

Un traitement pour les patients atteints de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson touche des patients âgés de plus de 50 ans. Le diagnostic de la maladie de Parkinson repose sur l'existence de trois principaux symptômes moteurs (n'étant pas forcément tous présents en même temps, touchant longtemps un seul côté du corps et qui peuvent être d'intensité variable). Il s'agit :

- d'une lenteur dans la mise en œuvre et la coordination des mouvements, comme ceux permettant la marche ;
- d'une rigidité excessive des muscles, qui provoque notamment une posture penchée vers l'avant ;
- de tremblements, survenant au repos, affectant surtout les mains et les bras.

Un traitement, composé de deux molécules, la L-DOPA (ou Lévodopa) et la Carbodopa, permet de réduire ces symptômes.

Expliquer le mode d'action de l'association de la L-DOPA et de la Carbodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson.

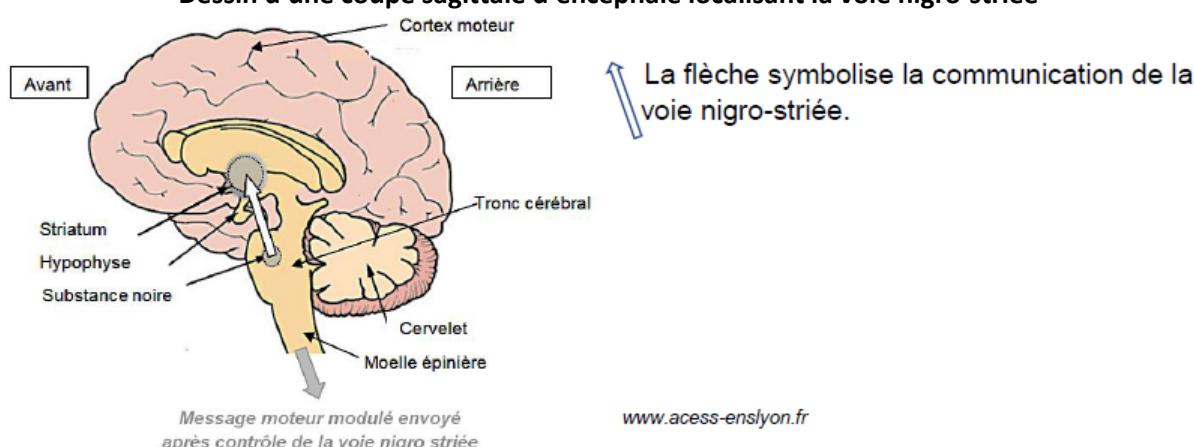
Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données issues des documents et les connaissances complémentaires nécessaires.

Document 1 : la voie nigro-striée et son rôle

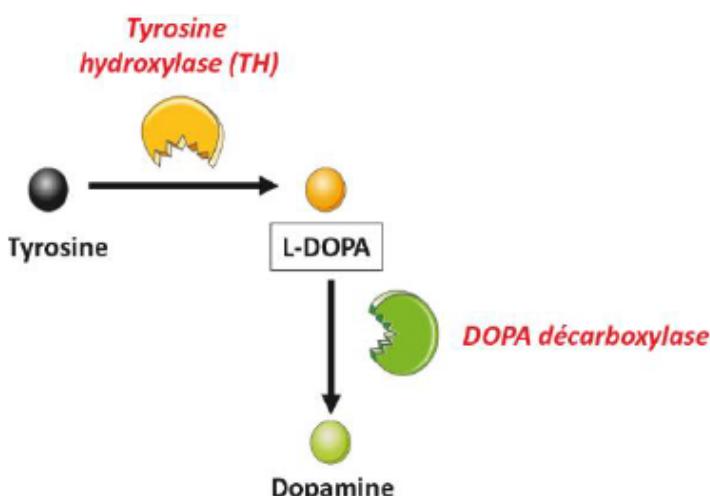
La voie nigro-striée est essentielle dans le contrôle des mouvements automatiques et dans la qualité des mouvements volontaires.

Le neurotransmetteur impliqué dans ces communications entre substance noire et striatum est la dopamine.

Dessin d'une coupe sagittale d'encéphale localisant la voie nigro-striée



Document 2 : voie de biosynthèse de la dopamine



La dopamine est synthétisée à partir de la tyrosine. Cet acide aminé est à l'origine d'un neurotransmetteur : la dopamine.

Deux enzymes interviennent dans cette transformation : la tyrosine hydroxylase et la DOPA décarboxylase.

Ces réactions de biosynthèse peuvent se réaliser dans le cytoplasme des neurones de la substance noire ainsi que dans les organes et tissus périphériques (organes et tissus ne constituant pas le système nerveux central).

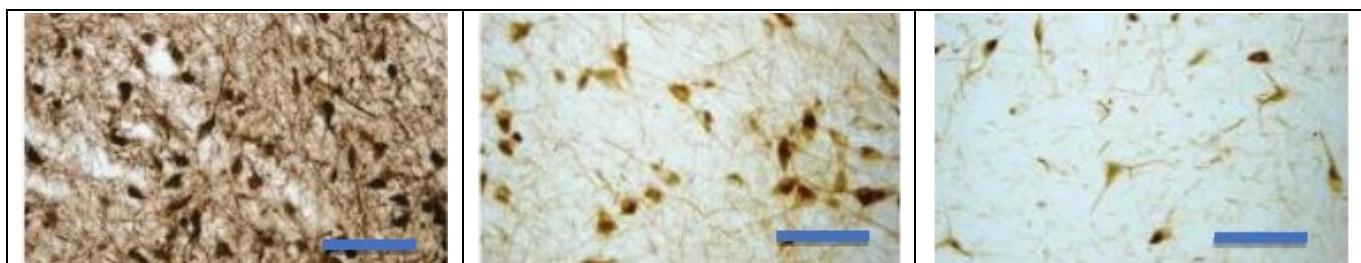
Source : <https://www.elsevier.com>

Document 3 : évolution de la quantité d'une enzyme dans les neurones de la substance noire au cours de l'évolution de la maladie

On réalise des micrographies de la substance noire prélevée après la mort :

- chez des individus ayant été atteints de la maladie de Parkinson pendant des durées différentes (B et C) ;
- chez un individu non atteint de la maladie de Parkinson (A).

Une technique permet de détecter sur des coupes de tissus, grâce à des anticorps spécifiques, la tyrosine hydroxylase contenue dans les neurones dopaminergiques. La présence de ces anticorps est visualisée par une coloration noire.



La barre d'échelle est de 100 µm pour les 3 observations.

A : individu non atteint de la maladie de Parkinson

B : individu atteint de la maladie de Parkinson depuis 5 ans

C : individu atteint de la maladie de Parkinson depuis 11 ans

Source : article "Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease" par Kordower et collaborateurs, Brain 2003

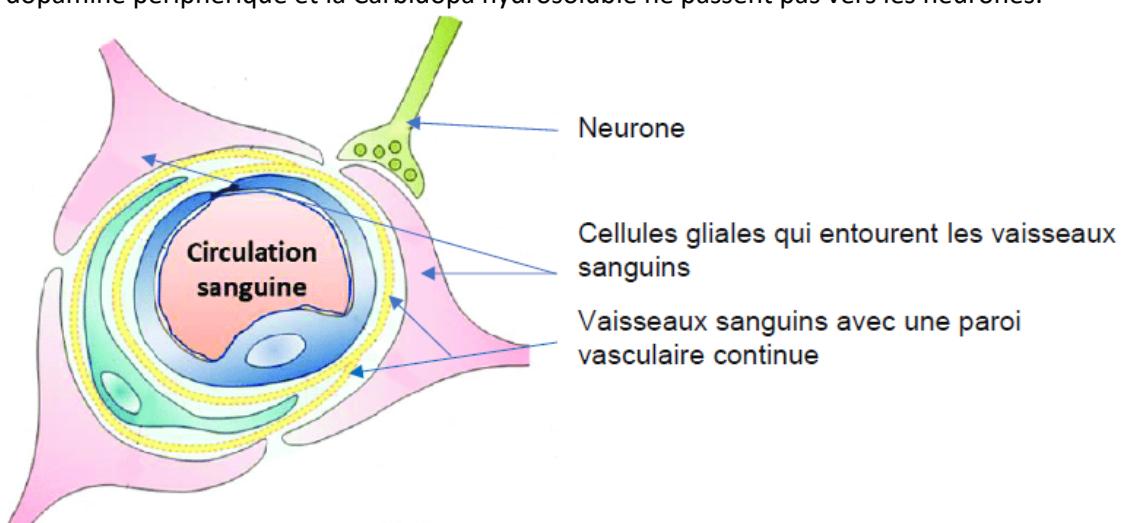
Document 4 : rôle de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est constituée :

- de la paroi continue des vaisseaux sanguins ;
- des cellules gliales, qui entourent les vaisseaux sanguins.

La barrière hémato-encéphalique exerce une fonction de sélection sur les substances livrées aux neurones en contrôlant les échanges entre le sang et les cellules du cerveau et notamment, concernant le cas étudié :

- le passage de la tyrosine et des médicaments liposolubles comme la L-DOPA vers les neurones est possible ;
- la dopamine périphérique et la Carbidopa hydrosoluble ne passent pas vers les neurones.



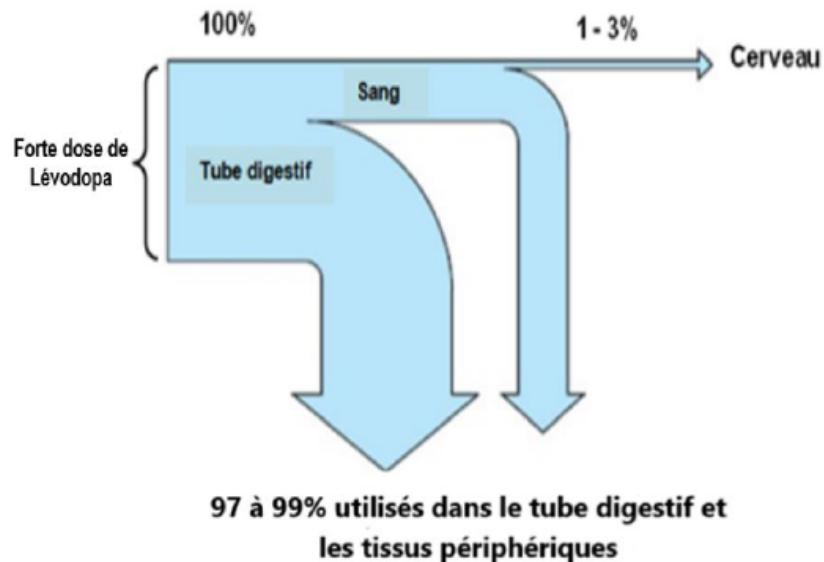
Source : <https://www.sciencesetavenir.fr>

Document 5 : suivi de l'utilisation de la L-dopa seule ou associée à la Carbidopa

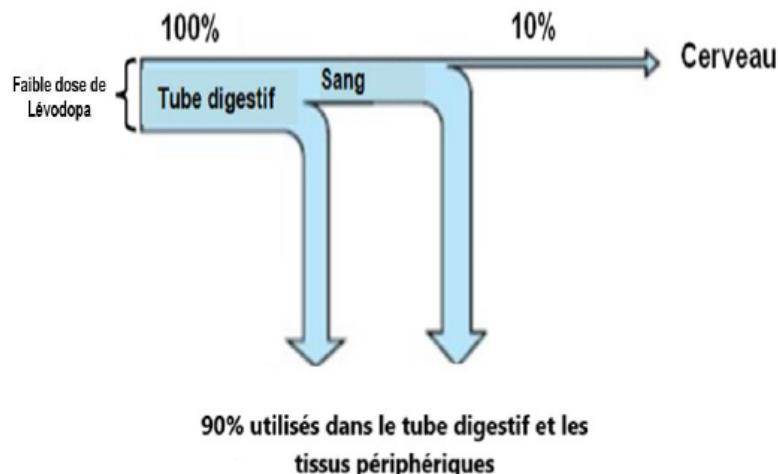
Le médicament administré aux malades est composé de L-Dopa et de Carbidopa. Le médicament est pris par voie orale, absorbé au niveau de l'intestin et transporté par le sang.

- La Carbidopa inhibe La DOPA décarboxylase.
- La DOPA décarboxylase est présente dans les neurones de la substance noire mais aussi dans les bactéries du microbiote intestinal et dans d'autres cellules comme celles du foie par exemple.
- Si la L-DOPA est transformée dans les organes et tissus périphériques, elle ne pourra pas être utilisée au niveau des neurones du cerveau comme ceux de la substance noire.

Cas où la L-DOPA (Lévodopa) est administrée seule et en forte dose



Cas où la L-DOPA est administrée en faible dose en l'associant à la Carbidopa



Source : https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Hermans/05_fullpage_parkinson_2007BW.pdf

Éléments de correction.

Compréhension globale.

- La voie nigro-striée, essentielle au contrôle des mouvements volontaires, est affectée chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson (troubles moteurs) : ces dernières ne synthétisent pas suffisamment de dopamine suite à une carence en enzyme tyrosine hydroxylase (TH).
- Le traitement proposé combine 2 molécules : L-Dopa, produit issu de l'action de la TH, et Carbidopa qui empêche l'utilisation de la L-Dopa par les tissus périphériques permettant d'accroître son passage vers les neurones de la voie nigro-striée aboutissant au rétablissement (au moins partiel) d'une synthèse de dopamine.

Documents 1/2.

- Sans dopamine, la communication au niveau de la voie nigro striée (substance noire → striatum) ne peut s'opérer correctement chez les malades atteints de la maladie de Parkinson (message moteur mal contrôlé).
- La dopamine est synthétisée à partir du substrat tyrosine transformé en un produit intermédiaire, la L-DOPA, grâce à l'action de l'enzyme tyrosine hydroxylase.
- La transformation de ce produit intermédiaire en dopamine s'opère grâce à l'action d'une autre enzyme la DOPA-décarboxylase.
- Ces réactions de biosynthèse peuvent se réaliser dans le cytoplasme des neurones de la substance noire ainsi que dans les organes et tissus périphériques (= en dehors du système nerveux central).

Document 3.

- Chez les malades parkinsoniens, il existe une carence en enzyme tyrosine hydroxylase (TH) et cette carence s'accroît avec le temps.
- La carence en dopamine chez ces malades est la conséquence de l'absence de cette enzyme.

Document 4.

- La tyrosine, substrat de cette enzyme, passe la barrière hémato-encéphalique mais elle n'est pas correctement transformée en produit intermédiaire à cause de la carence en TH chez les malades.
- Hypothèse. Il convient de combler la carence en TH chez les malades grâce au traitement soit en administrant cette enzyme, soit en administrant le produit de la réaction catalysée par cette enzyme à savoir la L-DOPA, soit en administrant de la dopamine par voie exogène (médicamenteuse).
- La dopamine périphérique ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et ne peut pas être utilisée dans la communication de la voie nigro-striée. Il convient donc de trouver un traitement n'administrant pas de la dopamine exogène car cette dernière ne resterait que dans la circulation sanguine.

Document 5.

- La L-DOPA est transformée en dopamine ailleurs que dans la substance grise grâce à la Dopa-décarboxylase présente au sein du microbiote et au sein d'autres cellules dans l'organisme.
- Le traitement présenté propose une administration de L-DOPA seule à forte dose ou à plus faible dose accompagnée de la molécule Carbidopa :
 - à faible dose et en présence de Carbidopa, 10 % de la L-DOPA sont transmis au cerveau en passant la barrière hémato-encéphalique.
 - si L-DOPA est administrée à plus forte dose sans la Carbidopa, seulement 3 % de la L-DOPA accède au cerveau.
- La L-Dopa ingérée par voie orale va dans l'intestin puis dans le sang. Elle est alors transformée excessivement dans le tube digestif et les tissus périphériques, car l'enzyme Dopa décarboxylase est aussi présente en grande quantité dans ces 2 régions. Ainsi, en ingérant la L-Dopa seule, il n'en restera plus pour les cellules nerveuses alors qu'elle peut pourtant passer la barrière HE (car liposoluble).
- Il faut donc bloquer la transformation de la L-DOPA dans l'intestin et les tissus périphériques afin qu'il en reste une plus grande quantité pour les neurones. Or la carbidopa inhibe l'enzyme dopa-décarboxylase et a l'avantage de ne pas pouvoir passer la barrière HE (car hydrosoluble) : elle va donc agir uniquement au niveau de l'intestin et des tissus périphériques, mais pas au niveau des neurones de la substance noire.
- La combinaison des 2 molécules permet donc la synthèse de dopamine spécifiquement dans les neurones de la substance noire.

Démarche de résolution personnelle. Une démarche est considérée comme cohérente si elle est logique et qu'elle permet de répondre au problème posé.

| 2 | 1 | 0 |
|--|---|--|
| Construction d'une démarche cohérente bien adaptée au sujet | Construction insuffisamment cohérente de la démarche | Absence de démarche ou démarche incohérente |

Analyse des documents et mobilisation des connaissances, dans le cadre du problème scientifique posé

| 3 | 2 | 1 | 0 |
|---|---|---|--|
| Informations issues des documents pertinentes, rigoureuses et complètes et connaissances mobilisées pertinentes et complètes pour interpréter | Informations issues des documents incomplètes ou peu rigoureuses et connaissances à mobiliser insuffisantes pour interpréter | Seuls quelques éléments <i>pertinents</i> issus des documents et/ou des connaissances | Absence ou très mauvaise qualité de traitement des éléments prélevés |

Exploitation (mise en relation/cohérence) des informations prélevées et des connaissances au service de la résolution du problème. Les mises en relations opérées permettent de résoudre le problème. Il peut s'agir d'une mise en relation d'informations d'un document avec une ou des connaissances, d'une mise en relation entre des informations de différents documents, d'informations de différents documents et de connaissances, etc.

| 3 | 2 | 1 | 0 |
|--|---|---|---|
| Argumentation complète et pertinente pour répondre au problème posé | Argumentation incomplète ou peu rigoureuse | Argumentation absente et/ou réponse explicative absente ou incohérente | |
| Réponse <i>explicative cohérente et complète</i> avec le problème posé | Réponse explicative cohérente avec le problème posé | Absence de réponse ou réponse non cohérente avec le problème posé | |