



HAL
open science

Administration continue circadienne intra-cérébro-ventriculaire de dopamine : un nouveau traitement de la maladie de Parkinson ? Résultats chez l'animal

C. Laloux, C. Moreau, C. Lachaud, A. Demailly, P. Odou, J.C. Devedjian, R. Bordet,
D. Devos

► To cite this version:

C. Laloux, C. Moreau, C. Lachaud, A. Demailly, P. Odou, et al.. Administration continue circadienne intra-cérébro-ventriculaire de dopamine : un nouveau traitement de la maladie de Parkinson ? Résultats chez l'animal. *Pratique Neurologique - FMC*, 2019, 10, pp.61 - 66. <10.1016/j.praneu.2019.01.010>. <hal-03486547>

HAL Id: hal-03486547

<https://hal.science/hal-03486547v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Administration continue circadienne intra-cérébro-ventriculaire de dopamine :
un nouveau traitement de la maladie de Parkinson ? Résultats chez l'animal
*Continuous intracerebroventricular circadian administration of dopamine : a
new treatment for Parkinson's disease ? Results from an animal model*

Laloux Charlotte¹, Moreau Caroline^{2*}, Lachaud Cedrick¹, Demailly Alexandre¹, Odou
Pascal³, Devedjian Jean Christophe¹, Bordet Regis¹, Devos David¹

¹Département de pharmacologie médicale, Université de Lille, CHU Lille, Inserm
UMR 1171, LICEND

² Centre expert Parkinson, Université de Lille, CHU Lille, Inserm UMR 1171, LICEND

³ Pharmacie centrale CHU Lille, Université de Lille, GRITA EA 7365

*Auteur correspondant : Dr Caroline MOREAU, Centre expert Parkinson, Hôpital
ROGER Salengro, CHU LILLE, Inserm UMR 1171, université de LILLE, LICEND, 2
Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille
caroline.moreau@chru-lille.fr; caroline.moreau@univ-lille.fr

Résumé

La déplétion dopaminergique de la voie nigro-striée est une des principales caractéristiques de la maladie de Parkinson (MP), qui pourrait être améliorée par une restauration continue et focale des taux striataux de dopamine. L'administration orale intermittente de son précurseur la L-dopa n'arrive que partiellement à restaurer la transmission dopaminergique, à cause de ses caractéristiques pharmacologiques (demi-vie courte), qui engendre des complications motrices. L'administration continue intra-cérébro-ventriculaire de dopamine n'a jusqu'à présent pas pu être utilisée du fait de l'oxydation de la dopamine et d'une tachyphylaxie.

Nous souhaitons développer une technique de stimulation dopaminergique continue par délivrance intra-cérébro-ventriculaire de dopamine anaérobie (A-dopamine, Brevet #WO2015173258 A1) proche du striatum dans 2 modèles de MP validés : souris intoxiquée au MPTP et rat intoxiqué de façon unilatérale à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA).

Sept jours d'administration continue d'A-dopamine par voie intra-cérébro-ventriculaire ont permis de restaurer les fonctions motrices de souris intoxiquées au MPTP, et ont induit une neuroprotection dose-dépendante des neurones dopaminergiques nigro-striés, comparée à l'administration intra-cérébro-ventriculaire de dopamine aérobie (O-dopamine), ou à l'administration périphérique de L-dopa. Dans un modèle de rat intoxiqué à la 6-OHDA, l'administration continue selon un rythme circadien d'A-dopamine a permis une restauration des fonctions motrices pendant 30 jours sans tachyphylaxie. Le traitement par A-dopamine n'a pas induit de dyskinésies chez l'animal, en comparaison avec l'administration périphérique de L-Dopa.

L'administration continue d'A-dopamine par voie intra-cérébro-ventriculaire est efficace sur les symptômes moteurs de 2 modèles animaux validés de MP, avec un large index thérapeutique et sans induire de dyskinésies ni de tachyphylaxie. Cette stratégie pourrait constituer un nouveau traitement de la MP au stade des fluctuations motrices.

Mots clés : Maladie de Parkinson – stimulation dopaminergique continue – modèles animaux

Abstract

In Parkinson's disease (PD) depletion of dopamine in the nigro-striatal pathway is a main pathological hallmark that requires continuous and focal restoration. Current

predominant treatment with intermittent oral administration of its precursor, levodopa (L-dopa), remains the gold standard but pharmacological drawbacks trigger motor fluctuations and dyskinesia. Continuous intracerebroventricular (i.c.v.) administration of dopamine previously failed as a therapy because of an inability to resolve the accelerated dopamine oxidation and tachyphylaxia.

The objective was to overcome prior challenges to demonstrate treatment feasibility and efficacy of continuous i.c.v. of dopamine close to the striatum.

Dopamine was prepared either anaerobically (A-dopamine) or aerobically (O-dopamine) in the presence or absence of a conservator (sodium metabisulfite, SMBS). Dose response to continuous i.c.v infusion was assessed upon acute MPTP and chronic 6-OHDA lesioning.

A-dopamine restored motor function and induced a dose-dependent increase of nigro-striatal dopaminergic neurons in mice after 7 days of MPTP insult that was not evident with either O-dopamine or L-dopa. In the 6-OHDA rat model, continuous circadian i.c.v injection of A-dopamine over 30 days also improved motor activity without occurrence of tachyphylaxia. This safety profile was highly favorable as A-dopamine did not induce dyskinesia or behavioral sensitization as observed with peripheral L-dopa treatment.

Indicative of a new therapeutic strategy, continuous i.c.v of A-dopamine has greater efficacy in mediating motor impairment over a large therapeutic index without inducing dyskinesia and tachyphylaxia.

Keywords : Parkinson's disease – continuous dopaminergic stimulation – animal model

Abbreviations

ICV, intra-cerebro-ventricular; L-dopa, Levodopa; MPTP, 1 méthyl-4-phenyl- 1,2,3,6 tetrahydropyridine; 6-OHDA, 6-hydroxydopamine; MP, Maladie de Parkinson; SNpc, Substantia nigra pars compacta

Introduction

La maladie de Parkinson (MP) est la seconde maladie neurodégénérative la plus courante dans le monde. La perte dopaminergique par phénomène de dénervation dans le striatum résulte de la mort prématurée des neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta. La dopamine ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, c'est son précurseur lipophile la L-dopa qui demeure aujourd'hui le traitement de référence de la MP. Après plusieurs années d'administration orale, il existe inexorablement des phénomènes de fluctuations motrices et de dyskinésies chez tous les patients parkinsoniens (1).

En condition normale, les neurones dopaminergiques de la substance noire pars compacta (SNpc) génèrent de petites décharges phasiques selon une fréquence basse et continue, ce qui maintient les taux de dopamine striatale à des taux relativement constants (2). Dans un état de déplétion dopaminergique tel qu'on le rencontre dans la MP, les doses orales répétées et intermittentes de L-dopa peuvent induire une stimulation discontinue des récepteurs dopaminergiques qui à son tour contribue au dysfonctionnement des voies dopaminergiques. Une administration continue, considérée comme plus physiologique, pourrait prévenir les variations dans la concentration du neurotransmetteur.

L'administration intra cérébro-ventriculaire (ICV) de dopamine accompagnée d'un agent anti-oxydant (métabisulfite de sodium, MBSS) a permis d'améliorer le handicap moteur en augmentant la concentration cérébrale de dopamine chez le rat lésé à la 6 hydroxydopamine (6-OHDA) de façon unilatérale, de même que dans un modèle de singe intoxiqué au 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) (3).

La faisabilité clinique de cette administration a été confortée par la réalisation d'ICV permettant l'administration de dopamine dans la corne frontale chez 2 patients parkinsoniens évolués (4-5). Les 2 cas cliniques rapportèrent une efficacité sur le handicap moteur mais également la survenue d'une tachyphylaxie. De plus, la

crainte de l'oxydation toxique de la dopamine et la méconnaissance à cette époque des complications de la L-dopa (fluctuations, dyskinésies) requérant le concept de stimulation dopaminergique continue a stoppé tout développement clinique.

Nous avons évoqué les hypothèses suivantes : (i) que le cerveau requiert de la dopamine et non de la L-dopa, (ii) l'oxydation naturelle de la dopamine peut être toxique et peut expliquer la tachyphylaxie observée, (iii) que cette oxydation peut-être prévenue par la préparation, le stockage et l'administration de la dopamine en condition d'anaérobie.

De plus, contrairement aux années 80, il existe aujourd'hui des pompes de haute technologie qui permettent une administration optimisée sur la dose et le rythme circadien limitant ainsi les risques de tachyphylaxie (figure 1) chez l'homme et chez l'animal.

Le but de nos travaux est de démontrer que l'administration ICV de dopamine anaérobie (A-dopamine brevet #WO2015173258 A1) est faisable, efficace et bien tolérée dans 2 modèles animaux validés de MP (i) souris intoxiquée au MPTP et (ii) rat intoxiqué de manière unilatérale à la 6-OHDA.(6)

Méthode

Toutes les expérimentations animales ont été menées en accord avec les recommandations pour l'étude des animaux en laboratoire (FELASA) et les directives européennes 86/609-2010/63/UE. Les protocoles ont été approuvés par le comité d'éthique local (Nord- Pas-de-Calais ; CEEA75).

L'intoxication au MPTP a été réalisée chez des souris âgées de 5 mois de type C57Bl/6 J (numéro d'autorisation de protocole : CEEA102012) ou de 6-OHDA chez des rats adultes de type old Wistar rats (numéro d'autorisation de protocole: CEEA 262011 et CEEA2016020911207601). Toutes les procédures chirurgicales ont été réalisées sous anesthésie. L'intoxication a été réalisée selon le protocole décrit précédemment (7). Il s'agissait de 4 injections intra-péritonéales à 2 heures d'intervalle de solution saline ou de 20 mg/kg de MPTP (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA). Les rats ont reçu une injection unilatérale de solution saline ou de 8 µg de 6-OHDA (Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) sous repérage stéréotaxique.

L'A-dopamine (brevet #WO2015173258 A1) a été préparée dans une solution saline (0,9% NaCl, pH 7,4), et la pompe osmotique remplie et connectée à un système d'infusion cérébrale, sous une atmosphère contenant 5% d'hydrogène, 5% de

dioxyde de carbone et 90 % de nitrogène (BACTRON anaerobic/ environmental chamber).

Souris intoxiquée au MPTP

Le traitement d'une semaine a débuté 7 jours après l'intoxication au MPTP ou à la solution saline. Les souris ont été divisées en 13 groupes expérimentaux : saline (contrôle), MPTP, MPTP + A-dopamine (3 à 5 doses différentes), MPTP+ O-dopamine (3 doses différentes), MPTP + L-dopa (3 doses différentes). La dopamine anaérobie ou aérobie (A ou O-dopamine) étaient administrées en ICV (1 µl/h ; 24 h/24 h) après la pose d'une canule cérébrale implantée sous repérage stéréotaxique dans le ventricule latéral droit et connectée à une pompe de type ALZET 2001. La L-dopa était administrée de façon intrapéritonéale 2 fois par jour.

Rats intoxiqués à la 6-OHDA

Les traitements dopaminergiques chroniques chez le rat (30 jours) ont débuté 3 semaines après l'injection intra cérébrale de 6-OHDA ou de saline. Seuls les rats intoxiqués à la 6-OHDA présentant des dyskinésies rotatoires après injection d'apomorphine ont été utilisés (critère de confirmation de la lésion). Les rats étaient divisés en 6 groupes expérimentaux : saline (contrôle), 6-OHDA, 6-OHDA + A-dopamine (3 doses différentes) et 6-OHDA + L-dopa. Une canule cérébrale a été implantée sous repérage stéréotaxique dans le ventricule latéral droit, du côté de l'intoxication à la 6-OHDA, et connectée à une pompe programmable (IPRECIO® SMP200). L'A-dopamine a été administrée à la dose de 3 µl/h 16H/24H. La L-dopa était administrée par voie intrapéritonéale 2 fois par jour.

Tests moteurs et évaluations

Différents tests moteurs : actimétrie, test de rotation, test du cylindre, test d'ajustement des pattes (6) ont été réalisés afin d'explorer l'akinésie et les effets des différents traitements avec également une évaluation des dyskinésies. Enfin, après étude du comportement et de la motricité de façon chronique, les animaux ont été sacrifiés afin de compter le nombre de neurones tyrosine hydroxylase (TH+) au niveau de la substance noire et du striatum selon méthode stéréotaxique (Explora Nova, La Rochelle, France).

Résultats

L'administration dans le ventricule latéral de 80 à 120 µg/j de A-dopamine a démontré une bonne diffusion au sein du striatum ipsilatéral après intoxication au MPTP chez la souris (dosage striatal, Figure 2A).

L'administration ICV d'A-dopamine restaure les fonctions motrices des 2 modèles, et ce quelque soit la dose chez la souris intoxiquée au MPTP (Actimétrie, Figure 2B-C) et de manière dose-dépendante chez le rat intoxiqué à la 6-OHDA (Actimétrie, tests du cylindre et d'ajustement des pattes, Figure 3 A-D).

Il n'a pas été observé de tachyphylaxie après une administration de 30 jours à raison de 16H/Jour chez le rat intoxiqué à la 6-OHDA pour les 3 différentes doses (Actimétrie, Figure 3 A-B).

L'administration chronique d'A-dopamine n'a pas induit de dyskinésies chez le rat intoxiqué à la 6-OHDA (data not shown), ni de sensibilisation comportementale comparativement à la L-dopa (Figure 3 E)

Le profil de tolérance de la A-dopamine était satisfaisant. La tolérance fut excellente dans les 2 modèles animaux, avec une prise de poids (Figure 3 F). A forte dose et après sacrifice, il existait un nombre de neurones TH+ nigraux et striataux supérieurs dans le groupe A-dopamine (Figure 2 D-E, Figure 3 G-H), suggérant un possible effet neuroprotecteur dans le modèle MPTP notamment.

Discussion

Les résultats précliniques obtenus dans ces 2 modèles de MP démontrent une nouvelle perspective thérapeutique intéressante pour la A-dopamine. In vivo l'A-dopamine a permis de restaurer la fonction motrice dans les 2 modèles et d'induire une neuroprotection dose dépendante sur les neurones de la voie nigro-striée dans le modèle de souris MPTP. Un point essentiel est que nous n'avons pas observé de tachyphylaxie, ni de dyskinésies induites par la A-dopamine même après un mois de traitement dans le modèle de rats lésé unilatéralement à la 6-OH dopamine.

Cette technique d'administration intra-cérébro-ventriculaire permet de minimiser les doses de dopamine, présente un bon profil de diffusion cérébrale chez l'animal et pourrait s'avérer neuroprotectrice.

Des tests sur un modèle de primate non humain intoxiqué au MPTP sont actuellement en cours afin de confirmer ces premières données. Nous envisageons qu'un premier essai thérapeutique puisse être programmé chez des patients parkinsoniens dans un délai de 2 ans.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis leurs liens d'intérêts en relation avec cet article

Points essentiels

- La dopamine préparée et administrée en anaérobie permet d'éviter son oxydation afin de conserver la pleine efficacité et d'éviter le risque de toxicité liée à la dopamine oxydée.
- Nous avons démontré l'efficacité sur la réduction des symptômes moteurs de l'administration intracérébroventriculaire de la dopamine en anaérobie dans 2 modèles murins de maladie de Parkinson : souris intoxiquée au MPTP et rat lésé unilatéralement à la 6-OH DA.
- La dopamine anaérobie n'a pas induit de tachyphylaxie ni de dyskinésie lorsqu'elle était administrée de façon chronique et prolongée chez l'animal.
- L'administration continue intra-cérébro-ventriculaire de dopamine anaérobie pourrait constituer une technique de thérapie de seconde ligne dans la maladie de Parkinson.

REFERENCES

- (1) Fahn, S., Parkinson Study Group, 2005. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J. Neurol.* 252 (Suppl. 4), IV37–IV42.
- (2) Paladini, C.A., Roeper, J., 2014. Generating bursts (and pauses) in the dopamine midbrain neurons. *Neuroscience* 282C, 109–121.
- (3) De Yebenes, J.G., Fahn, S., Lovelle, S., Jackson-Lewis, V., Jorge, P., Mena, M.A., Reiriz, J., Bustos, J.C., Magariños, C., Martinez, A., 1987. Continuous intracerebroventricular infusion of dopamine and dopamine agonists through a totally implanted drug delivery system in animal models of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2, 143–158.
- (4) Horne, M.K., Butler, E.G., Gilligan, B.S., Wodak, J., Stark, R.J., Brazenor, G.A., 1989. Intraventricular infusion of dopamine in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 26, 792–794.
- (5) Venna, N., Sabin, T.D., Ordia, J.I., Mark, V.H., 1984. Treatment of severe Parkinson's disease by intraventricular injection of dopamine. *Appl. Neuropsychol.* 47, 62–64.31C.
- (6) Laloux, F, Gouel, C, Lachaud, K, Timmerman, B, Do Van, et al. 2017. Continuous cerebroventricular administration of dopamine: A new treatment for severe dyskinesia in Parkinson's disease? *Neurobiol of Disease*
- (7) Laloux, C., Petrault, M., Lecointe, C., Devos, D., Bordet, R., 2012. Differential susceptibility to the PPAR- γ agonist pioglitazone in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 6-hydroxydopamine rodent models of Parkinson's disease. *Pharmacol. Res.* 65, 514–522.



Figure 1 : distribution circadienne de dopamine grâce à une pompe implantable TRICUMED Germany

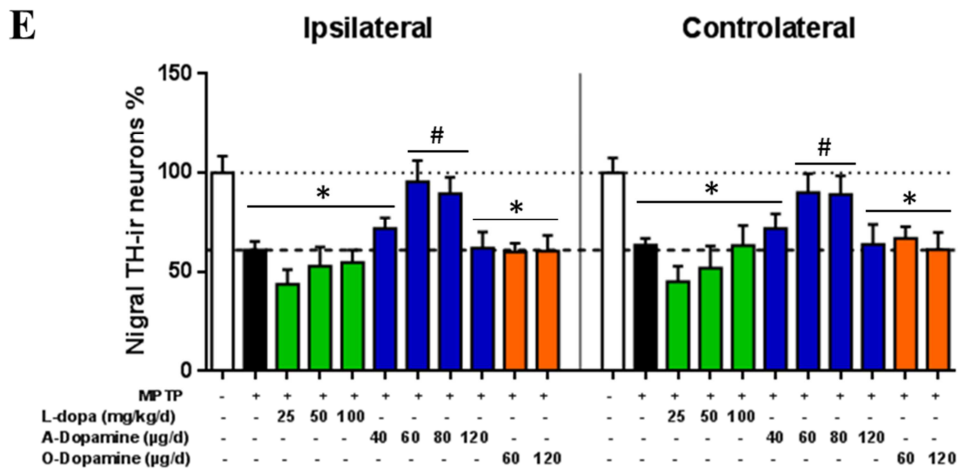
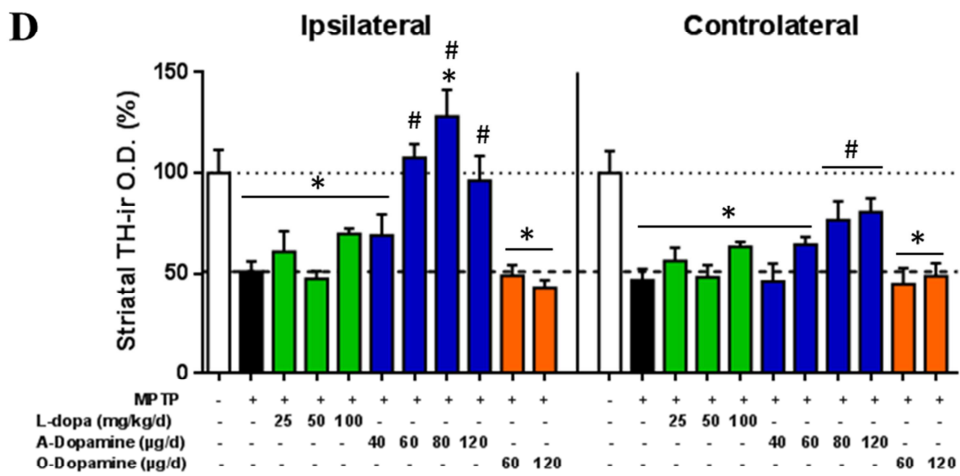
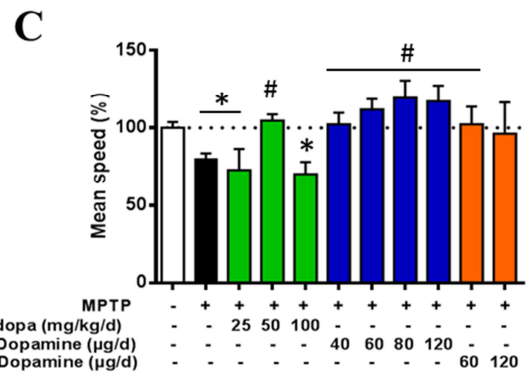
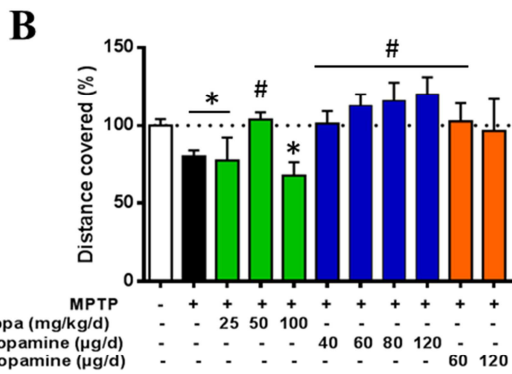
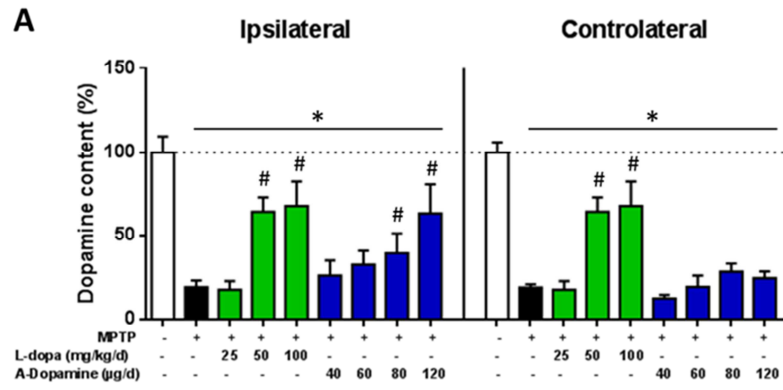


Figure 2 : adapté de (6)

Résultats des tests moteurs et compte des neurones nigro-striés TH+ chez la souris intoxiquée au MPTP (7 jours d'administration). Comparatif de l'effet des traitements sur le dosage de dopamine dans le striatum ipsilatéral et controlatéral à l'injection (A), en actimétrie sur la distance parcourue (B) et la vitesse moyenne de déplacement (C), sur la densité optique du marquage TH+ des neurones striataux (D) et le comptage des neurones TH+ de la substance noire (E) dans les différentes conditions expérimentales

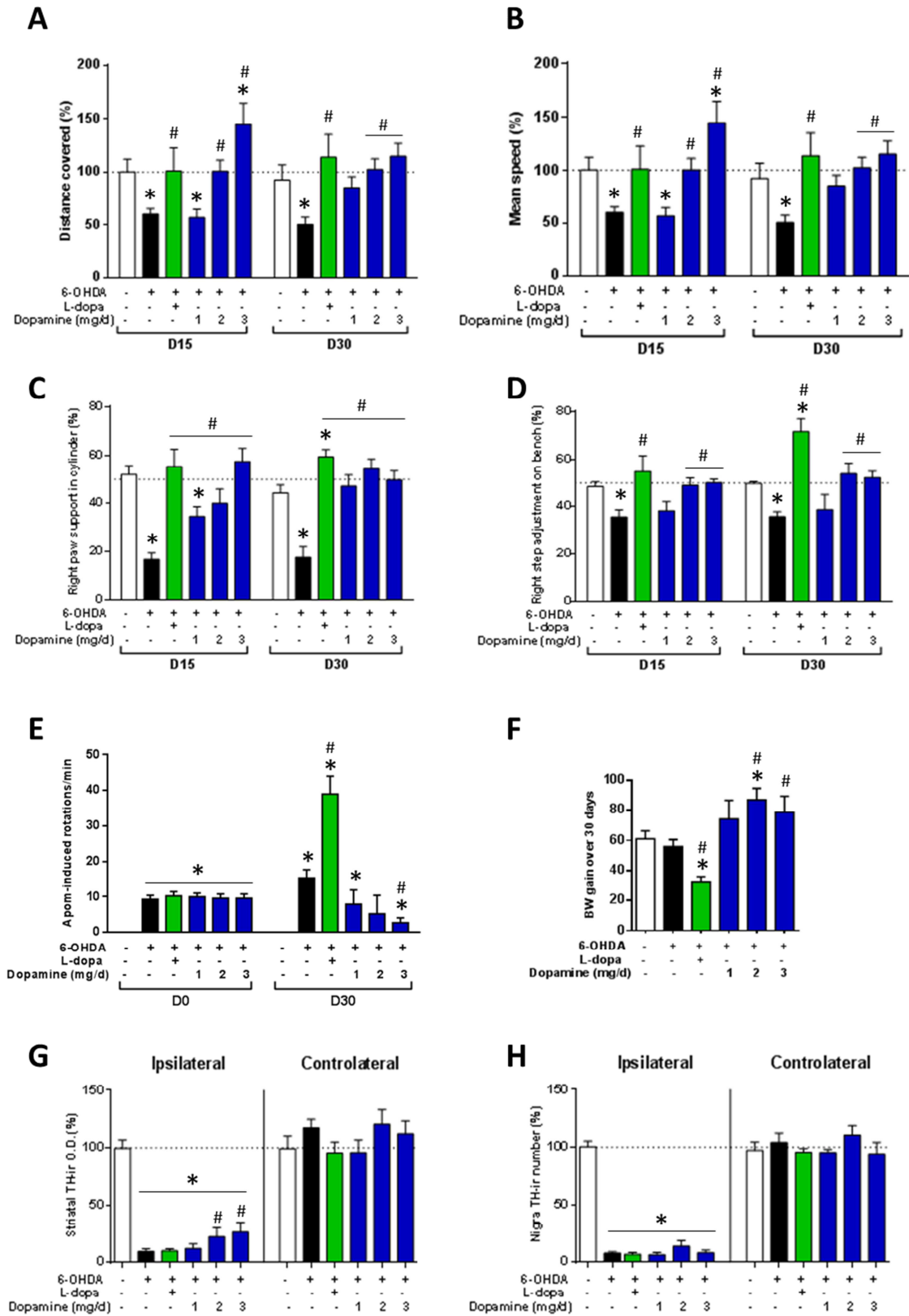


Figure 3 : adapté de (6)

Résultats des tests moteurs et compte des neurones nigro-striés TH+ chez les rats intoxiqués à la 6-OHDA (30 jours d'administration). Comparatif de l'effet des traitements en actimétrie sur la distance parcourue (A) et la vitesse moyenne de déplacement (B), sur la latéralité dans le test du cylindre (C) et le test d'ajustement des pattes (D); sur le test de rotations induites par l'apomorphine (E), la prise de poids corporel (F), la densité optique du marquage TH+ des neurones striataux (G) et le comptage des neurones TH+ de la substance noire (H) dans les différentes conditions expérimentales