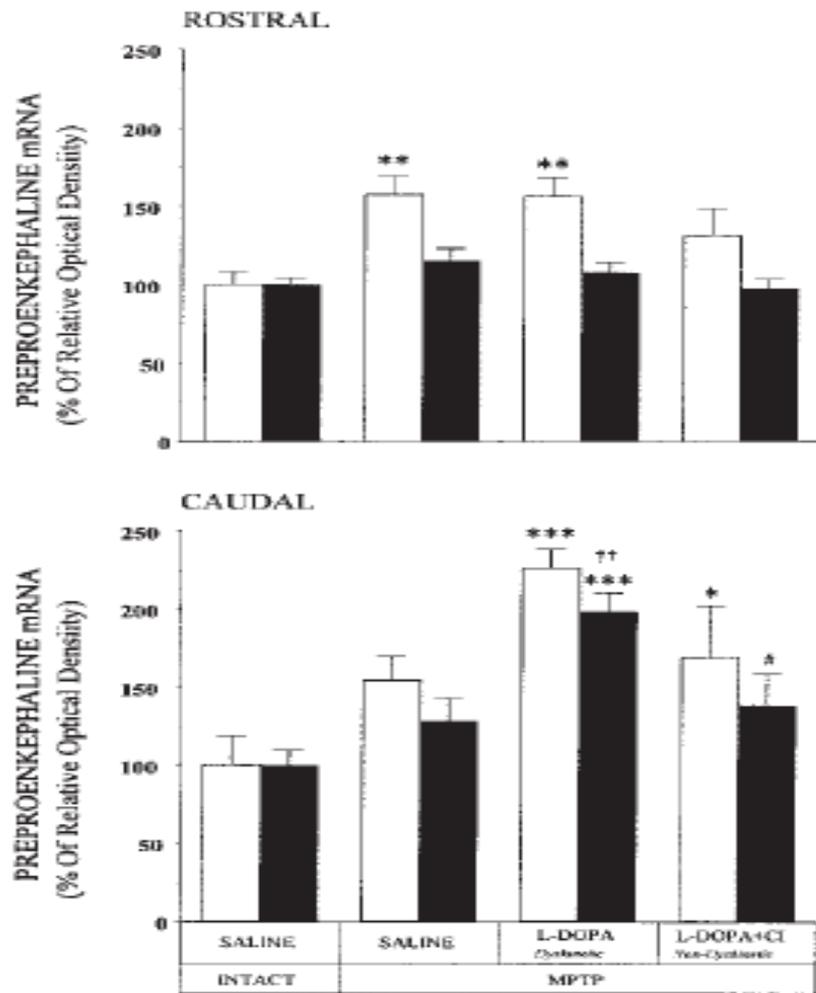


Examples of in situ hybridization showing the effect of MPTP lesion and treatments on striatal preproenkephalin mRNA levels.

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

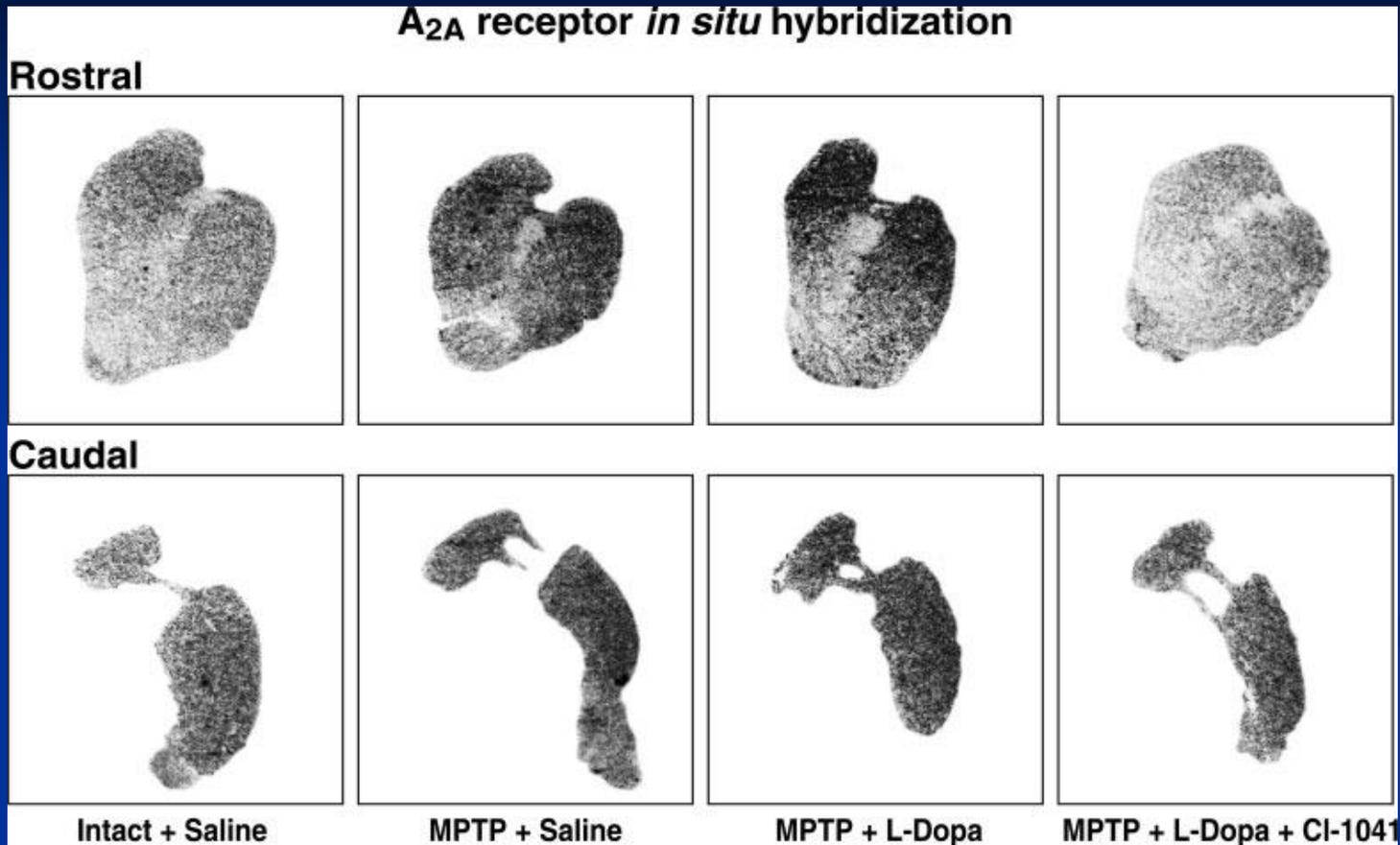
CAUDATE NUCLEUS

PUTAMEN



Effect of MPTP lesion and treatments on striatal preproenkephalin mRNA levels

Théorie Adénosinergique



Representative autoradiograms of coronal brain sections showing A_{2A}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

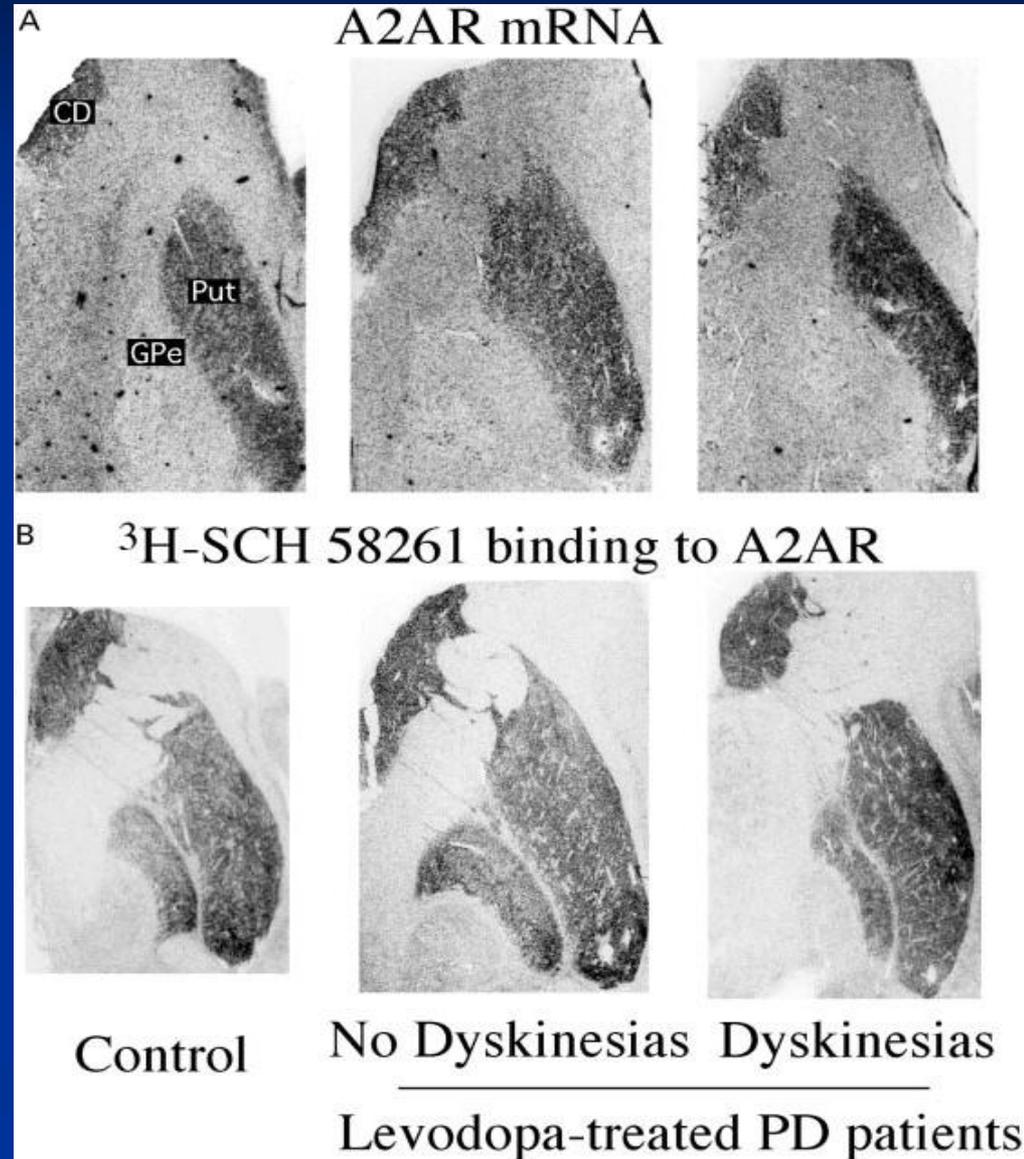
■ Chez l'humain :

- ❖ 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

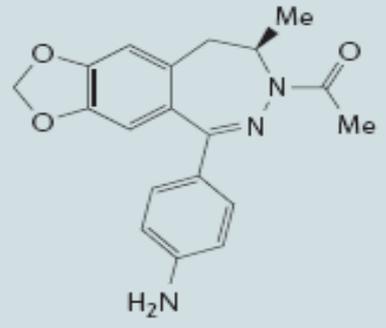
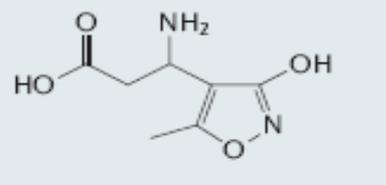
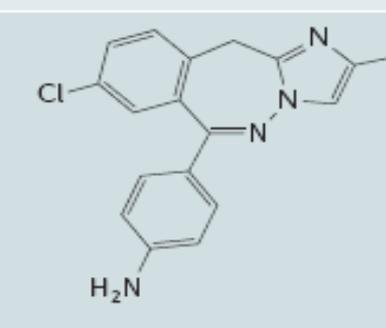
Perspectives d'avenir en thérapeutique

- 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

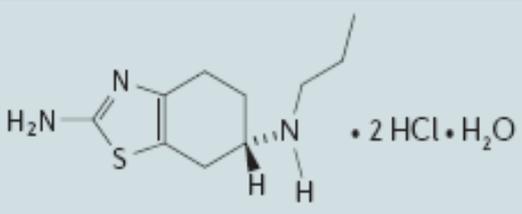
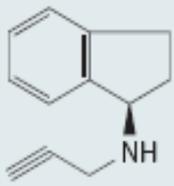
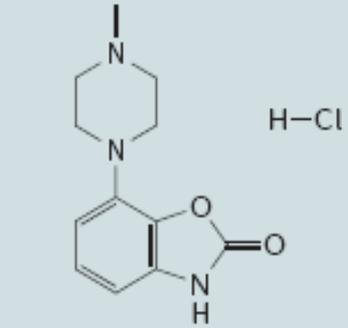
Médicaments interagissant avec les NT Glutamatergique et GABAergique

 <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 methyl group on the nitrogen at the 4-position, and a 4-aminophenyl group at the 5-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 chlorine atom at the 2-position, a methyl group on the nitrogen at the 4-position, and a 4-aminophenyl group at the 5-position.</p>	GYKI-47261	Discovery

Maladie de Parkinson

Perspectives d'avenir en thérapeutique

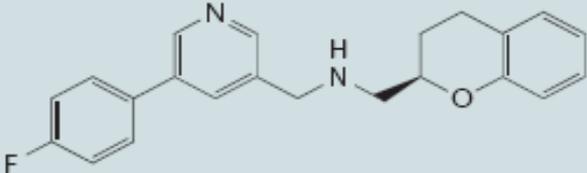
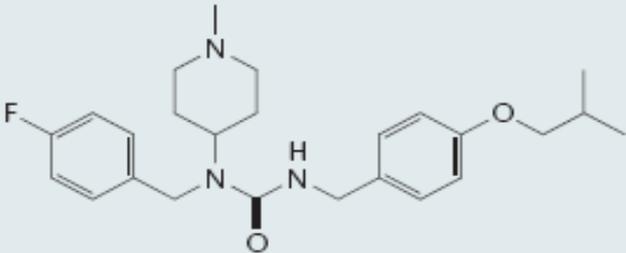
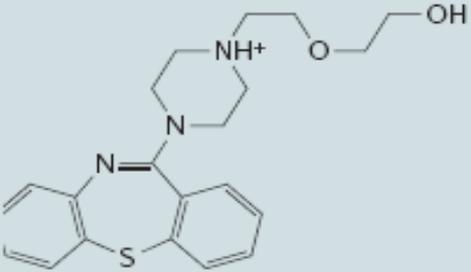
Médicaments interagissant avec la NT Dopaminergique

 <p>Chemical structure of Pramipexole, a dopamine agonist. It features a thiazole ring fused to a piperidine ring, with a propylamino group attached to the piperidine ring. The structure is shown as a hydrochloride salt with two water molecules of hydration: $\cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$.</p>	Pramipexole	Launched
 <p>Chemical structure of Rasagiline, a monoamine oxidase-B inhibitor. It consists of an indoline ring system with an allyl group attached to the nitrogen atom.</p>	Rasagiline	Launched
 <p>Chemical structure of SLV-308, a dopamine reuptake inhibitor. It features a piperazine ring system with a benzimidazole ring system attached to one of the nitrogen atoms. The structure is shown as a hydrochloride salt: H-Cl.</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)CNC3CCc4ccccc4O3)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=C(C=C1)S2C(=N1C=CC=C1)N(C2)C3CCN(C3)COC4OCCO4</chem>	Quetiapine	Launched for psychoses

Nouvelles molécules pour le traitement des dyskinesies

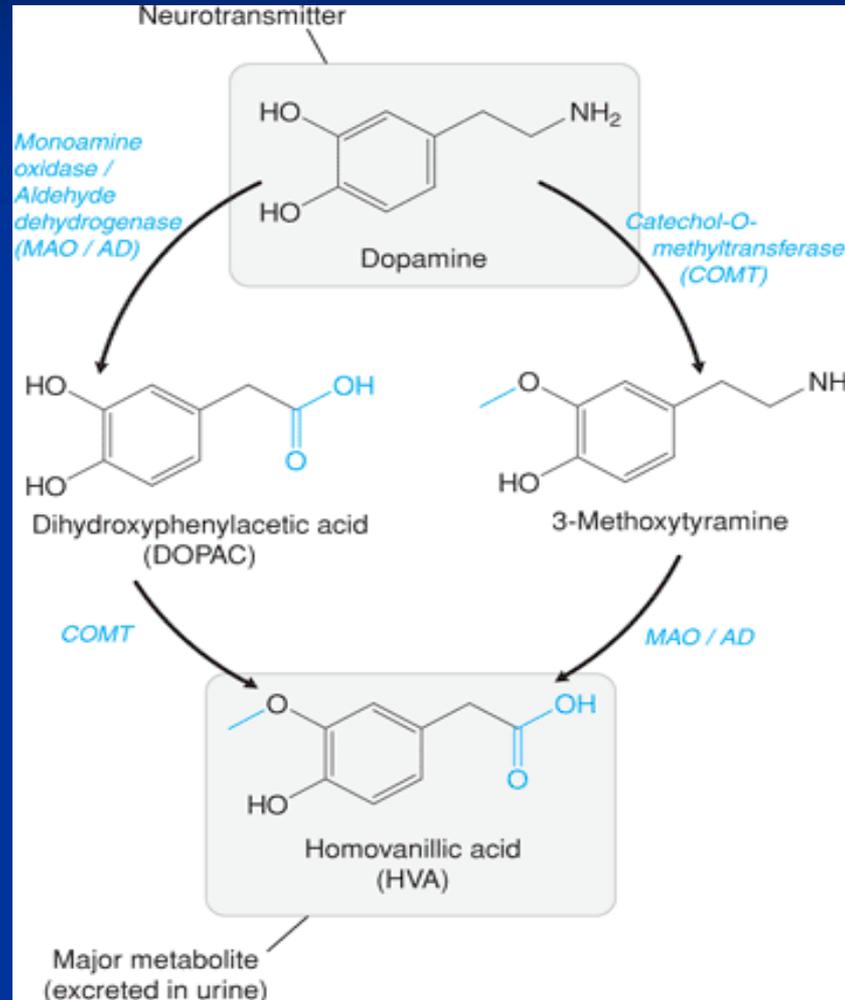
- WO-0101409: antagoniste des récepteurs A2A (Vernalis Ltd. Actuellement Ipsen)
- EP-0900568: antagoniste des récepteurs AMPA (Pfizer Inc.)
- WO-0130346: antagoniste opioïde (Université de Manchester, UK)
- WO-9313766: antagoniste des récepteurs 5HT1A (Merrel Dow)

« Absence of evidence
is not
evidence of absence »

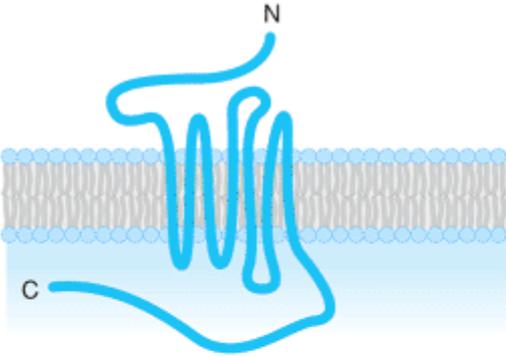
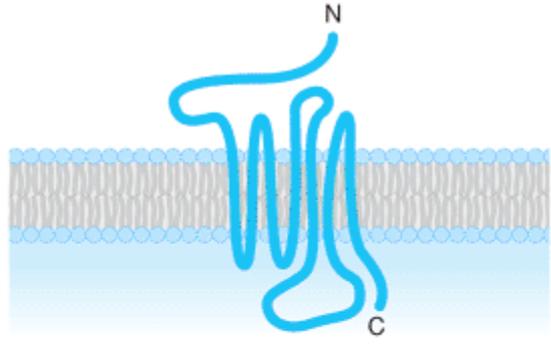
Carl Sagan



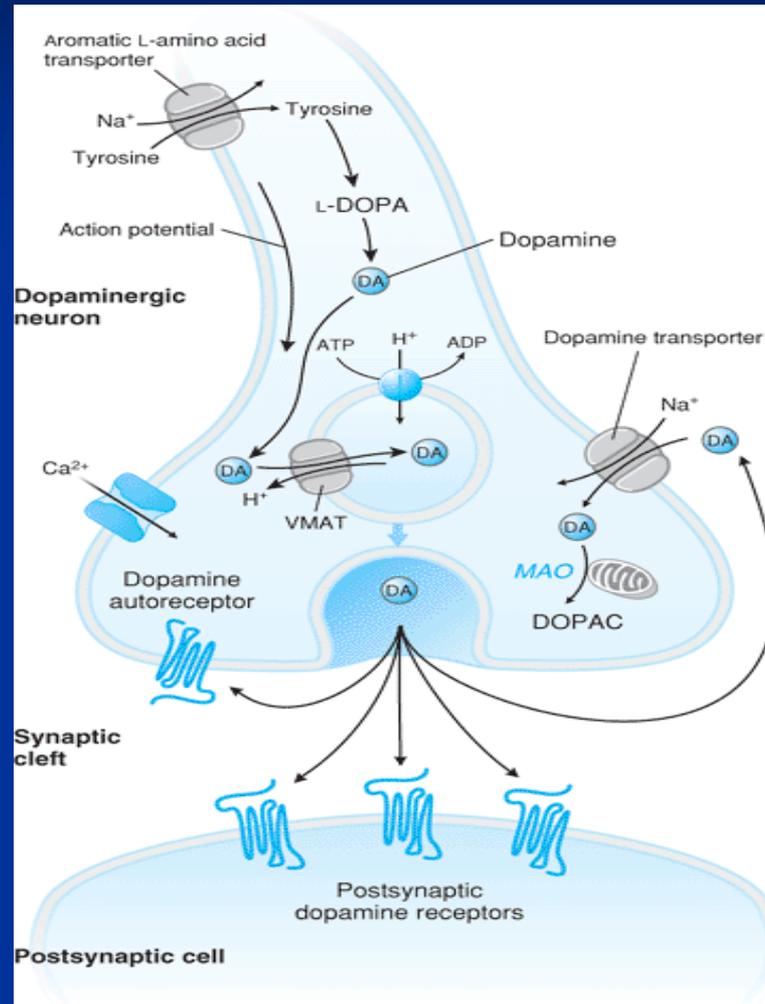
Catecholamine metabolism



Dopamine receptor families

	D1 Receptor Family		D2 Receptor Family		
Schematic structure					
Second messenger systems	<ul style="list-style-type: none"> ↑ cAMP (via G_s) ↑ PIP₂ hydrolysis <ul style="list-style-type: none"> Ca²⁺ mobilization (via IP₃) PKC activation (via DAG) 		<ul style="list-style-type: none"> ↓ cAMP (via G_i) ↑ K⁺ currents ↓ Voltage-gated Ca²⁺ currents 		
Distribution in CNS	D1	D5	D2	D3	D4
	Striatum Neocortex	Hippocampus Hypothalamus	Striatum Substantia nigra Pituitary gland	Olfactory tubercle Nucleus accumbens Hypothalamus	Frontal cortex Medulla Midbrain

Dopaminergic neurotransmission



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, α -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...