

# LA NICOTINOTHERAPIE PAR NICOTINE A L'ETAT PUR TRANSDERMIQUE (NEPT) POUR LA MALADIE DE PARKINSON ET AUTRES MALADIES NEURODEGENERATIVES ET DE LA NEUROTRANSMISSION (DEMENCES TYPE ALZHEIMER, EPILEPSIE ...)

## OBSERVATIONS CLINIQUES APRES 11 ANS

*Dr Gabriel VILLAFANE - Neurologue  
Hôpital Henri Mondor - Créteil  
Hôpital Lionel Vidart - Créteil  
Hôpital Rothschild - Paris*

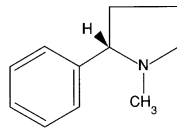
En 1998, le rapport entre le syndrome parkinsonien (seul ou induit par des neuroleptiques) et la nicotine est évident. De là, l'idée de donner pour la première fois de la **nicotine à l'état pur** aux parkinsoniens sous forme de dispositif **transdermique (NEPT)**.

A ce moment là, on ignore que la NEPT a la propriété de se fixer sur des récepteurs nicotiques et des récepteurs dopaminergiques (augmentation de la dopamine) entraînant ainsi l'amélioration des symptômes dans la maladie de Parkinson.

Ensuite des travaux montrent que la NEPT agit aussi sur la capacité de multiplier les récepteurs nicotiques.

En conséquence, le bénéfice est accru pour les neurones dopaminergiques chez le patient parkinsonien et aussi pour les neurones de l'acétylcholine chez le patient atteint de démence type Alzheimer.

### La nicotine : rappel



C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>

La nicotine est un alcaloïde extrait du tabac. C'est une amine tertiaire composée d'un cycle pyridinique et d'un cycle pyrrolidinique. Elle a un poids moléculaire de 162 Da. Elle est volatile et incolore. Elle est liposoluble (facilitant son absorption) et hydro-miscible. Elle est présente sous forme ionisée en milieu acide et non ionisée en milieu alcalin. Une cigarette contient environ 0,5 à 1 mg de nicotine.

### Différence capitale entre la nicotine du tabac et la nicotine des dispositifs transdermiques (nicotine à l'état pur « NEPT »)

Il s'agit de la même molécule de base NEPT, mais c'est son mode de pénétration dans le corps qui diffère.

**Action positive, rapide mais éphémère avec le tabac fumé** (cigarette, pipe...). La nicotine entre très rapidement par le système bronchiale pulmonaire puis rejoint le système vasculaire pulmonaire et une fois dans le flux sanguin, arrive au cerveau en quelques secondes et imprègne les récepteurs dopaminergiques et les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

**Action positive, plus lente, durable (24 heures) avec les dispositifs transdermiques.** Elle se diffuse très lentement par la voie veineuse en passant par la peau dans des zones où il y a suffisamment de graisse sous-cutanée. Elle gagne ensuite le flux sanguin, puis le cerveau.

L'unique différence, qui est **capitale**, est que les dispositifs transdermiques permettent d'absorber seulement de la nicotine, alors que la fumée du tabac contient également 4000 substances toxiques et induisant la dépendance, et des maladies mortelles.

### **Pourquoi la majorité des fumeurs ne s'arrêtent-ils pas de fumer ?**

La nicotine a une propriété que n'ont pas les autres substances : celle de multiplier les récepteurs.

Une personne qui fume double le nombre de ses récepteurs nicotiniques et par conséquent il a besoin d'augmenter la quantité des molécules nicotiniques nécessaires afin de remplir tous ses récepteurs plus nombreux. En effet, elle a une augmentation de ses capacités intellectuelles (cognition, cohérence dans ses pensées).

Si on arrête de fumer, on ne peut plus maintenir son activité acquise et les récepteurs réclament la dose de nicotine qui leur manque.

Alors on met de la NEPT en fonction de la quantité des récepteurs, selon le patient (Dat-Scan). Il faut alors diminuer progressivement le nombre des récepteurs pour rétablir le taux normal.

Le fumeur remplace donc la cigarette par le dispositif transdermique mais au bout d'un an, il constate que son potentiel acquis durant sa période fumeur a chuté.

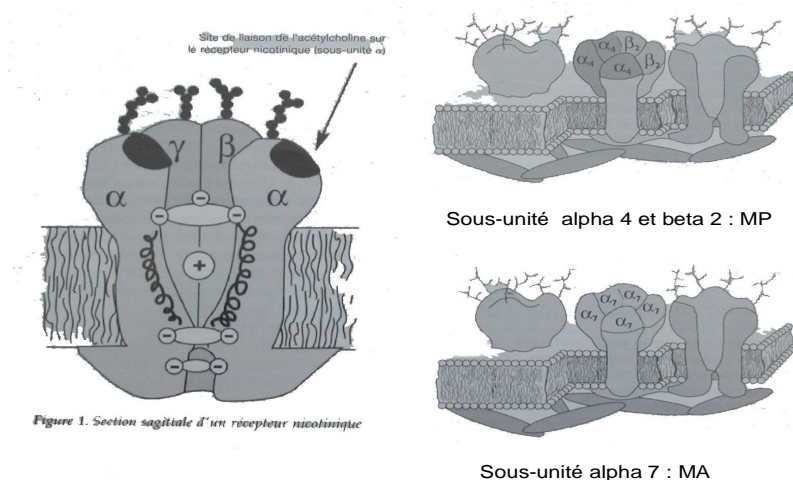
La NEPT redonne la quantité de récepteurs nicotiniques qu'il faut pour retrouver son potentiel de base mais l'ex fumeur est fébrile car il a toujours gardé son envie de fumer.

**En effet, dans la cigarette, il y a 4000 substances qui ont des propriétés addictives et cancérogènes qui n'ont rien à voir avec la nicotine à l'état pure (Jean-Pol TASSIN).**

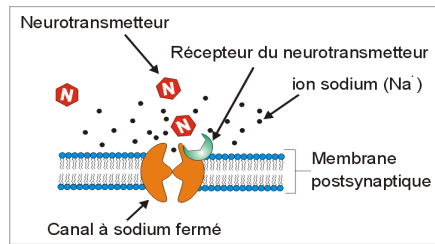
De ce fait, la majorité des fumeurs ne s'arrête pas de fumer....

### **Mode d'action de la nicotine à l'état pur transdermale (NEPT)**

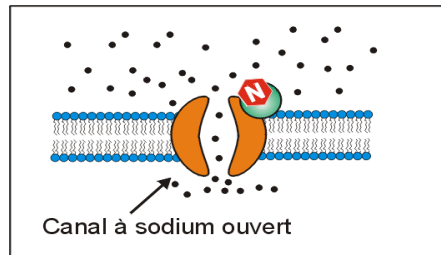
Les mécanismes d'action de la NEPT sont les mêmes pour les maladies neurologiques et neurodégénératives centrales et périphériques.



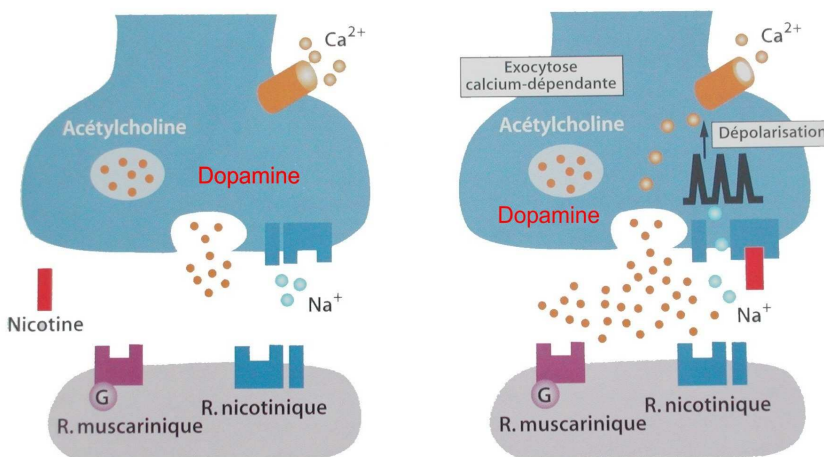
Mode d'action des canaux ioniques du sodium qui interviennent dans différents types de la neurotransmission comme l'épilepsie frontale basse (à l'origine des mutations génétiques des récepteurs nicotiques).



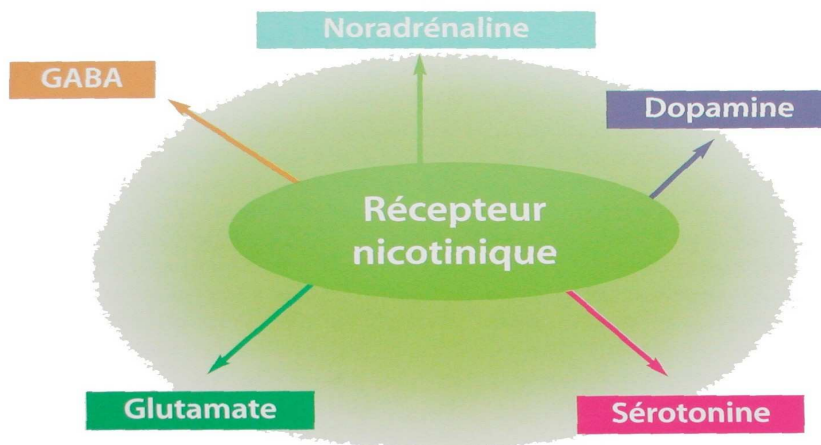
Une fois les canaux ioniques ouverts par le sodium (Na) le potassium (K) peut jouer le même rôle pour les mêmes canaux ioniques en équilibrant la neurotransmission de la membrane neuronale et ainsi trouver un équilibre excitateur et inhibiteur (neuromodulateur) en améliorant les crises d'épilepsie.



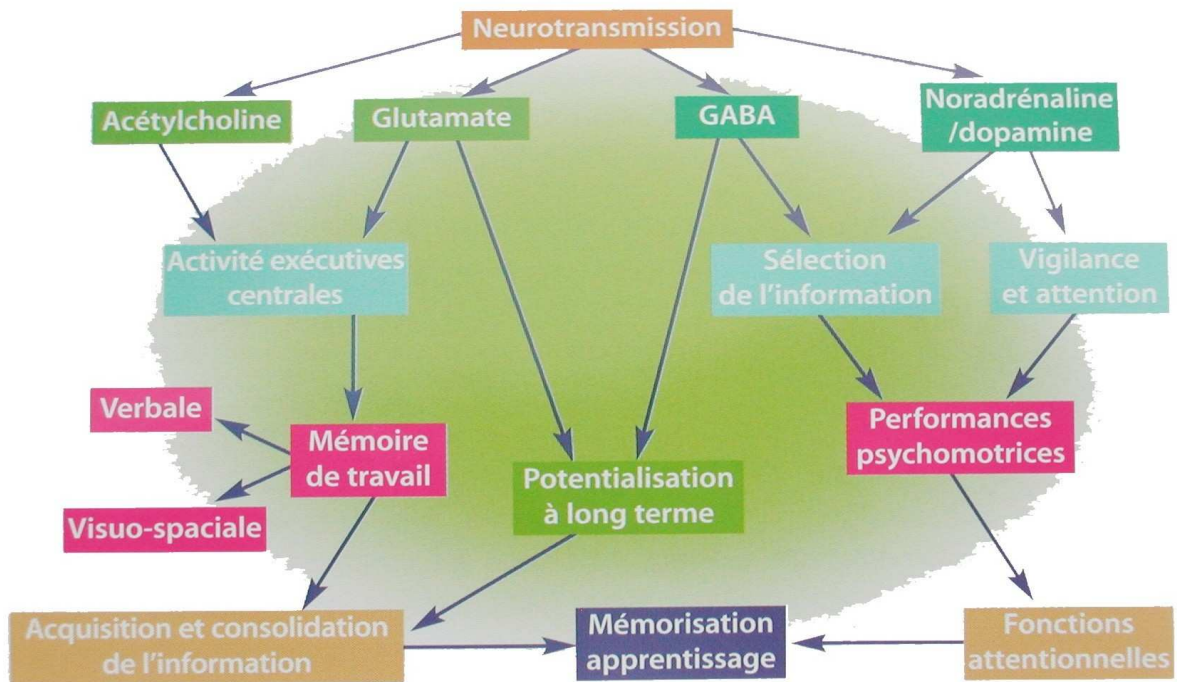
## Mécanisme d'action du contrôle de la transmission cholinergique et dopaminergique



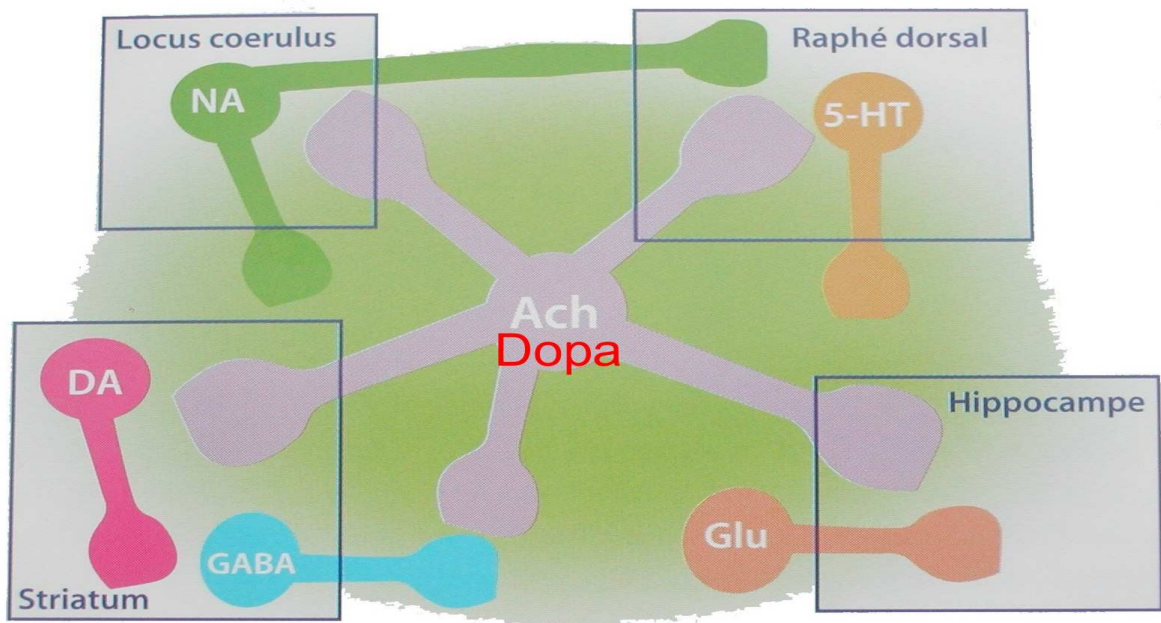
## Récepteur nicotinique et modulation des autres neurotransmetteurs



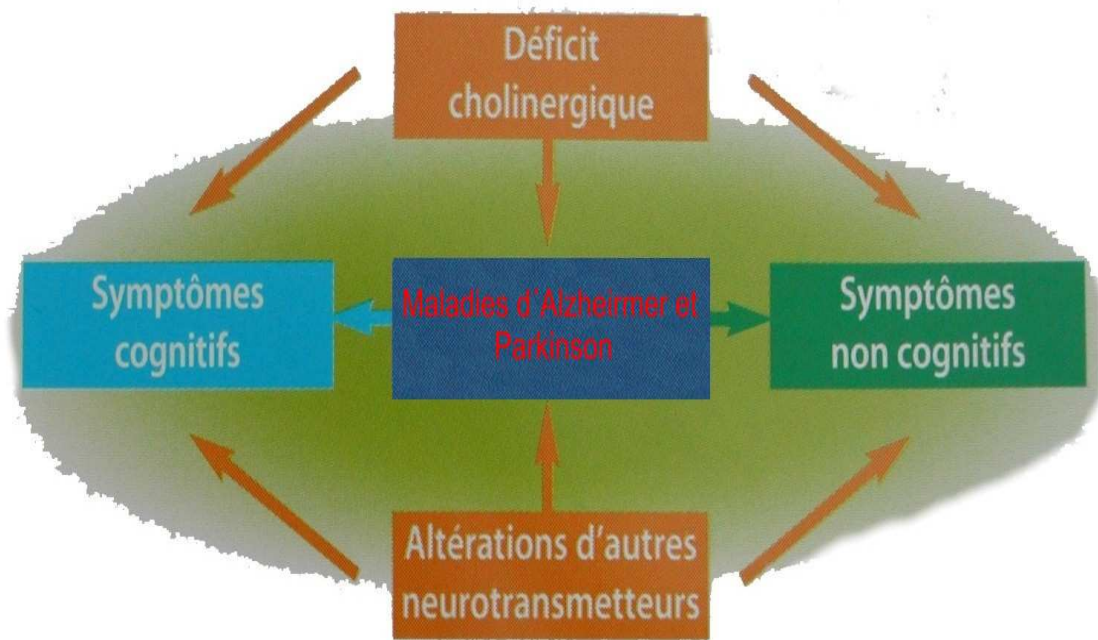
**Rôles des principaux neurotransmetteurs dans les processus d'apprentissage, de la mémorisation et de la locomotion**



**Principales interactions entre l'acétylcholine, la dopamine et les autres transmetteurs**



**Anomalies de la neurotransmission au cours de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson et rôle cholinergique de la NEPT**



### 1/ La neurotransmission

**La nicotine à l'état pur est un neurotransmetteur** qui intervient au niveau de la synapse neuronale, des récepteurs de la dopamine dans le cas de la Maladie de Parkinson et des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine dans le cas de la Maladie d'Alzheimer.

Dans la MP, la nicotine transdermale se fixe sur le récepteur de la dopamine en se multipliant et en donnant une action pré et post synaptique beaucoup plus forte et adaptée au niveau de la neurotransmission de la dopamine et des autres médiateurs comme par exemple la sérotonine.

La muscarine a une action juste pré synaptique.

Concernant les démences, notamment celles associées à la MP, la NEPT intervient au niveau de la neurotransmission en favorisant la libération des glutamates dans le système glutamaergique et par la suite, l'amélioration de la neurotransmission pré et post synaptique du glutamate en agissant sur les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate)

### 2/ La neuromodulation

**La nicotine est un neuromodulateur** des neurones du système nerveux central.

Dans la MP, elle met en route les récepteurs de la dopamine. Donc l'action neuromodulatrice de la nicotine permet aux autres catécholamines de retrouver leurs fonctions normales, leurs places anatomique et physiologique et ce, en quantité suffisante.

Une neuromodulation s'installe c'est-à-dire qu'il y a re-stockage au niveau du système nigro-striatal des autres neurotransmetteurs et par conséquent, on observe un fonctionnement de ce système proche de la normale au fur et à mesure du traitement au long cours.

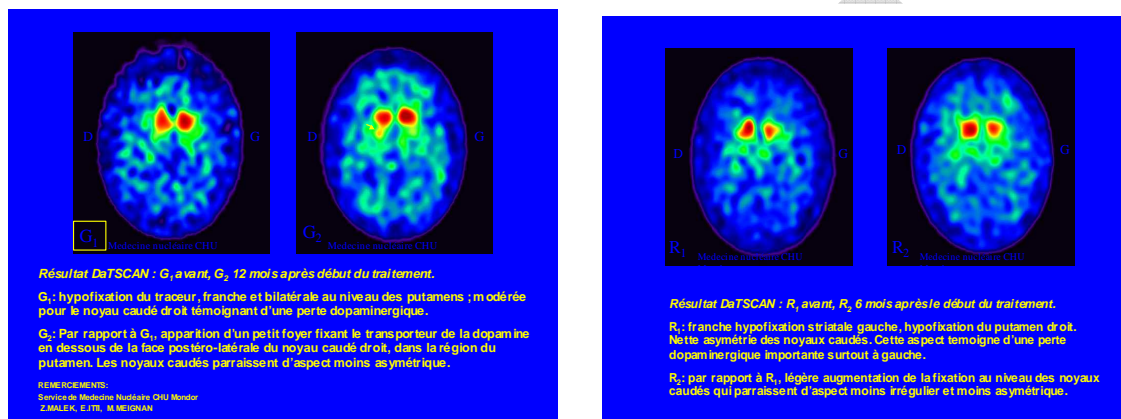
La NEPT agit sur les canaux ioniques comme neuromodulateur surtout sur celui du sodium et du potassium, notamment dans l'épilepsie provoquant ainsi leur ouverture modérée. Le système glutamaergique n'a pas d'action extrême, ni excitation, ni inhibition (épilepsie).

### 3/ La neuroprotection

La neuroprotection est déjà confirmée chez l'animal et bientôt chez l'être humain. Il y a un ralentissement de l'évolution morbide de la MP et hypothétiquement (logique pharmacologique réelle) des autres maladies neurodégénératives qui touchent à la neurotransmission centrale et périphérique (Sclérose en Plaques, Sclérose Latérale Amyotrophique, maladie de Charcot-Marie-Tooth, maladie de Huntington, certaines myasthénies et autres maladies qui touchent la plaque neuromusculaire au niveau de la jonction neuromusculaire où se situent de nombreux récepteurs de la nicotine).

Les observations cliniques et d'imagerie (DAT-Scan) montrent que la maladie a un ralentissement significatif de son évolution à partir du traitement par la NEPT.

Ci-après, images du cerveau avant et après traitement sous NEPT :



Ce sont des arguments très forts pour confirmer l'hypothèse de l'action neuroprotectrice de la NEPT, à savoir le ralentissement des symptômes, voire l'arrêt de l'évolution de la maladie et par conséquent la diminution du traitement antiparkinsonien (surtout la L Dopa thérapie journalière).

#### 4/ Sécrétion de facteurs neurotrophiques

Des facteurs **neurotrophiques** sont **secrétés** à partir de l'administration de la nicotine à l'état pur, améliorant la **neuroprotection** :

- GDNF (glial cell derived neurotrophic factor) dans la Maladie de Parkinson
- BDNF (brain-derived neurotrophic factor)
- CNTF (ciliary neurotrophic factor), la NT-3 (neurotrophin-3)

#### 5/ Action tricanaliculaire

La nicotine agit sur les canaux ioniques par le biais de l'action tricanaliculaire.

La NEPT agit comme **un agoniste dopaminergique indirect** en multipliant le nombre de récepteurs nicotinniques et en ouvrant les canaux calciques des neurones permettant ainsi une meilleure transmission dopaminergique dans la MP, et de l'acétylcholine dans la MA et en ouvrant les canaux du sodium et du potassium dans l'épilepsie.

#### Les effets

Dans 90 à 95% des cas, la NEPT est administrée à haute dose et de façon chronique.

Dans 5 à 10% des cas, il faut également l'administrer de façon chronique mais à des doses moins importantes. Il s'agit :

- des patients qui ont une diminution des récepteurs nicotiques centraux et périphériques
- des patients qui présentent une intolérance à la nicotine comme à d'autres types de médicaments en général
- des patients peu réceptifs à la L-Dopa.

La nicotinothérapie a une action positive pour la majorité des patients parkinsoniens :

- qui présentent la forme Akineto-Rigide
- qui ont des dystonies et des dyskinésies très importantes Score Obeso III à IV
- qui ont des tremblements purs de repos classés I et II dans l'échelle UPDRS III (moteur).

Il n'est pas exclu de trouver des sujets parkinsoniens plus ou moins réactifs à la molécule de nicotine comme à d'autres médicaments.

Même si l'on n'obtient pas d'amélioration pour ces cas, il est positif de donner des petites doses adaptées au sujet pour avoir au moins la sécrétion d'un facteur neurotrophique GDNF (glial cell derived neurotrophic factor) afin que la maladie puisse ralentir son évolution. Ainsi, même avec de faibles doses de nicotine, une action neuroprotectrice semble être assurée.

On a constaté **une diminution de la tension artérielle maximale** à partir de la prise de NEPT à doses moyennement hautes.

Pour les patients parkinsoniens qui souffrent d'hypotension orthostatique, il faut ajouter à la nicotinothérapie des hypertenseurs qui vont équilibrer la tension artérielle.

Après l'étude pilote réalisée auprès des patients parkinsoniens sous NEPT à **hautes doses et à long terme**, et avec la participation des angiologues, cardiologues, pharmacologues, on a observé sous **laser** que les capillaires des vaisseaux des petites et moyennes artères ont une **vasodilatation très importante, ce qui implique une meilleure irrigation de tous les tissus du corps** (comme par exemple la peau), et une amélioration de la microcirculation au niveau des artères cérébrales et des autres organes qui dépendent des petites artères.

Jusqu'à ce jour, on n'a pas constaté d'aggravation de la MP chez les patients sous nicotinothérapie, ni cliniquement, ni à l'imagerie.

On peut imaginer aujourd'hui qu'il en va de même pour les autres maladies neurodégénératives dont celles d'Alzheimer, PSP, démence à corps de Lewy,...

Au bout de 4 à 8 mois de traitement :

- on peut diminuer les traitements antiparkinsoniens, de 50% en ce qui concerne la dopamine (L-Dopa)
- on peut diminuer ou continuer les Agonistes Dopaminergiques selon le cas puisqu'ils ont un effet synergique avec la nicotine pour la majorité des cas.

Grâce au Pet-Scan F 18, puis au Dat-Scan I 123, on a constaté :

- une **diminution physiologique des récepteurs nicotiques chez des sujets sains, âgés de 65 à 95 ans** qui va éventuellement entraîner de façon indirecte un syndrome parkinsonien physiologique nommé syndrome parkinsonien sénile
- chez les sujets atteints la **diminution pathologique des récepteurs nicotiques est très importante bien avant le diagnostic de la maladie.**

Si on parvient, grâce à l'imagerie à bien préciser le nombre de récepteurs dopaminergiques pour la MP, et des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine pour la MA, non fonctionnels ou dégénérés, on pourra :

**A - situer la date exacte du début de la maladie pour un Parkinson déclaré.** On peut envisager de mieux adapter la dose exacte et le temps du traitement nicotinique.

**B - prévoir le moment de la déclaration de la maladie** pour les patients jeunes et asymptomatiques potentiellement suspects de déclarer une MP ou une autre maladie neurodégénérative.

La NEPT pourrait avoir un rôle préventif et être utilisée chez les sujets sains, ainsi que chez les sujets qui ont une prédisposition familiale à développer une MP ou autres maladies neurodégénératives, en multipliant le nombre de récepteurs nicotiniques, et ainsi repousser les symptômes et retarder l'apparition de la maladie.

### **Les symptômes améliorés par la nicotinothérapie sont par ordre chronologique :**

- dystonie
- dyskinésie
- hypokinésie
- akinésie
- rigidité
- mémoire pour la forme Parkinson-Démence type Alzheimer

Plus tardivement :

- tremblements de repos pur – modéré (I-II score UPDRS moteur)
- symptômes neurovégétatifs (hypotension orthostatique, constipation, salivation...)

### **Le traitement**

#### **Doses estimées : entre 0,2 et 2 à 5 Mg/Kg/24h MP**

D'après les observations actuelles, à 11 ans de recul, il semblerait que la durée de la NEPT doit être égale à la quantité des années passées depuis l'apparition des premiers symptômes de la maladie et NON depuis la confirmation du diagnostic de la MP

Une fois que la NEPT a dépassé la durée des premiers symptômes de la maladie, UNE DOSE FAIBLE d'entretien semble être obligatoire pour éviter la récurrence des symptômes et une fenêtre tous les 6 ou 12 mois, d'un mois s'impose du à la saturation des récepteurs nicotinique comme par exemple la digoxine administrée du lundi au vendredi avec arrêt systématique le week-end chez les patients cardiaques.

Après 1 mois d'arrêt du traitement nicotinique, les symptômes reviennent, mais beaucoup moins importants que ceux du début de la maladie.

La réintroduction du traitement entraîne la rémission rapide des symptômes (entre 4 à 6 semaines).

### **Hypothèses des intolérances à la NEPT**

- Aujourd'hui il n'existe pas une seule MP mais plusieurs (par exemple génétiques et autres)
- Saturation des récepteurs nicotiniques
- Hypothétiquement les sous-types de récepteurs nicotiniques alpha 6 seraient antagonistes de l'action cholinergique de la nicotine chez le récepteur nicotinique (donc cette sous-unité alpha 6 liée à la NEPT pourrait être un des facteurs neuromodulateurs).



### Effets indésirables et correction

- Nervosité (voire fausse aggravation du tremblement Parkinsonien si tremblement émotionnel) : *BZD = Diazepan; Bromazepan; Myolastan*
- Hypersexualité (nicotine + Ag. Dopaminergique) : *idem*
- Nausées à doses hautes, rares vomissements : *Domperidone*
- Tension artérielle surtout systolique : diminution de 2 à 4 points lorsqu'on dépasse entre 35 à 45 mg de nicotine par jour. Il faut surtout veiller à l'aggravation de la tension orthostatique du malade parkinsonien.  
Hypotension Orthostatique : *Midodrine 2,5 Mg 7,5 Mg à 15 à 30 Mg/J*

### Conclusion

Par conséquent, en appliquant la NEPT de façon précoce à titre préventif ou thérapeutique, on pourrait retarder au maximum l'apparition des symptômes, ou arrêter leur évolution, de la MP et éventuellement des autres maladies neurodégénératives, notamment la MA, la PSP, la démence à corps de Lewy,...

Une prise en charge anticipée de la MP aurait pour conséquences :

- une **diminution du nombre des malades dépendants** (non autonomes dans les gestes de la vie quotidienne) selon la date d'apparition des symptômes
  - une **diminution des traitements dispensés** (invasifs et médicamenteux classiques)
  - une **diminution du coût financier pour la Sécurité Sociale** (souci actuel compte tenu l'allongement de l'espérance de vie qui entraîne l'augmentation globale de la population saine, et bien évidemment des sujets malades qui génèrent des dépenses de santé au long cours.