



(/Default.aspx)

Souscrire (/Subscribe.aspx)

Accueil (/Default.aspx?sid=1)

Des publications

Des réunions (/Meetings.aspx?sid=3)

Information et politique (/InfoIndex.aspx?id=9&amp;sid=4)

À propos de nous (/AboutIndex.aspx?id=46&amp;sid=5)

Soumettre le manuscrit (/InfoTree.aspx?id=16&amp;sid=4)

Publications &gt; Revues (/Journals.aspx?sid=2) &gt; Revue de recherche exploratoire en pharmacologie (Journal.aspx?sid=2) &gt;

Article Full Text

ARTICLE ORIGINAL | ACCES OUVERT

Télécharger le fichier PDF  
(<http://www.xiahepublishing.com:8id=1361&type=Article&filepath=B1>)

## Réponse De Neurotransmetteur Induite Par E-PodoFavalin-15999 (Atremorine<sup>®</sup>) Et Réponse Hormonale Dans La Maladie De Parkinson

Ramón Cacabelos<sup>\*</sup>, Lucía Fernández-Novoa, Ramón Alejo, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Margarita Alcaraz, Laura Nebril, Pablo Cacabelos, Carmen Fraile, Iván Carrera et Juan C. Carril

*Journal de la recherche exploratoire en pharmacologie* 2016 ; 1 ( 1 ) : 1 - 12 |

DOI: 10.14218 / JERP.2016.00031 (<http://dx.doi.org/10.14218/JERP.2016.00031>)

Reçu le 11 octobre 2016 | Accepté le 20 octobre 2016 | Publié en ligne: 7 novembre 2016

[+](#) Informations sur l'auteur

### Table des matières

Abstrait  
introduction  
matériel et méthodes  
Résultats  
Discussion  
Les abréviations  
Les déclarations  
Références

### Abstrait

E-PodoFavalin-15999 (Atremorine<sup>®</sup>) est un nouveau bioproduit obtenu au moyen de procédures biotechnologiques non dénaturantes à partir de composants structurels de la *Vicia faba* L. plant, pour la prévention et le traitement des troubles parkinsoniens. Des études précliniques ont révélé qu'Atremorine est un neuroprotecteur puissant doté d'une activité spécifique sur les neurones dopaminergiques, inversant la neurodégénérescence et améliorant la fonction motrice dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson (MP). Des études cliniques ont montré qu'Atremorine est un puissant activateur catécholaminergique ayant des effets dépendant du temps et du génotype dans la MP. Dans la présente étude, nous avons étudié les effets de l'atremérine sur les niveaux de neurotransmetteurs (dopamine, adrénaline, noradrénaline, sérotonine) et d'hormones (hormone corticotrope (ACTH), hormone de croissance (GH), prolactine (PRL), hormone de stimulation des follicules (FSH), hormone lutéinisante (LH), cortisol, œstrogènes, testostérone) chez des patients parkinsoniens ( $n = 119$ ) 1 heure après l'administration d'Atremorine (5 g / jour). Ces effets ont également été étudiés après stratification des patients MP en fonction de leur fonction cardiovasculaire. L'atremérine a entraîné une augmentation significative des taux de dopamine ( $p < 0,001$ ), de noradrénaline ( $p = 0,004$ ) et d'adrénaline ( $p = 0,01$ ), ainsi qu'une diminution significative des taux de PRL ( $p < 0,001$ ), de cortisol ( $p < 0,001$ ) et GH ( $p = 0,002$ ), sans changements apparents dans les niveaux de sérotonine, d'ACTH, de FSH, de LH, de testostérone ou d'œstrogènes. Les taux de dopamine étaient significativement plus élevés chez les patients présentant un électrocardiogramme normal que chez les patients présentant un électrocardiogramme (EKG) anormal; Cependant, les niveaux d'adrénaline, de noradrénaline et de sérotonine avaient tendance à être plus bas chez les patients présentant un électrocardiogramme normal par rapport aux patients présentant un électrocardiogramme anormal. Il y avait aussi quelques différences dans les niveaux hormonaux chez les patients avec un ECG normal par rapport à un ECG anormal. Ces résultats montrent clairement que l'Atremorine est un activateur efficace de la neurotransmission catécholaminergique, qui contribue à l'optimisation de la régulation hormonale dans la MP.

### Mots clés

Atremorine, dopamine, adrénaline, noradrénaline, sérotonine, hormone de croissance, prolactine, ACTH, cortisol, maladie de Parkinson

### MÉTRIQUE

Accès aux articles: 1985

Citations 3

(<https://badge.dimensions.ai/details/doi/1domain=http://www.xiahepublishing.com>)

### Commande de réimpressions

(<http://www.xiahepublishing.com/InfoTree?sid=4&id=31>)

### PARTAGEZ CET ARTICLE

## introduction

La maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (MP) sont les maladies neurodégénératives les plus importantes affectant la population âgée d'aujourd'hui. La MP, en particulier, présente une prévalence comprise entre 35,8 et 12 500 par 100 000 habitants, avec une incidence annuelle allant de 1,5 pour 100 000 à 346 par 100 000 dans différents pays. 1 - 7 La prévalence de la MP augmente progressivement avec l'âge, suivant une tendance liée à l'âge (41 pour 100 000 ans entre 40 et 49 ans, 107 ans entre 50 et 59 ans; 173 entre 55 et 64 ans; 428 entre 60 et 69 ans). 425 entre 65 et 74 ans; 1 087 entre 70 et 79 ans et 1 903 pour 100 000 personnes âgées de plus de 80 ans). 6 La MP est plus prévalente chez les hommes (1 729 pour 100 000, > 65 ans) que chez les femmes (1 644 sur 100 000), avec une prévalence maximale dans le groupe d'âge de ≥ 90 ans (4 633 cas pour 100 000) et une prévalence moyenne de 1 680 par 100 000 chez les personnes de > 65 ans. 7 , 8 La distribution géographique de la maladie de Parkinson est également caractéristique, avec une prévalence de 1 601 sur 100 000 en Amérique du Nord, en Europe et en Australie et de 646 sur 100 000 en Asie. 6

L'apparition clinique de la MP, caractérisée par des tremblements au repos, une rigidité et une bradykinésie, est susceptible de se produire plusieurs décennies après le début du processus neurodégénératif progressif, qui affecte principalement les neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta, et s'accompagne d'une implication étendue d'autres Structures du SNC et tissus périphériques. 9 La MP est une forme d' $\alpha$ -synucléinopathie multisystémique, avec dépôts de corps de Lewy dans le cerveau moyen. Les phénomènes descriptifs permettant d'expliquer, au moins en partie, ce phénotype neuropathologique sont notamment les suivants: (i) facteurs génomiques, (ii) modifications épigénétiques, (iii) facteurs toxiques, (iv) anomalies du stress oxydatif, (v) réactions neuroimmunes / neuroinflammatoires, (vi) des états hypoxiques-ischémiques et (vii) un dysfonctionnement du système ubiquitine-protéasome; toutes ces conditions conduisent à un mauvais repliement et à une agrégation de protéines et à une mort neuronale prématurée. 10 - 17 Des preuves récentes suggèrent également que la MP pourrait être une maladie semblable à un prion. 12 En outre, l'hypothèse des catécholaldéhydes postule une cytotoxicité inhérente aux catécholamines et à leurs métabolites dans les neurones, une «autotoxicité» dans laquelle une augmentation à long terme du 3,4-dihydroxyphénylacétaldéhyde (DOPAL, le métabolite catécholaldéhyde de la dopamine) oligomérisse et agrège de l' $\alpha$ -synucléine, accélérer la mort éventuelle des neurones dopaminergiques. 18

Les interventions thérapeutiques classiques pour le traitement symptomatique des symptômes moteurs dans la MP comprennent la pharmacothérapie, la stimulation cérébrale profonde et la physiothérapie. Le 19 -L-3,4-dihydroxyphénylalanine [(acide 2-amino-3- (3,4-dihydroxyphényl) propanoïque)] (L-DOPA) est le traitement le plus représentatif de la MP depuis les années 1960. 20 , 21 En plus du L-DOPA, en tant que précurseur de la dopamine, d' autres traitements symptomatiques pour PD comprennent des agonistes de la dopamine, de la monoamine oxydase (MAO), et les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). 22 une complication fréquente de la L-DOPA et les agonistes de la dopamine, après de longues périodes traitement, est le phénomène de «fatigue» 23 , 24 , avec des fluctuations motrices et une dyskinésie. 20 , 25 La polypharmacie dans la MP et la co-administration de médicaments psychotropes et / ou de toute autre catégorie de médicaments avec une interaction potentielle avec la neurotransmission dopaminergique peuvent également contribuer à des complications graves. 26 Il est également fréquent de trouver des gastro - 27 , cardiovasculaires 28 , des problèmes hormonaux et neuropsychiatriques associés à l'administration chronique de médicaments antiparkinsoniens classiques. 22 , 27

La compréhension actuelle de la MP suggère la nécessité de modifier le paradigme de la gestion de la MP, notamment: (i) la caractérisation de facteurs pathogènes (génomiques ou environnementaux) et de biomarqueurs fiables pour une intervention précoce dans la population à risque, (ii) accélérer la recherche de nouvelles modalités d'intervention thérapeutique dénuées d'effets secondaires et / ou de conséquences délétères retardées sur la qualité de vie et le bien-être des patients atteints de MP, et (iii) l'optimisation des ressources thérapeutiques actuelles afin d'optimiser les traitements pharmacologiques par le biais d'une approche pharmacogénétique personnalisée. dx

Nous avons développé un programme de recherche à la recherche de nouvelles options préventives et / ou thérapeutiques pour la MP. Le premier bioproduit de cette série est E-PodoFavalin-15999 (Atremorine <sup>®</sup>). 29 Atremorine est un nouveau composé biopharmaceutique, obtenu au moyen de procédures biotechnologiques non dénaturantes à partir de composants structurels de la plante *Vicia faba* L., pour la prévention et le traitement de la MP. 29 Des études précliniques ont révélé qu'Atremorine est un neuroprotecteur puissant dans (i) des cultures de cellules de neuroblastome humain SH-SY5Y, (ii) des tranches d'hippocampe dans des conditions de privation d'oxygène et de glucose et (iii) des tranches striatales dans des conditions de 6-hydroxydopamine ( Neurotoxicité induite par OHDA).

Des études *in vivo* ont montré qu'Atremorine (i) protège contre la neurodégénérescence dopaminergique induite par le 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), (ii) inhibe l'activation de la microglie et la neurotoxicité induites par le MPTP nigra, et (iii) améliore la fonction motrice chez les souris atteintes de neurodégénérescence induite par MPTP. [29](#), [30](#) Des études cliniques menées chez des patients non traités ayant reçu pour la première fois de l'aérorémine (naïfs de traitement pour des antiparkinsoniens) ont montré que celui-ci peut augmenter la neurotransmission dopaminergique et augmenter les taux plasmatiques de dopamine de 200 à 500 fois. Chez les patients traités de façon chronique par la L-DOPA ou d'autres médicaments antiparkinsoniens, il a été constaté que Atremorine induisait une réponse à la dopamine d'une ampleur similaire à celle observée chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant. De plus, il a été démontré que cette réponse dopaminergique était associée au profil pharmacogénétique des patients. [29](#), [31](#)

Dans cet article, nous rapportons, pour la première fois, l'influence de l'Atremorine sur différents neurotransmetteurs (dopamine, noradrénaline, adrénaline, sérotonine (5HT)), les hormones hypophysaires (hormone adrénocorticotrope (ACTH), hormone de croissance (GH), prolactine (PRL), l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH)) et les hormones périphériques (cortisol (COR), testostérone, œstrogène) chez les patients MP.

## matériel et méthodes

### Patients et traitement

Des patients ( $n = 119$ ; âge:  $61,11 \pm 1,54$  ans) des deux sexes (58 femmes, âge:  $59,74 \pm 2,21$ ; 61 hommes, âge:  $62,42 \pm 3,16$  ans) atteints de MP ont été recrutés pour cette étude. Tous les patients ont subi, avec consentement éclairé, le protocole suivant: (i) examen clinique (neurologique, psychiatrique), (ii) analyses du sang et des urines ([tableau 1](#)), (iii) évaluation neuropsychologique [mini-examen de l'état mental (MMSE), Échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer (ADAS), échelle de Hamilton-A / D, échelle de dépression gériatrique (GDS), échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson (UPDRS), mise en scène de Hoehn et Yahr, échelle de la vie quotidienne de Schwab et de l'Angleterre] [Tableau 1](#), (iv) évaluation cardiovasculaire (EKG), (v) neuroimagerie structurale (imagerie par résonance magnétique du cerveau), (vi) neuroimagerie fonctionnelle (cartographie du cerveau, topographie optique du cerveau), (vii) évaluation génétique [apolipoprotéine E (APOE)], et (viii) profil pharmacogénétique (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 / 5).

Tableau 1

Exemples de caractéristiques de patients atteints de la maladie de Parkinson

Paramètre	Total
N	119
Les femmes	58
Mâles	61
Années d'âge)	$61,11 \pm 1,54$
Les femmes	$59,74 \pm 2,21$
Mâles	$62,42 \pm 3,16$
Tension artérielle systolique (mm Hg)	$138,02 \pm 2,11$
Tension artérielle diastolique (mm Hg)	$76,78 \pm 0,89$
Pouls (bpm)	$72,11 \pm 1,14$
Poids (kg)	$68,89 \pm 1,24$
Hauteur (m)	$1,62 \pm 0,008$
IMC ( $\text{kg} / \text{m}^2$ )	$26,12 \pm 0,44$
Glucose (mg / dL)	$101,34 \pm 2,13$
Cholestérol (mg / dL)	$193,83 \pm 3,54$
Cholestérol HDL (mg / dL)	$58,97 \pm 1,28$
LDL-cholestérol (mg / dL)	$114,87 \pm 3,18$
Triglycérides (mg / dL)	$99,94 \pm 4,63$
Urée (mg / dL)	$41,84 \pm 1,29$
Créatinine (mg / dL)	$0,88 \pm 0,02$
Acide urique (mg / dL)	$4,51 \pm 0,12$
Protéines totales (g / dL)	$6,99 \pm 0,04$

Paramètre	Total
Albumine (g / dL)	3,99 ± 0,08
Calcium (mg / dL)	9,58 ± 0,48
Phosphore (mg / dL)	3,48 ± 0,10
GOT / ASAT (IU / L)	21,19 ± 1,06
GPT / ALAT (IU / L)	23,36 ± 1,77
GGT (IU / L)	23,32 ± 1,76
Phosphatase alcaline (UI / L)	80,69 ± 7,54
Bilirubine (mg / dL)	0,67 ± 0,10
CPK (UI / L)	277,31 ± 186,67
LDH (UI / L)	289,21 ± 25,84
Na <sup>+</sup> (mEq / L)	140,35 ± 0,34
K <sup>+</sup> (mEq / L)	4,24 ± 0,02
Cl <sup>-</sup> (mEq / L)	102,80 ± 0,54
Fe <sup>2+</sup> (µg / dL)	78,86 ± 2,60
Ferritine (ng / ml)	150,78 ± 12,82
Folate (ng / ml)	17,76 ± 0,63
Vitamine B <sub>12</sub> (pg / ml)	715,27 ± 35,97
TSH (µIU / mL)	1,80 ± 0,12
T4 (ng / ml)	0,91 ± 0,01
RBC (× 10 <sup>6</sup> / µL)	4,58 ± 0,04
HCT (%)	41,94 ± 0,37
Hb (g / dL)	14,02 ± 0,16
VCM (fL)	91,96 ± 0,38
HCM (pg)	30,91 ± 0,14
CHCM (g / dL)	33,69 ± 0,06
ADE (RDW) (%)	12,91 ± 0,09
WBC (× 10 <sup>3</sup> / µL)	6,57 ± 0,17
% Neu	45,62 ± 2,15
% Lin	32,04 ± 0,78
%Lun	7,40 ± 0,13
% Eos	2,80 ± 0,12
% Bas	0,85 ± 0,08
Plaquettes (× 10 <sup>3</sup> / µL)	211,27 ± 5,31
VPM (fL)	8,81 ± 0,07
Score MMSE	24,35 ± 0,76
ADAS-Cog-T	15,05 ± 0,97
ADAS-NonCog	5,19 ± 0,38
ADAS-T	20,26 ± 1,20
Hamilton-A	11,31 ± 0,45
Hamilton-D	10,94 ± 0,43
GDS	2,77 ± 0,10
UPDRS	47,71 ± 5,06
Hoehn et Yahr Staging	1,90 ± 0,22
Schwab et l'Angleterre ADL Scale	73,20 ± 4,75

Données: moyenne ± erreur type.

Tous les patients ont reçu une dose orale unique de 5 g d'E-PodoFavalin-15999 (Atremorine<sup>®</sup>) le matin afin d'éviter les variations circadiennes des paramètres biochimiques et hormonaux, et des échantillons de sang ont été obtenus avant la prise d'Atremorine et 60 minutes plus tard.

### méthodes analytiques

Des échantillons de sang veineux ont été prélevés après une nuit de jeûne, les patients en position couchée. Du sang pour l'analyse des taux sériques de testostérone totale, de FSH, de LH, de PRL, de COR, de GH, d'estradiol (E2), de 5HT et d'hormones thyroïdiennes [hormone stimulant la thyroïde (TSH) et thyroxine libre (FT4)] a été recueilli dans le sérum BD Vacutainer tubes de

séparation, tandis que le sang pour l'analyse de la catécholamine plasmatique (noradrénaline, adrénaline et dopamine) et de l'ACTH a été recueilli dans des tubes contenant de l'EDTA. Les échantillons pour les analyses de catécholamine et d'ACTH ont été immédiatement placés sur de la glace et centrifugés à 3 000 tr / min, à 4 ° C, pendant 10 minutes, peu de temps après la ponction veineuse. <sup>32</sup>Les tubes de sérum ont été laissés à coaguler à la température ambiante pendant 30 minutes avant le traitement et centrifugés dans les 60 minutes suivant le prélèvement dans les mêmes conditions que les tubes EDTA. Après centrifugation réfrigérée, le sérum et le plasma ont été retirés des cellules sanguines <sup>33</sup> et placés dans un récipient à échantillon approprié.

Les taux sériques de testostérone, de FSH, de LH, de PRL, de COR, de GH et de E2 ainsi que les taux plasmatiques d'ACTH ont été mesurés par électrochimiluminescence le même jour de la ponction veineuse, à l'aide du système Immulite (Siemens, Malvern, PA, USA). L'Immulite 1000 est un analyseur d'immunoanalyse à accès aléatoire automatisé doté d'un processus de lavage en phase solide et d'un système de détection par chimiluminescence. <sup>34</sup> - <sup>37</sup> Access2 Immunoassay système (Beckman Coulter, Brea, CA, USA), un système automatisé avec un signal chimiluminescent, a été utilisé pour analyser les concentrations sériques de TSH ultrasensible (us-TSH; 3<sup>ème</sup> génération) et FT4. <sup>38</sup>Des aliquotes de plasma pour les déterminations fractionnées de catécholamines ont été stockées à -20 ° C (1) et purifiées avec de l'albumine jusqu'à leur analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) avec détection électrochimique. <sup>39</sup>, <sup>40</sup> Le système HPLC consistait en une pompe (515; Waters Corp., Milford, Massachusetts, États-Unis), un échantillonneur automatique (717; Waters Corp.), une colonne chromatographique (Resolve C18; Waters Corp.), un détecteur électrochimique (2465; Waters Corp.) et le logiciel de données de chromatographie Empower2 (Waters Corp.). Des aliquotes de sérum pour l'analyse de la sérotonine ont été conservées à -20 ° C jusqu'à la mesure par un kit ELISA commercial ultrasensible (Labor Diagnostika Nord, Nordhorn, Allemagne) après acylation quantitative. <sup>41</sup>; l'analyse ELISA a été effectuée conformément aux instructions du fabricant et chaque réaction a été contrôlée à 450 nm à l'aide du lecteur d'absorbance pour microplaque Sunrise (Tecan, Grödig, Autriche).

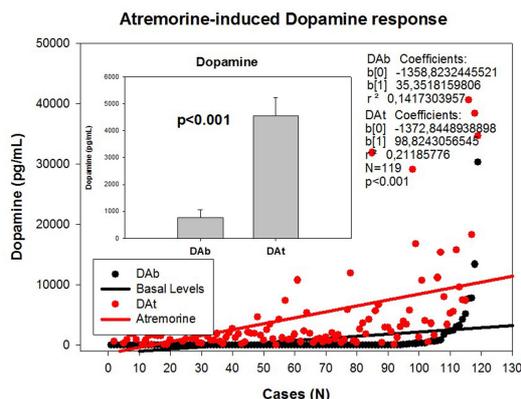
## analyses statistiques

Les données ont été analysées à l'aide des logiciels IBM SPSS Statistics 20 et SigmaPlot 10.0. Les comparaisons entre les groupes ont été étudiées par test *t*, test de somme de rang de Mann-Whitney, test du khi-deux sans correction de Yates et test exact de Fisher, et analyse de corrélation de Pearson (régression non linéaire, statistique de Durbin-Watson, test de normalité, test de variance constante, 95 % de confiance). Toutes les valeurs sont exprimées en tant que moyenne ± SE et le degré de signification a été considéré comme atteint lorsque *p* < 0,05.

## Résultats

### Neurotransmetteurs

Une heure après l'administration d'Atremorine, les taux basaux de dopamine ont augmenté de 762,28 ± 296,94 pg / mL (extrêmes: 8-30,308 pg / mL) à 4 556,51 ± 678,95 (extrêmes: 54-40,603 pg / mL) (*p* < 0,001) ( [Tableau 2](#) ; [Fig. 1](#) ), avec une réponse similaire chez les femmes et les hommes (*p* < 0,001) ( [tableau 2](#) ). Une augmentation significative a été observée dans la noradrénaline (286,52 ± 21,88 pg / ml *contre* 360,72 ± 22,54 pg / ml) (*p* = 0,004) ( [tableau 2](#) ; [figure 2](#) ) et l'adrénaline (21,83 ± 1,31 pg / ml *contre* 30.69 ± 3.70. ) (*p* = 0,01) ( [Tableau 2](#) ; [Fig. 3](#) ), sans modification significative de la sérotonine ([Tableau 2](#) ; [Fig. 4](#) ). La réponse à la noradrénaline de Atremorine était similaire chez les femmes (*p* = 0,05) et les hommes (*p* = 0,01); Cependant, bien que l'adrénaline ait répondu à Atremorine tant chez les femmes que chez les hommes, cette réponse n'était significative que chez les hommes (*p* = 0,05) ( [tableau 2](#) ).

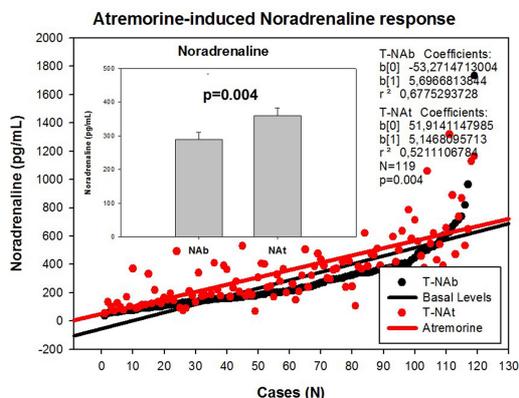


(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16->

31-g001.jpg)

Fig. 1 Réponse à la dopamine (DA) induite par l'atrémerine chez des patients atteints de troubles parkinsoniens.

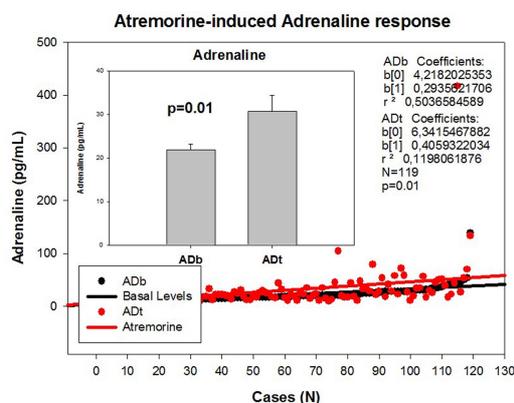
DAb: taux basaux de dopamine; DAT: taux plasmatiques de dopamine 1 heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).



(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16-31-g002.jpg>)

Fig. 2 Réponse à la noradrénaline (NA) induite par l'atrémerine chez des patients atteints de troubles parkinsoniens.

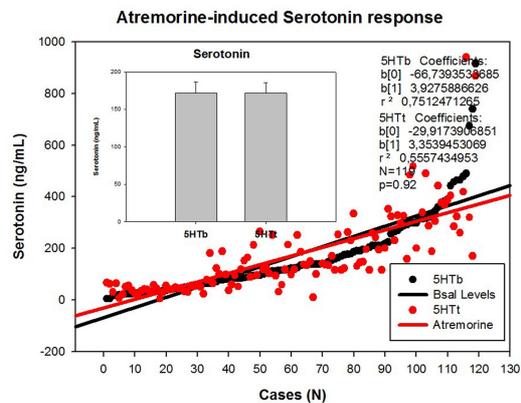
NAb: taux basaux de noradrénaline; NAT: taux plasmatiques de noradrénaline 1 heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).



(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16-31-g003.jpg>)

Fig. 3 Réponse à l'adrénaline induite par l'atrémerine chez des patients atteints de troubles parkinsoniens.

ADb: taux bas d'adrénaline; ADt: taux plasmatiques d'adrénaline 1 heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).



(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16-31-g004.jpg>)

Fig. 4 Réponse à la sérotonine (5-hydroxy-tryptamine, 5HT) induite par l'atreménine chez des patients atteints de troubles parkinsoniens.

5HTb: taux basaux de sérotonine; 5HTt: taux sériques de sérotonine 1 heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).

Tableau 2

Neurotransmetteur induit par atremorine et modifications hormonales

Paramètre	Des cas	Niveaux basaux	Atremorine	p
Noradrénaline (pg / ml)	T	286,52 ± 21,88	360,72 ± 22,54	0,004 A vs B
	F	281,19 ± 26,75	371,70 ± 31,15	0,01 A vs B; 0,91 BF vs BM
	M	295,50 ± 34,48	350,27 ± 32,70	0,05 A vs B; 0,48 AF vs AM
Adrénaline (pg / ml)	T	21,83 ± 1,31	30,69 ± 3,70	0,01 A vs B
	F	18,62 ± 0,89	28,93 ± 6,97	0,22 A vs B; 0,04 BF vs BM
	M	24,88 ± 2,35	32,37 ± 2,95	0,03 A vs B; 0,008 AF vs AM
Dopamine (pg / ml)	T	762,28 ± 296,94	4556,51 ± 678,95	<0,001 A vs B
	F	232,05 ± 107,33	3431,03 ± 676,71	<0,001 A vs B; 0,03 BF vs BM
	M	1266,44 ± 564,98	5626,83 ± 1147,08	<0,001 A vs B; 0,26 AF vs AM
Sérotonine (ng / ml)	T	171,71 ± 14,43	171,31 ± 14,22	0,92 A vs B
	F	158,10 ± 18,07	157,84 ± 19,64	0,98 A vs B; 0,58 BF vs BM
	M	182,10 ± 22,29	184,13 ± 20,55	0,77 A vs B; 0,32 AF vs AM
Prolactine (ng / ml)	T	11,94 ± 1,76	7,32 ± 1,38	<0,001 A vs B
	F	12,89 ± 2,27	7,60 ± 1,74	<0,001 A vs B; 0,01 BF vs BM
	M	11,08 ± 2,67	7,20 ± 2,12	0,003 A vs B; 0,19 AF vs AM
Cortisol (µg / dL)	T	14,47 ± 0,54	10,64 ± 0,46	<0,001 A vs B
	F	15,29 ± 0,96	10,40 ± 0,71	<0,001 A vs B; 0,29 BF vs BM
	M	13,73 ± 0,54	10,35 ± 0,62	<0,001 A vs B; <0,001 AF vs AM
ACTH (pg / ml)	T	31,29 ± 4,12	29,69 ± 3,95	0,77 A vs B
	F	35,10 ± 8,21	31,92 ± 7,49	0,54 A vs B; 0,67 BF vs BM
	M	28,35 ± 2,93	27,71 ± 3,48	0,99 A vs B; 0,35 AF vs AM
GH (ng / mL)	T	1,24 ± 0,20	0,43 ± 0,08	0,002 A vs B
	F	1,72 ± 0,35	0,52 ± 0,12	0,003 A vs B; 0,003 BF vs BM
	M	0,80 ± 0,20	0,38 ± 0,13	0,16 A vs B; 0,05 AF vs AM
FSH (mIU / mL)	T	30,69 ± 3,50	29,62 ± 3,57	0,89 A vs B
	F	54,00 ± 5,52	52,36 ± 5,84	0,80 A vs B; <0,001 BF vs BM
	M	9,58 ± 1,38	9,56 ± 1,40	0,88 A vs B; <0,001 AF vs AM
LH (mIU / mL)	T	14,78 ± 1,61	13,63 ± 1,46	0,68 A vs B
	F	24,52 ± 2,71	22,05 ± 2,48	0,54 A vs B; <0,001 BF vs BM
	M	5,96 ± 0,65	6,21 ± 0,74	0,90 A vs B; <0,001 AF vs AM

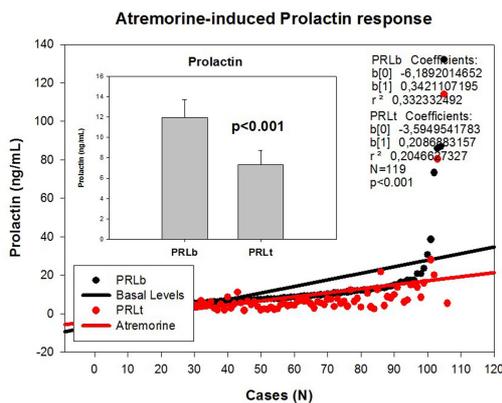
Paramètre	Des cas	Niveaux basaux	Atremorine	p
Testostérone (ng / dL)	M	379,79 ± 24,54	331.18 ± 20.68	0,13 A vs B
Œstrogène (pg / ml)	F	59,23 ± 12,44	58,27 ± 11,83	0.69 A vs B

Données: moyenne ± erreur type.

Abréviations: A: atremorine (60 minutes après le traitement avec 5g d'Atremorine, po); AF: femmes atremorines; AM: mâles Atremorine; B: taux de base (avant le traitement par Atremorine); BF: femmes basales; BM: mâles basaux; F: femmes; M: hommes; T: échantillon total.

**Les hormones**

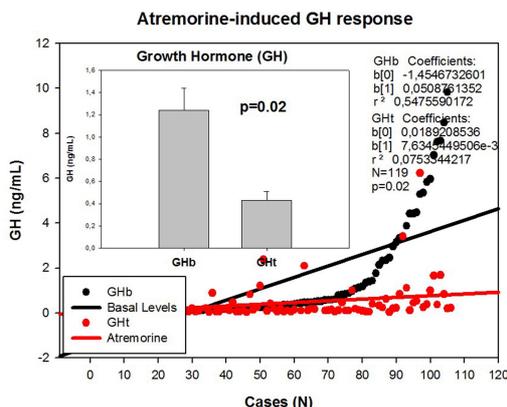
L'atrémerine a induit une diminution significative des taux de prolactine (11,94 ± 1,76 ng / mL contre 7,32 ± 1,38 ng / mL) ( p <0,001) ( Tableau 2 ; Fig. 5 ), de GH (1,24 ± 0,20 contre 0,43 ± 0,08 ng / mL) ( p = 0,002) ( Tableau 2 ; Fig. 6 ) et COR (14,47 ± 0,54 vs 10,64 ± 0,46 µg / mL) ( p <0,0001) ( Tableau 2 ; Fig. 7 ). Aucun changement significatif n'a été observé dans les niveaux d'ACTH, de FSH, de LH, de testostérone et d'œstrogènes en réponse à Atremorine ( Tableau 2 ). Les taux basaux de PRL étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes ( p = 0,05) et les deux sexes ont réagi de manière similaire à Atremorine de manière similaire ( Tableau 2 ). Les taux de GH étaient plus élevés chez les femmes que chez les hommes ( p = 0,003). De plus, les femmes ont présenté une réponse significative à Atremorine ( p = 0,003), tandis que la réponse chez les hommes était plus faible ( Tableau 2 ). Les taux de COR basaux étaient similaires chez les femmes et les hommes, et les patients des deux sexes ont répondu à Atremorine de manière identique ( p <0,001) ( Tableau 2 ). Comme prévu, les taux de FSH et de LH étaient significativement plus élevés chez les femmes que chez les hommes ( p <0,001), sans réponse apparente à Atremorine chez les deux sexes ( tableau 2 ).



(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16-31-g005.jpg>)

Fig. 5 Réponse de prolactine (PRL) induite par atremorine chez des patients présentant des troubles parkinsoniens.

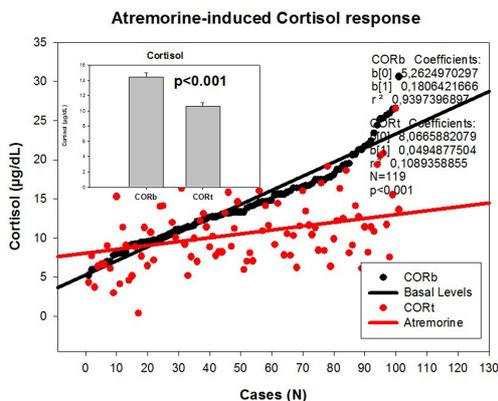
PRLb: taux de prolactine basale; PRLt: taux sériques de prolactine une heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).



(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16-31-g006.jpg>)

Fig. 6 Réponse à l'hormone de croissance (GH) induite par l'atrémérine chez des patients atteints de troubles parkinsoniens.

GHb: taux d'hormone de croissance basale; GHt: taux sériques d'hormone de croissance 1 heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).



(<https://publinestorage.blob.core.windows.net/2614c47a-c18e-48ff-837f-bd8a6f469371/jerp-16-31-g007.jpg>)

Fig. 7 Réponse de cortisol induite par l'atrémérine (COR) chez des patients atteints de troubles parkinsoniens.

CORb: taux de cortisol basal; CORt: taux de cortisol sérique une heure après l'administration d'Atremorine (5 g, po).

### Changements induits par l'Atremorine dans les neurotransmetteurs et les hormones liés à l'ECG

Des différences importantes ont été identifiées dans la concentration périphérique de certains neurotransmetteurs et hormones chez les patients PD en fonction de leur état cardiovasculaire, comme cela a été évalué par l'enregistrement ECG ( [Tableau 3](#) ). Les taux basaux de dopamine se sont avérés significativement plus élevés chez les patients présentant un électrocardiogramme normal par rapport à ceux présentant un électrocardiogramme anormal (  $p = 0,01$  ). Cependant, la réponse de la dopamine à Atremorine était significativement plus élevée dans les trois conditions (ECG normal, ECG limite, ECG anormal) par rapport à leurs taux de base respectifs (  $p < 0,001$  ) ( [Tableau 3](#) ). En revanche, les taux basaux de noradrénaline étaient plus bas dans les cas d'EKG normal que chez les patients présentant un EKG anormal (  $p = 0,01$  ) et seuls les cas d'ECG défectueux ont répondu de manière significative à Atremorine ( [Tableau 3](#) ). Les taux d'adrénaline basale avaient tendance à être plus élevés chez les patients présentant un électrocardiogramme anormal, et la réponse adrénaline induite par l'atrémérine était plus modeste, mais toujours significative, en particulier dans les cas d'ECG dysfonctionnel ( [tableau 3](#) ). Aucune différence significative n'a été détectée dans les taux de base ou la réponse à la sérotonine induite par l'atrémérine chez les patients MP ( [tableau 3](#) ).

Tableau 3

Neurotransmetteur induit par atremorine et modifications hormonales chez des patients parkinsoniens présentant un électrocardiogramme normal, anormal ou limite

Paramètre		Anormal	Limite	Ordinaire	P
Noradrénaline (pg / ml)	B	340,76 ± 39,49	265.30 ± 47.87	249.32 ± 29.00	0,08 A vs B; 0,01 A vs N
	T	405.89 ± 32.61	386,87 ± 56,18	305.12 ± 35.58	0,04 Ab vs At; 0.04 Bb vs Bt
Adrénaline (pg / ml)	B	24,42 ± 2,86	18,60 ± 1,42	20,85 ± 1,40	0.02 Ab vs At
	T	31,21 ± 3,21	22.02 ± 2.83	33,89 ± 8,37	0,04 A vs B
Dopamine (pg / ml)	B	676,57 ± 253,94	824,91 ± 614,33	815.10 ± 621.06	0,01 A vs B; 0.008 A vs N
	T	5984.76 ± 1276.53	4533.43 ± 1686.01	3197.63 ± 750.64	<0.001 Ab vs At, Bb vs Bt, Nb vs Nt
Sérotonine (ng / ml)	B	167.80 ± 24.95	189,91 ± 30,72	160.12 ± 21.08	NS

Paramètre		Anormal	Limite	Ordinaire	P
	T	176,51 ± 22,24	199,82 ± 41,25	152,95 ± 19,28	NS
Prolactine (ng / ml)	B	10,04 ± 1,91	11,61 ± 3,93	13,81 ± 3,36	0,002 Ab <sup>vs</sup> At; 0.05 Bb <sup>vs</sup> Bt
	T	5,56 ± 0,90	5,42 ± 0,94	9,65 ± 3,02	<0.001 Nb <sup>vs</sup> Nt
Cortisol (µg / dL)	B	10,93 ± 0,93	14,00 ± 1,24	14,24 ± 0,79	0,009 Ab <sup>vs</sup> At; 0.05 Bb <sup>vs</sup> Bt
	T	11,72 ± 4,53	10,69 ± 0,98	9,67 ± 0,73	<0.001 Nb <sup>vs</sup> Nt
ACTH (pg / ml)	B	30,09 ± 6,49	38,88 ± 16,48	29,74 ± 3,47	NS
	T	31,11 ± 7,41	36,55 ± 13,53	25,65 ± 3,22	NS
GH (ng / mL)	B	1,00 ± 0,26	1,67 ± 0,42	1,24 ± 0,37	0.04 Ab <sup>vs</sup> At
	T	0,53 ± 0,18	0,44 ± 0,18	0,34 ± 0,09	0.05 Bb <sup>vs</sup> Bt
FSH (mIU / mL)	B	25,86 ± 5,09	51,08 ± 9,00	26,08 ± 5,16	0,006 A <sup>vs</sup> B; 0.003 B <sup>vs</sup> N
	T	26,01 ± 5,45	46,98 ± 9,65	25,78 ± 5,12	0,01 A <sup>vs</sup> B; 0,03 B <sup>vs</sup> N
LH (mIU / mL)	B	11,60 ± 1,61	23,59 ± 4,17	13,83 ± 2,90	0,01 B <sup>vs</sup> N
	T	11,24 ± 1,55	23,01 ± 4,59	11,95 ± 2,26	0,04 A <sup>vs</sup> B; 0,03 B <sup>vs</sup> N
Testostérone (ng / dL)	B	380,36 ± 37,93	407,16 ± 61,97	390,60 ± 41,12	NS
	T	316,95 ± 29,18	353,00 ± 49,60	353,40 ± 36,28	NS
Œstrogène (pg / ml)	B	28,12 ± 3,62	44,10 ± 17,96	95,63 ± 26,44	NS
	T	28,13 ± 3,88	48,15 ± 20,52	86,33 ± 23,40	NS

Données: moyenne ± erreur type.

Abréviations: A: EKG anormal; B: ECG limite; b: niveaux basaux; N: ECG normal; t: 60 minutes après le traitement par Atremorine (5g); NS: différences non significatives.

La réponse de la PRL à Atremorine était complètement étrangère à la fonction cardiovasculaire, avec une réponse significative de la PRL à Atremorine ( $p < 0,001$ ) et aucune différence de niveaux de base associée à la fonction cardiovasculaire ( [Tableau 3](#) ). Les taux de GH ont réagi de manière similaire à Atremorine avec une réponse plus significative dans les cas d' ECG anormal ( $p = 0,04$ ) ou limite ( $p = 0,005$ ) que chez les patients présentant un ECG normal ( [Tableau 3](#) ). Des différences significatives ont été observées entre les taux basaux de FSH chez les patients présentant un électrocardiogramme anormal par rapport à un électrocardiogramme limite ( $p = 0,006$ ) et chez ceux présentant un électrocardiogramme normal par rapport à un électrocardiogramme limite ( $p = 0,003$ ). Ces différences ont persisté après l'administration d'Atremorine ( [Tableau 3](#) ). Une tendance similaire a été observée en ce qui concerne les taux de LH basale, significativement plus élevés chez les patients ECG limites que chez les patients présentant un ECG anormal ( $p = 0,04$ ) ou normal ( $p = 0,01$ ) ( [tableau 3](#) ). L'atremorine n'a pas modifié ces différences ( [tableau 3](#) ). Les taux d'ACTH et de testostérone n'ont montré aucune variabilité significative ( [tableau 3](#) ); Cependant, les taux basaux d'œstrogènes étaient les plus élevés dans les cas d'ECG normal, intermédiaires chez les patients atteints d'ECG limite et les plus bas dans les cas présentant un ECG anormal ( [Tableau 3](#) ).

## Discussion

Lors de la première étude clinique sur Atremorine chez des patients souffrant de troubles parkinsoniens, l'effet puissant de ce nouveau bioproduit sur la dopamine plasmatique a été clairement démontré dans pratiquement 100% des cas recevant une dose orale unique (5 g / jour) d'Atremorine, avec une - Réponse dépendante observée à la fois chez les patients naïfs de traitement (jamais traités auparavant avec des médicaments anti-PD) et chez les patients traités de manière chronique avec des médicaments antiparkinsoniens classiques. [31](#) Cet effet pro-dopaminergique peut être attribué à la riche teneur en L-DOPA naturelle (concentration moyenne de 20 mg / g) dans la composition de Atremorine. Cependant, l'effet neuroprotecteur de ce produit nutraceutique sur les neurones dopaminergiques, tel que démontré dans des études *in vitro* [29](#) et dans des modèles animaux de PD [30](#), ne peut être attribué à la L-DOPA seule, mais à d'autres composants intrinsèques du composé. [29](#), [31](#)

Nous avons postulé que l'Atremorine pourrait être une option pour minimiser le phénomène de «dégradation», étendre l'effet thérapeutique des médicaments antiparkinsoniens classiques et réduire les effets secondaires potentiels, car la co-administration d'Atremorine avec d'autres médicaments antiparkinsoniens permet de réduire la dose du médicament. médicaments conventionnels de 25 à 50%, avec une amélioration des avantages cliniques et une réduction des

réactions indésirables aux médicaments à court et à long terme. [10](#), [31](#) Bien que la poussée dopaminergique induite par Atremorine soit proportionnelle aux taux de DA basaux chez les patients naïfs de traitement et chez les patients traités de manière chronique avec des médicaments antiparkinsoniens, avec une augmentation potentielle de 200 à 500 fois par rapport aux taux de base, sa puissance réelle et ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sont fortement influencés par des facteurs génétiques et pharmacogénétiques. [29](#), [31](#)

Dans la présente étude, nous démontrons que l'Atremorine est un puissant activateur des catécholamines plasmatiques (noradrénaline, adrénaline, dopamine) ( [Tableau 2](#) ; [Fig. 1-3](#) ), sans effet apparent sur la sérotonine ( [Tableau 2](#) ; [Fig. 4](#) ). Les catécholamines sont traitées par trois noyaux principaux (A8-retrobulbal, A9-substantia nigra pars compacta, A10-région tégmentale ventrale) disposés dans la région mésencéphalique où sont organisées les voies mésostriatales, mésolimbiques et mésocorticales. [42](#), [43](#) Les neurones dopaminergiques du mésencéphale dans la région tegmentale ventrale et les neurones noradrénergiques dans le locus coeruleus sont des sources majeures de dopamine et de noradrénaline dans le cortex préfrontal, où ces amines régulent la cognition, le comportement et la fonction psychomotrice. [44](#), [45](#) La noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine et la sérotonine jouent un rôle central dans la physiopathologie du SNC et de l'intestin. La dopamine et la noradrénaline sont impliquées dans la structure chimique des neuromélanines dans la substance noire et le locus coeruleus, respectivement. La dopamine, l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC), le 3,4-dihydroxyphényléthanol (DOPE) et la 3,4-dihydroxyphénylalanine (DOPA) sont principalement responsables de la structure de la neuromélanine provenant de la substance noire, tandis que la noradrénaline, 3,4-dihydroxymandélique l'acide (DOMA) et le 3,4-dihydroxyphényléthylène glycol (DOPEG) sont responsables de la structure de la neuromélanine à partir du locus coeruleus. [46](#) Des carences en ces monoamines se trouvent actuellement dans la MP. [47](#), [48](#)

Les transporteurs de monoamine qui facilitent la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine sont des protéines de transport couplées au sodium appartenant à la famille des neurotransmetteurs symporteurs, également impliquées dans la MP. [49](#), [50](#) hypoactivité du dopaminergique et des systèmes noradrénergiques dans le tronc cérébral sont liées à des symptômes non-moteur et le moteur PD. [51](#), [52](#) La dysrégulation de ces neurotransmetteurs est également impliquée dans une variété de symptômes gastro-intestinaux chez PD [53](#), et tous semblent contribuer aux dysfonctionnements des neurotransmetteurs et de l'autonomie chez PD [51](#), y compris les mécanismes de dyskinesie induite par la L-DOPA [53](#), [54](#) et dysautonomie cardiovasculaire. [55](#) Par conséquent, des doses appropriées de Atremorine seul ou en combinaison avec de faibles doses de médicaments anti-parkinsoniens classiques [56](#) peuvent bénéficier des patients parkinsoniens dans lequel l'appareil de biosynthèse du système de catécholaminergiques est endommagé, y compris la tyrosine hydroxylase (TH), la tétrahydrobioptérine (BH4) cofacteur de TH et l'activité de l'enzyme synthétisant BH4, la GTP cyclohydrolase I, ainsi que les activités de la L-aminoacide aromatique décarboxylase (DOPA décarboxylase), de la dopamine bêta hydroxylase et de la phényléthanolamine N-méthyltransférase, qui synthétisent la dopamine, la noradrénaline, et l'adrénaline, respectivement. [57](#) L'atremérine peut également neutraliser l'apoptose des neurones dopaminergiques nigro-striataux qui, dans les études post-mortem, montrent une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6), ainsi qu'une augmentation des facteurs liés à l'apoptose (p53, Fas soluble, bcl -2, caspases 1-2) et diminution des taux de neurotrophines (BDNF). [57](#)

L'augmentation de la noradrénaline induite par Atremorine pourrait contribuer à l'amélioration clinique et à la neuroprotection, la perte neuronale noradrénergique du locus coeruleus étant exacerbée dans la MP. La noradrénaline exerce des effets critiques sur la modulation de différents types de comportement (cycle veille-sommeil, dépression, anxiété), la fonction psychomotrice, les réponses anti-inflammatoires des cellules gliales, l'activité neurotrophique et la neuroprotection contre la formation de radicaux libres liée au stress oxydatif. [58](#), [59](#) Des études précliniques ont montré qu'Atremorine présentait de puissants effets antioxydants, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs [29](#), [30](#), dont certains pourraient être associés à son effet d'amplificateur noradrénergique. Une déficience prématurée en noradrénaline résultant de la dégénérescence sélective des neurones du locus coeruleus et des ganglions sympathiques a également été postulée comme un événement praecox dans la MP, même avant la neurodégénérescence dopaminergique sélective. [60](#), [61](#) À cet égard, les effets noradrénergiques de l'atremérine peuvent également expliquer, en partie, ses avantages cliniques et biochimiques.

Le système dopaminergique du cerveau moyen est régulé par le système adrénérique central. [62](#) L'augmentation modérée du taux d'adrénaline observés après l'administration Atremorine ( [tableau 2](#) ; [La figure 3](#) ) peut également contribuer à l'amélioration de la neurotransmission dopaminergique dans PD.

Des dysfonctionnements neuroendocriniens et des altérations des rythmes circadiens sont fréquemment observés chez les patients atteints de MP, mais la plupart des résultats sont contradictoires, sans définition claire entre les affections basales et les modifications induites par le

médicament dans les neuropeptides hypothalamus-hypophysaires et les hormones. [63](#) - [65](#) En outre, les sécrétions de PRL et de GH sont directement régulées par les mécanismes dopaminergiques hypothalamiques et supra-hypothalamiques. [66](#) - [68](#) Certaines études ont signalé des taux plus élevés de PRL et de GH chez les patients MP, par rapport aux témoins. [65](#) , [69](#) Chez les patients présentant une atrophie multisystémique, chez lesquels une perte de dopamine hypothalamique a été rapportée, les taux de PRL basaux sont élevés, la L-DOPA augmente la sécrétion de GH et la réponse neuroendocrine à la L-DOPA n'est pas claire [70](#) , ce qui diffère des réponses endocriniennes chez les patients atteints de MP . [71](#) , [72](#) 6-pyruvoyl-tétrahydroptérine synthase est une carence en un déficit en BH4 avec hyperphénylalaninémie, qui est traité avec de la L-DOPA / carbidopa, 5-hydroxytryptophane et BH4. Chez ces patients, les taux sériques de LRP sont élevés en raison de leur état hypodopaminergique et l'administration de L-DOPA réduit la sécrétion de LCP. [73](#) Chez les sujets sains, la L-DOPA aiguë et l'exercice libèrent la GH, mais chez les patients atteints de MP, cette réponse est retardée. [74](#) Dans les études animales, la L-DOPA entraîne une diminution de la réponse à la LRP, alors que les taux de COR ont tendance à augmenter. [75](#) Il a également été postulé que les terminaux noradrénergiques périphériques pourraient contribuer à la régulation de la sécrétion de la PRL. [76](#)

Dans notre étude, Atremorine a induit une diminution significative des niveaux de PRL et de GH ( [Tableau 2](#) ; [Fig. 5](#) , [6](#) ), ainsi qu'une diminution significative des niveaux de COR ( [Tableau 2](#) ; [Fig. 7](#) ). La réponse de la PRL et de la GH à l'Atremorine peut être directement attribuée à l'effet de la L-DOPA sur la synthèse et la libération de dopamine et de noradrénaline, avec pour conséquence l'augmentation des taux de dopamine et de noradrénaline centraux et périphériques ( [Fig. 1](#) ). En revanche, l'effet sur le COR pourrait être principalement influencé par un effet direct de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline sur la glande surrénale, et secondairement par une régulation hypophysaire et / ou hypothalamique de l'ACTH, qui n'a montré aucun changement significatif dans le plasma ( [Tableau 2](#) ). À notre avis, la fonction neuroendocrine dans la MP est encore mal comprise et l'étude des différences dans les affections neuroendocriniennes basales liées à la PD par rapport aux changements neuroendocriniens induits par un médicament anti-PD mérite des études supplémentaires.

La dysfonction cardiovasculaire est une constatation fréquente chez les patients atteints de MP. Les faibles taux plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline, consécutifs à la perte de neurones catécholaminergiques dans le médullaire ventrolatéral rostral, ainsi qu'à la perte de neurones dopaminergiques nigraux, peuvent être responsables d'une diminution de l'activité sympathique [77](#) et d'une dysautonomie cardiovasculaire chez les personnes atteintes de MP. [55](#) Nos conclusions sont en partie en accord avec ce postulat. Nous avons constaté que les patients atteints de MP avec un électrocardiogramme anormal avaient des taux de dopamine plus bas et que les taux basaux de noradrénaline étaient très différents entre les cas d'ECG anormal et normal ( [Tableau 3](#) ). Quoi qu'il en soit, l'administration d'Atremorine a tendance à augmenter les concentrations plasmatiques des trois catécholamines, avec l'impact le plus important sur les concentrations de dopamine et un effet minimal sur les concentrations d'adrénaline ( [Tableau 3](#) ). L'atremorine pourrait également soulager d'autres symptômes non moteurs présents dans la MP, tels que la constipation et d'autres modifications de la motilité gastro-intestinale induites par les mécanismes catécholaminergiques [78](#) , [78](#) . Cependant, des études plus approfondies sont nécessaires sur les effets centraux et périphériques de l'atremorine, notamment en tenant compte du fait que ses effets sont liés au génotype, impliquant à la fois des gènes pathogènes associés à la neurodégénérescence et des gènes de la famille du cytochrome P450 associés au métabolisme du médicament. [31](#)

L'ensemble de ces données indique clairement que l'Atremorine est un bioproduit très sûr pour les patients MP, capable d'exercer un effet puissant sur les catécholamines, en particulier la dopamine et, dans une moindre mesure, la noradrénaline. L'effet de l'atremorine sur l'adrénaline est très modeste et aucun effet sur les taux de sérotonine n'a pu être détecté 1 heure après l'administration orale. L'effet de l'atremorine sur les LRP et la GH devrait résulter principalement de la conséquence première de la régulation hypothalamique induite par la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique, et secondairement d'un effet direct sur l'hypophyse. En revanche, l'effet sur le COR pourrait résulter principalement d'un effet direct sur la glande surrénale et, secondairement, de la régulation hypothalamus-hypophysaire de l'ACTH. D'après ces résultats, Atremorine pourrait aider à optimiser la fonction neuroendocrine dans la MP, en particulier chez les patients atteints de dysrégulation somatotropinergique, lactotropinergique et corticotropinergique. Les effets de l'atremorine sur les catécholamines plasmatiques pourraient également être bénéfiques pour les patients atteints de MP atteints de dysautonomie cardiovasculaire.

## Les abréviations

**5HT**: sérotonine **ACTH**: hormone corticotrope **UN D**: adrénaline **COR**: cortisol **DA**: dopamine  
**ECG**: électrocardiogramme **FSH**: hormone de stimulation de follicule  
**GH**: hormone de croissance

**L-DOPA:**

Acide L-3,4-dihydroxyphénylalanine [(acide 2-amino-3- (3,4-dihydroxyphényl) propanoïque)

**LH:** hormone lutéinisante **N / A:** noradrénaline **PRL:** prolactine **T4:** thyroxine

**TSH:** hormone stimulant la thyroïde

---

## Les déclarations

### Conflit d'intérêt

Tous les auteurs sont membres du personnel d'EuroEspes du Centre de recherche biomédicale EuroEspes (CR, MA, LN, FC, PC, JCC) et d'EuroEspes Biotechnology (LFN, RA, IC). RC est l'inventeur du produit et EuroEspes Co. est le propriétaire du brevet.

### Contributions des auteurs

Rédiger le document et agir en tant qu'IP dans les études cliniques (RC), suivi et gestion des patients dans les essais cliniques (MA, LN, CF, PC), réalisation d'études biochimiques et analytiques (LC, SR), en charge de la génomique et études pharmacogénomiques (JCC), réalisation d'études chimiques et contrôle du contrôle de la qualité du produit dans le cadre d'études précliniques et cliniques (LFN, RA, IC).

---

## Références

- 1 von Campenhausen S, B Bornschein, R Wick, K Bötzel, C Sampaio, Poewe W. Prévalence et incidence de la maladie de Parkinson en Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 473-490 Voir l'article (<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>) (<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>)
- 2 Zou YM, Liu J, Tian ZY, Lu D, Zhou YY. Revue systématique de la prévalence et de l'incidence de la maladie de Parkinson en République populaire de Chine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1467-1472 Voir l'article (<https://doi.org/10.2147/NDT.S85380>) (<https://doi.org/10.2147/NDT.S85380>)
- 3 Muangpaisan W, Hori H, Brayne C. Revue systématique de la prévalence et de l'incidence de la maladie de Parkinson en Asie. *J Epidemiol* 2009; 19: 281-293 Voir l'article (<https://doi.org/10.2188/jea.JE20081034>) (<https://doi.org/10.2188/jea.JE20081034>)
- 4 Hirsch L, Nette Jette, A Frolkis, T Steeves, Pringsheim T. L'incidence de la maladie de Parkinson: une revue systématique et méta-analyse. *Neuroepidemiology* 2016; 46: 292-300 Voir l'article (<https://doi.org/10.1159/000445751>) (<https://doi.org/10.1159/000445751>)
- 5 Savica R, BR Grossardt, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Tendances temporelles de l'incidence de la maladie de Parkinson. *JAMA Neurol* 2016; 73: 981-989 Voir l'article (<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0947>) (<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0947>)
- 6 Pringsheim T, Nette Jette, Frolkis A, Steeves TD. La prévalence de la maladie de Parkinson: une revue systématique et une méta-analyse. *Mov Disord* 2014; 29: 1583-1590 Voir l'article (<https://doi.org/10.1002/mds.25945>) (<https://doi.org/10.1002/mds.25945>)
- 7 Riedel O, Bitters D, Amann U, Garbe E, Langner I. Estimation de la prévalence de la maladie de Parkinson (PD) et des proportions de patients atteints de démence et de dépression associées chez les personnes âgées à partir de données de sinistres secondaires. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 938-943 Voir l'article (<https://doi.org/10.1002/gps.4414>) (<https://doi.org/10.1002/gps.4414>)
- 8 Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Maladie de Parkinson de Quintin C. Les ratios homme-femme augmentent avec l'âge: étude et méta-analyse nationales françaises. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 87: 952-957 Voir l'article (<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312283>) (<https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312283>)
- 9 Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarqueurs de la maladie de Parkinson: présent et futur. *Métabolisme* 2015; 64: S40-S46 Voir l'article (<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.030>) (<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.030>)
- dix Maladie de Cacabelos R. Parkinson: vieux concepts et nouveaux défis. *Pages scientifiques Alzheimers Dis Dement* 2016; 1: 1-3
- 11 Ritz BR, Paul KC, Bronstein JM. Des pesticides et des hommes: une histoire californienne de gènes et d'environnement dans la maladie de Parkinson. *Curr Environ Health Rep* 2016; 3: 40-52 Voir l'article (<https://doi.org/10.1007/s40572-016-0083-2>) (<https://doi.org/10.1007/s40572-016-0083-2>)