

La neuroprotection : une nouvelle approche thérapeutique?

Autor(en): **Vuadens, Philippe / Fröhlich Egli, Fiona**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Parkinson : das Magazin von Parkinson Schweiz = le magazine de Parkinson Suisse = la rivista di Parkinson Svizzera**

Band (Jahr): **- (1994)**

Heft 35

PDF erstellt am: **25.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-815837>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

compréhension des fonctions cérébrales des noyaux gris et certains malades ont bénéficié de ces interventions avec succès.

La recherche de **substances dites neuroprotectrices** est en plein essor. Elle est actuellement un des points chauds dans le génie génétique et en train de faire revoir tous les concepts de la mort cellulaire. Dans ce concept réside peut être le plus d'espoir actuellement.

D'autres substances éventuellement neuroprotectrices (mazindol, antagonistes du glutamate) sont en cours d'évaluation. Les effets des **antioxydants** (vitame E etc.) ne sont pas

concluants pour l'instant.

Conclusion du Dr Ghika:

Les neurosciences ont apporté des éclairages nouveaux probablement décisifs dans la découverte d'un traitement visant la cause et non plus seulement les déficits causés par la maladie de Parkinson. Des alternatives efficaces sont possibles actuellement dans l'attente d'un tel traitement. La rapidité de l'évolution des concepts permet d'être chaque jour plus optimiste dans l'espérance d'un traitement et d'une prévention de la maladie.

La neuroprotection: une nouvelle approche thérapeutique?

Dr Philippe Vuadens, Lausanne

Le traitement de la maladie de Parkinson est avant tout un traitement symptomatique, c'est à dire qu'il se limite à combler la déplétion en dopamine cérébrale ou à freiner la dégradation de ce neurotransmetteur.

La recherche médicale et pharmacologique a donc pour but d'essayer d'élucider la cause de la mort des cellules de la substance noire et d'élaborer ainsi de nouvelles stratégies thérapeutiques. En 1983 on rapporte que les patients traités avec de la lévodopa associée à du **déprényl** (Jumexal, Selegiline) ont une plus longue durée de vie que les patients ne recevant que la lévodopa. En 1983 également, on constata que des toxicomanes aux Etats-Unis utilisant une nouvelle héroïne synthétique (**MPTP**) développaient un parkinsonisme et que cette substance détruisait spécialement les cellules de la substance noire. Ainsi on avait un modèle expérimental de la maladie de Parkinson qu'on pouvait reproduire chez l'animal. Grâce à ce modèle animal, on a pu démontrer qu'en

bloquant une certaine enzyme cérébrale, la **monoamine oxydase** (MAO), on pouvait faire régresser chez l'animal les signes parkinsoniens en empêchant cette substance MPTP d'être transformée en autres substances, toxiques pour les cellules de la substance noire. Par la suite on



Dr P. Vuadens

découvrit que la monoamine oxydase peut être bloquée par le **déprényl**. Avec l'étude de l'effet de ce médicament chez l'homme on cherchait à prouver que le **déprényl** retarde l'administration de la lévodopa, et on interprétait cela comme effet protecteur

du **déprényl** en raison du fait que cette substance diminuait la dégradation de la dopamine, limitant ainsi la production de substances toxiques dans la substance noire. On va découvrir l'importance du métabolisme oxydatif et des **radicaux libres**, substances qu'on imagine être délétères pour les cellules dopaminergiques.

Rôle des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MBO)

Avec la découverte de ces mécanismes chimiques, potentiellement toxiques, une nouvelle stratégie thérapeutique, la **neuroprotection** s'est profilée, qui a pour but de préserver la fonction et l'intégrité des cellules de la substance noire en diminuant la production de radicaux libres. Après une première interprétation très positive de l'effet neuroprotecteur du **déprényl**, les derniers résultats paraissent moins convaincants, puisque l'enzyme monoamine oxydase demeure encore bloquée pendant 4 mois, quand on arrête de donner le **déprényl**. Ce blocage permet à la dopamine d'être moins rapidement dégradée et d'avoir ainsi une plus longue durée d'action. Cependant même si cliniquement le patient va mieux ou reste stable, cela ne peut pas nécessairement dire que les cellules ne dégèrent pas.

Rôle des vitamines

Lorsqu'on a découvert que la vitamine E intervenait dans la prévention de la fabrication des radicaux libres, on imaginait obtenir un effet neuroprotecteur en donnant des vitamines aux parkinsoniens. De longues études ont fait constater qu'aucune amélioration ou stabilisation n'a été démontrée. Le don de vitamine E est donc inutile dans la maladie de Parkinson, d'autant plus qu'on a pu constater qu'il n'y a pas de déficit vitaminique dans les cellules de la substance noire.

Rôle des agonistes des récepteurs dopaminergiques

Puisqu'il semble que la dégradation de la dopamine produise des radicaux libres, on peut imaginer diminuer ce risque de toxicité en freinant la libération de la dopamine ou en limitant sa fixation sur le récepteur de la cellule. Parmi les médicaments connus qui peuvent bloquer ces récepteurs, il y a le **pergolide** (Permax) qui est un puissant agoniste. On a eu des résultats positifs de la réduction âge-dépendante de la dopamine dans la substance noire du rat; mais ceci n'a pas été prouvé chez l'homme.

On peut aussi postuler que l'**amantadin** puisse avoir un effet protecteur.

Les inhibiteurs **COMT**, c'est-à-dire les bloqueurs d'une enzyme qui intervient dans la dégradation de la dopamine, sont non seulement utiles dans la stabilisation des symptômes parkinsoniens et dans le contrôle des mouvements involontaires, mais également pour diminuer la dégradation nigro-striée.

Rôle des inhibiteurs du transport de dopamine

Avec la découverte d'une protéine nécessaire au transport de la dopamine et du gène codant cette protéine, on a imaginé pouvoir améliorer la maladie de Parkinson en bloquant cette protéine. Pour l'instant une étude portant sur 11 patients parkinsoniens qui ont reçu le **mazindol** a confirmé une amélioration clinique. Cependant ce bénéfice doit encore être prouvé sur de plus grandes séries et un effet à long terme doit être démontré.

Rôle des antiglutamatergiques

Dans la maladie de Parkinson, la diminution de la neurotransmission au niveau des voies nigro-striées entraîne une désinhibition de la partie

latérale du pallidum et du noyau sous-thalamique. Comme le noyau sous-thalamique est riche en glutamate, il est postulé qu'une activité excessive de L-glutamate ou de substances qui se fixent sur les récepteurs à glutamate pourraient détruire ces cellules et engendrer la maladie de Parkinson. En effet on sait que les acides aminés excitateurs, comme le glutamate, peuvent causer une dégénérescence cellulaire. La découverte de ces phénomènes toxiques a mené à la découverte que les bloqueurs des récepteurs au glutamate protégeraient les neurones d'une destruction.

Parmi les médicaments antiparkinsoniens déjà connus comme l'**amantadine** (Symmetrel) et la **mementine**, il n'est pas réellement prouvé qu'ils aient une propriété neuroprotectrice et qu'ils retardent la progression de la maladie. Mais ceci ne permet pas d'exclure tout rôle protecteur des antagonistes du glutamate dans la maladie de Parkinson.

Rôle des facteurs trophiques

Une deuxième direction de recherches est également en plein développement avec l'utilisation de substances neurotrophiques nécessaires au développement et à la croissance des neurones dopaminergiques. L'intérêt pour ces nouvelles substances a été suscité par les transplantations de cellules médullo-surréaliennes où l'on note l'apparition d'une augmentation de l'arborisation dendritique dans le striatum.

Ainsi différents travaux expérimentaux chez l'animal ont démontré que l'injection de ces substances neurotrophiques pouvaient diminuer voire même supprimer les signes parkinsoniens. Ces résultats chez l'animal suggèrent que ces facteurs trophiques peuvent jouer un rôle dans la maladie de Parkinson.

Rôle des facteurs environnementaux

L'hypothèse d'un facteur environnemental demeure toujours non prouvée. Tous les résultats des études épidémiologiques sont contradictoires quant au risque accru de la maladie de Parkinson chez les résidents en milieu rural.

Conclusion du Dr Vauadens:

Si toutes ces nouvelles approches thérapeutiques basées avant tout sur un déséquilibre des mécanismes oxydatifs paraissent à première vue encourageantes, il faut garder à l'esprit qu'un médicament ne peut être réellement considéré comme neuroprotecteur que si la preuve d'une diminution de la mort cellulaire est démontrée.

D'autre part la plupart des résultats sont biaisés par l'effet symptomatique du médicament, effet qui est souvent difficile de séparer d'un éventuel effet protecteur.

Finalement un facteur environnemental toxique ne peut être rendu responsable de la dégénérescence nigro-striée, comme le laisse supposer le MPTP, puisque ceci n'a jamais été prouvé par les études épidémiologiques.

Il nous faut encore poursuivre les études en utilisant des substances sans effet symptomatique et avec de grandes cohortes de patients.