



HAL
open science

Le mucuna pruriens et ses propriétés dopaminergiques

Édouard Gachet

► **To cite this version:**

Édouard Gachet. Le mucuna pruriens et ses propriétés dopaminergiques. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-02000271

HAL Id: dumas-02000271

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02000271v1>

Submitted on 31 Jan 2019

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.

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 7 juillet 2017
Par Edouard GACHET

**LE MUCUNA PRURIENS ET SES PROPRIETES
DOPAMINERGIQUES**

Membres du Jury :

Mr CHILLON Jean-Marc, Docteur en pharmacie, Professeur à l'UFR de Pharmacie,
directeur et président

Mr GUILBAUT Henry, Docteur en pharmacie, membre

Mr RICHARD Vianney, Docteur en pharmacie, membre

GACHET, Edouard

Le *Mucuna pruriens* et ses propriétés
dopaminergiques

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2017

Président : Monsieur Jean Marc CHILLON, Docteur en pharmacie et Professeur à l'UFR
de pharmacie

Membres : Monsieur Henry GUILBAUT, Docteur en pharmacie
Monsieur Vianney RICHARD, Docteur en pharmacie

Remerciements

A mon président et directeur de thèse, Monsieur Jean Marc Chillon, docteur en pharmacie et professeur à la faculté UPJV pharmacie.

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse ainsi que de m'avoir suivi et conseillé lors de l'écriture de mon travail. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

Au membres de mon jury, Monsieur Henry Guilbaut et Monsieur Vianney Richard, docteurs en pharmacie. Pour l'honneur que vous me faites en siégeant parmi les membres du jury.

A toute ma famille, mes parents qui m'ont encouragé, guidé et soutenu durant mes études et la réalisation de ma thèse. Je vous aime.

A ma sœur, avec qui j'ai cohabité, malgré tes longues et difficiles études, tu as toujours su resté positive, merci pour ton soutien.

A mes amis de fac, colocataire, qui se reconnaîtront, merci pour tout ses bons souvenirs durant ces années d'études sur Amiens.

Et à Garance, merci de partager ma vie ainsi que de m'avoir soutenu et encouragé durant mes études et l'écriture de ma thèse.

Table des matières

Remerciements	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
I / Introduction	1
II / Le Mucuna Pruriens	2
1) Classification et Taxonomie	2
2) Données botaniques	2
3) Répartition géographique et culture	
4) Composition nutritionnelle et phytochimique	
a. Nutriments	
b. Anti-nutriments	
5) Relation avec l'environnement, allélopathie	
6) Histoire et Utilisations	
a. L'ayurvéda	
i. Histoire	
ii. Kampavata, l'ancêtre du parkinsonisme en Ayurvéda	
iii. Traitement de Kampavata	
b. Alimentaire	
c. Cultures de couvertures	
d. Autres utilisations	

III / Dopamine et système dopaminergique

1) La dopamine

2) Synthèse et dégradation

- a. Synthèse
- b. Libération et dégradation

3) Localisation et voies dopaminergiques

- a. Voie nigro-striée
- b. Voie méso-corticolimbique
- c. Voie tubéro-infundibulaire

4) Les récepteurs dopaminergiques

- a. Récepteurs D1-like : D1 et D5
- b. Récepteurs D2-like : D2, D3 et D4

5) Dysfonctionnements du système dopaminergique

- a. La maladie de Parkinson
 - i. Physiopathologie
 - ii. Etiologie
 - iii. Clinique : la triade parkinsonienne
 - iv. Prise en charge thérapeutique
- b. Le syndrome des jambes sans repos
 - i. Physiopathologie
 - ii. Prise en charge thérapeutique
- c. La dépression
 - i. Physiopathologie
 - ii. Prise en charge thérapeutique

IV/ Place du Mucuna pruriens dans les dysfonctionnements dopaminergiques

1) La Maladie de Parkinson

- a. Les études chez l'homme
- b. Les études sur modèles animaux
- c. Discussions

2) La dépression et le syndrome des jambes sans repos

3) En pratique

- a. Sous quel forme ?
 - i. Les gélules de poudre de plante
 - ii. Les extraits secs
 - iii. Les extraits de plante standardisés, EPS
- b. Produit disponible en officine
- c. Conseil du Mucuna en officine
 - i. Chez un patient parkinsonien
 - ii. Chez un patient déprimé
 - iii. Chez un patient présentant un syndrome des jambes sans repos
- d. Effets Indésirables
- e. Précautions d'emploi
- f. Contre-indications

V/ Conclusion

Liste des figures

Figure 1 : Fleurs de Mucuna pruriens

Figure 2 : Gousses de Mucuna pruriens

Figure 3 : Graines de Mucuna pruriens

Figure 4 : Répartition géographique du Mucuna

Figure 5 : Teneur en L-Dopa des graines de Mucuna pruriens var.utilis provenant de différentes régions du monde

Figure 6 : Etapes importantes de l'oxydation de la L-Dopa conduisant à la formation de dérivés réactifs de l'oxygène, quinones, quinoprotéines et mélanine

Figure 7 : Molécule de dopamine

Figure 8 : Biosynthèse des cathécholamines

Figure 9 : Synapse dopaminergique

Figure 10 : Les principales voies dopaminergiques cérébrales

Figure 11 : Les ganglions de la base

Figure 12 : Fonctionnement de la boucle motrice chez un sujet sain

Figure 13 : Chronologie des différents types de dyskinésies liées à la lévodopa

Figure 14 : Evolution dans le temps (min) de la concentration plasmatique en L-Dopa (ng/mL) après ingestion de Lévodopa 200mg / Carbidopa 50mg, 15g de Mucuna et 30g de Mucuna

Figure 15 : Temps (min) pour débuter et durée de la période « on », d'après

Figure 16 : Procédé de lixiviation de Mucuna pruriens

Figure 17 : EPS Mucuna du laboratoire Phytoprevent

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des graines et gousses de deux variétés de *Mucuna pruriens*

Tableau 2 : Composition proximale des graines de *M. pruriens* et *M. deeringiana*

Tableau 3 : Composition proximale de cinq accessions de graines de *Mucuna pruriens* var. *pruriens* (g/100g)

Tableau 4 : Composition minérale des graines de cinq accessions de *Mucuna pruriens* var. *pruriens* (mg/100g)

Tableau 5 : Effet du traitement du *Mucuna* à différentes températures, pH et diamètres de particules (p/s) sur la teneur en L-Dopa, d'autres composés anti-nutritionnels et le taux de protéines brutes (%)

Tableau 6 : Spécialités disponibles contenant de la lévodopa, d'après

Tableau 7 : Principales études sur le *Mucuna* réalisées chez l'homme dans la maladie de Parkinson

Tableau 8 : Résultats des principales études sur modèles animaux

Liste des abréviations

6-OHDA : 6-Hydroxydopamine
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
ATP : Adénosine Triphosphate
ATV : Aire Tegmentale Ventrale
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BZ : Bensérazide
CD : Carbidopa
Cmax : Concentration Maximale
COMT : Catéchol-O-Méthyl-Transférerase
DA : Dopamine
DAR : Dopamine Receptor
DAT : Dopamine Transporter
DM : Dry Matter
DOPAC : Dihydroxyphénylacétique Acid
EPS : Extrait de Plante Standardisé
FST : Forced Swim Test
GPe : Globus Pallidus externe
GPi : Globus Pallidus interne
HVA : Homovallinic Acid
ICOMT : Inhibiteur de la Catéchol-O-Méthyl- Transférerase
IDDP : Inhibiteur de la Dopadécarboxylase Périphérique
IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase
IRSNa : Inhibiteur de la Recapture de la Noradrénaline et de la Sérotonine
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LD : Lévodopa
LP : Libération Prolongée
MAO : Monoamine Oxydase
MPTP : 1-Méthyle 4-Phényl 1, 2, 3, 6-Tétrahydro Pyridine
NFE : Nitrogen Free Extractive

NST : Noyau Sous-Thalamique

PKA : Protéine Kinase A

PPO : Polyphénol Oxydase

ROS : Reactive Oxygen Species

SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos

TDF : Total Dietary Fibre

Tmax : Temps nécessaire pour atteindre la Cmax

TST : Tail Suspension Test

TYR : Tyrosine

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

VMAT : Vesicular Monoamine Transporter

I / Introduction

Le Mucuna est une légumineuse indigène d'Inde, considérée comme une plante envahissante. Aucune mesure particulière n'est nécessaire pour assurer sa croissance.

Utilisé depuis plusieurs centaines d'années par la médecine traditionnelle indienne pour ses nombreuses propriétés, c'est en 1937 qu'un de ses principaux composés, la L-Dopa, précurseur direct de la dopamine, a été extrait.

La dopamine est un messenger essentiel au bon fonctionnement cérébral. Les dysfonctionnements du système dopaminergiques sont liés à diverses pathologies neurologiques, tels que la maladie de Parkinson, la schizophrénie, la dépendance, le syndrome des jambes sans repos, certaines formes de dépression...

Après une description de la plante et des rappels sur le fonctionnement du système dopaminergique, nous verrons en quoi cette plante peut être une aide au traitement de certaines de ces pathologies.

II / *Mucuna pruriens*

1) Classification et Taxonomie

Le *Mucuna pruriens* appartient à la famille des légumineuses. Cette famille constituée d'environ 650 genres et 20000 espèces est la troisième plus importante parmi les plantes à fleurs. Elle est la deuxième source végétale d'alimentation humaine et animale [1].

- Règne : Plantae
- Division : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Ordre : Fabales
- Famille : Fabaceae
- Sous – Famille : Faboideae
- Genre : *Mucuna*
- Espèce : *Pruriens*
- Variétés : *Mucuna pruriens* var *pruriens*
Mucuna pruriens var *utilis*
Mucuna pruriens var *deeringiana*

Le genre *Mucuna* comprend environ 150 espèces de légumineuse annuelles et pérennes. Le *Mucuna pruriens* fait partie de ce genre et il est maintenant admis qu'il en existe plusieurs variétés. Etant les plus citées dans la littérature actuelle, nous nous intéresserons d'avantage à *Mucuna pruriens* var. *pruriens* et *Mucuna pruriens* var. *utilis*. Leurs principales différences que nous verrons dans la partie suivante se trouvent au niveau des gousses et des graines (tableau 1).

Le *Mucuna pruriens* possède différents noms communs, qui sont :

- cowitch, cowhage, velvet bean, itching bean en Anglais
- pois mascate (var. utilis), poil à gratter (var. pruriens) en Français
- juckbohne en Allemand
- kapikacchu, atmagupta en Sanskrit (langue savante indienne)

2) Données botaniques

Le *Mucuna* est une légumineuse, autogame. Ses gamètes mâles et femelles proviennent donc du même individu et il s'autoféconde. Il se présente sous la forme d'une liane annuelle grimpante, s'accrochant à tous supports, dont la tige peut mesurer jusqu'à 15 m de haut. Ses feuilles sont alternes, lancéolées et comportent 3 folioles de formes ovales. Les fleurs blanches à pourpres (figure 1), présentent une corolle bleuâtre-pourpre en forme de papillon ^[2].



Figure 1 : Fleurs de *Mucuna pruriens* ^[3]

Ses fruits sont des gousses velues de 6 à 10 cm, en forme de S, recouvertes de multiples poils (figure 2). Chaque gousse contient trois à huit graines ovoïdes noires ou brunes (figure 3). Ce sont ces graines qui sont utilisées en médecine [2].



Figure 2 : Gousses de Mucuna pruriens [4]



Figure 3 : Graines de Mucuna pruriens [5]

Tableau 1 : Caractéristiques des graines et gousses de deux variétés de Mucuna pruriens, d'après [6], [7], [8]

	Mucuna pruriens var pruriens	Mucuna pruriens var utilis
gousses	poils urticants bruns orangés	poils soyeux
couleur des graines	brun clair à brun foncé	brun foncé à noir
nombre de graines	3 à 6	8

Le contact humain avec ces gousses est fortement déconseillé puisqu'il peut entraîner une dermatite intensément démangeante provoquée par la présence d'histamine et de mucunaïne, une enzyme hautement irritante [9]. La floraison se fait de Novembre à Janvier, puis vient la fructification.

3) Répartition géographique et Culture

Le Mucuna est une plante héliophile et thermophile. Elle nécessite donc des conditions chaudes et humides et d'importants besoins en lumière [10]. C'est pour cela que la plante est retrouvée dans les régions tropicales et subtropicales, en Asie (principalement en Inde et Sud de la Chine), en Amérique Centrale, en Amérique du Sud et en Afrique (figure 4). Elle est très répandue dans les plaines de l'Inde [11].

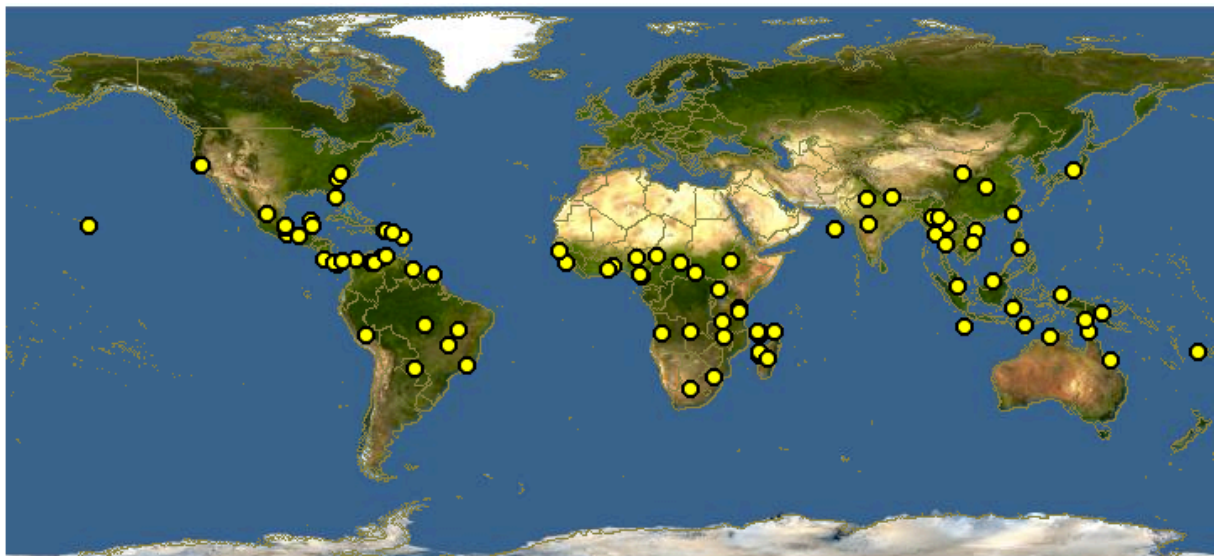


Figure 4 : répartition géographique du Mucuna [12]

Le Mucuna se développe spontanément et est considérée comme une plante envahissante. En effet, elle ne nécessite aucune mesure particulière pour assurer sa croissance [13].

Il présente une grande tolérance aux conditions environnementales adverses telles que la sécheresse, la faible fertilité du sol et l'acidité élevée du sol. Cependant, il est sensible

au gel et montre une faible croissance dans les sols froids et humides. Une atmosphère chaude et humide ainsi qu'une altitude inférieure à 1600 mètres sont les conditions optimales à sa croissance [11].

Lorsqu'il est cultivé, le Mucuna est souvent semé à proximité d'arbres, puisque, étant une liane, il sera plus productif en présence d'un tuteur. Les premières parties aériennes apparaissent 10 à 15 jours après semis [10]. En Amérique centrale, notamment le nord du Honduras, tous les champs de Mucuna observés commencent à fleurir au début ou à la mi-octobre quelle que soit la date de plantation. La plante meurt naturellement après la production de graines, environ 45-60 jours après la floraison [14].

4) Composition nutritionnelle et phytochimique

Depuis plusieurs années, l'accent est mis sur l'exploitation de ressources végétales moins connues et non traditionnelles. L'exploitation des légumineuses sauvages sous-utilisées constitue une approche importante pour lutter contre la malnutrition protéique dans les pays en développement. Parmi les légumineuses sauvages, sous-utilisées car ayant leurs limites et contraintes, le Mucuna est considéré comme une source alternative de protéines [15].

a. Nutriments

Les légumineuses alimentaires constituent une partie importante de l'alimentation d'une grande partie de la population mondiale. Elles sont ainsi souvent associées aux céréales dans de nombreux modes alimentaires traditionnels de grandes civilisations [16]. Nous allons voir pourquoi le Mucuna constitue une bonne source de protéines, de glucides, de minéraux et de vitamines.

- ❖ Les protéines brutes fournissent les acides aminés nécessaires à l'organisme. Les graines de Mucuna pruriens var. utilis contiennent entre 28 et 31% de protéines brutes, et celles Mucuna pruriens var. pruriens entre 27,5 et 31,2 % (Tableaux 2 et 3) Les variations peuvent être attribuées à l'interaction entre la composition génétique

et l'environnement. Le taux de protéines brutes est plus élevé que celui des légumineuses couramment consommées, telles que le pois chiches, le pois vert, le haricot vert (*Phaseolus vulgaris*) et la lentille (*Lens culinaris*). Il existe une exception, le soja, qui contient en moyenne 38% de protéines brutes [17]. Le *Mucuna* est donc une excellente source de protéines pour l'homme, les apports en protéines recommandés étant fixés à 0,8 g/kg/j.

Tableau 2 : Composition proximale des graines de *M. pruriens* et *M. deeringiana* [15]

Component	<i>M.pruriens</i> var. <i>utilis</i> (White coloured seed coat)	<i>M.pruriens</i> var. <i>utilis</i> (Black coloured seed coat)	<i>M.deeringiana</i>
Moisture	11.25 ± 0.11	10.35 ± 0.08	9.60 ± 0.04
Crudeprotein(Kjeldahl N x 6.25)	30.63 ± 0.14	28.75 ± 0.17	24.50 ± 0.31
Crude lipid	8.74 ± 0.07	9.36 ± 0.05	7.74 ± 0.13
Total Dietary fibre (TDF)	8.56 ± 0.05	7.68 ± 0.06	8.96 ± 0.21
Ash	4.12 ± 0.09	5.12 ± 0.01	5.54 ± 0.05
Nitrogen Free Extractive (NFE)	47.95	49.09	53.26
Calorific value(kJ100g ⁻¹ DM)	1641.78	1652.80	1590.39

DM = dry matter

Tableau 3 : Composition proximale des graines de cinq accessions de *Mucuna pruriens* var. *pruriens* (en g/100g) [18]

Components	Ayyanarkoil	Sivagiri	Aliyar	Anaikatti	Seithur
Moisture	11.17±1.06 ^a	10.18±0.75 ^a	10.69±0.31 ^a	11.54±0.10 ^a	11.56±0.66 ^a
Crude protein (Kjeldhal N × 6.25)	27.51±1.08 ^c	28.26±0.41 ^c	30.85±0.32 ^{ab}	31.24±0.90 ^a	29.67±0.30 ^b
Crude lipid	7.84±1.87 ^{ab}	6.82±0.17 ^b	8.80±0.17 ^a	7.41±0.91 ^{ab}	6.57±0.50 ^b
TDF (Total Dietary Fibre)	9.47±1.05 ^a	8.75±0.71 ^a	8.53±0.05 ^a	9.71±0.32 ^a	6.52±0.49 ^b
Ash	6.00±0.49 ^a	5.05±0.07 ^b	5.71±0.10 ^a	4.34±0.23 ^c	4.71±0.31 ^{bc}
Nitrogen Free Extractives (NFE)	49.17±0.49 ^{ab}	51.12±0.31 ^b	46.11±0.12 ^b	47.29±0.39 ^b	52.53±0.16 ^a
Calorific value (kJ100g ⁻¹ DM)	1576.18±0.57 ^{abc}	1582.70±0.25 ^{bc}	1616.99±0.10 ^a	1590.99±0.33 ^{ab}	1620.43±0.15 ^c

DM = dry matter

- ❖ **Fibres brutes** : La fibre alimentaire est la composante indigeste des aliments. Elle est principalement dérivée des restes squelettiques de parois cellulaires végétales riches en polysaccharides cellulosiques et en lignine qui résistent à l'hydrolyse par les enzymes de l'intestin humain. Les graines de *Mucuna* contiennent entre 6,5 et 9,7 % de fibres alimentaires totales (tableaux 2 et 3). L'OMS recommande une consommation de 22-23g de fibres pour chaque 1000kcal de régime et l'Institut national de la nutrition a également recommandé une consommation minimale de 40-50g de fibres par jour. Pour cette raison le *Mucuna* semble être une excellente source de fibres [11].
- ❖ **Lipides brutes** : La teneur en lipides du *Mucuna* varie de 6,5 à 9,3 %, ce qui est plus élevé que la plupart des légumineuses, hormis le pois chiche et le soja.
- ❖ **Ash** : littéralement traduit par « cendres », cela représente la matière inorganique restante après combustion, c'est à dire les minéraux. Le *Mucuna* contient en majorité du potassium, ainsi que des quantités élevées de calcium, fer, manganèse, zinc et cuivre. Il est aussi une source importante de magnésium et phosphore (tableau 4). Il faut principalement noter son fort taux de fer. Le *Mucuna* présente donc un intérêt particulier en raison de la carence en fer observée dans l'alimentation de nombreux pays. De plus, la richesse en potassium est intéressante, le potassium, jouant un rôle essentiel dans la régulation acido-basique et la dépolarisation transmembranaire. Enfin, le *Mucuna* a un faible taux de sodium dont l'excès favorise l'hypertension artérielle.

Tableau 4 : Composition minérale des graines de cinq accessions de *M. pruriens* var. *pruriens* (en mg/100g) [18]

Components	Ayyanarkoil	Sivagiri	Aliyar	Anaikatti	Seithur
Sodium	65.61±0.50 ^c	78.07±0.07 ^b	98.51±0.50 ^a	57.36±0.55 ^d	34.53±0.41 ^e
Potassium	1561.38±0.62 ^c	1569.72±0.69 ^b	1600.93±1.20 ^a	1498.26±1.06 ^d	1395.41±0.75 ^d
Calcium	740.72±0.63 ^a	678.09±0.15 ^b	548.15±1.05 ^d	674.03±4.39 ^c	569.39±1.46 ^d
Magnesium	537.37±4.06 ^b	440.78±9.04 ^c	511.41±0.71 ^c	594.60±1.55 ^a	487.40±0.83 ^d
Phosphorus	438.15±0.25 ^c	531.14±0.88 ^b	583.07±8.51 ^a	410.37±1.04 ^d	440.16±0.99 ^c
Iron	5.47±0.52 ^c	5.38±0.10 ^c	6.40±0.01 ^b	7.56±0.10 ^a	4.45±0.07 ^d
Zinc	2.23±0.36 ^b	1.83±0.09 ^c	1.42±0.01 ^c	2.18±0.08 ^{ab}	2.63±0.47 ^a
Copper	0.45±0.06 ^b	0.55±0.07 ^a	0.35±0.05 ^c	0.48±0.01 ^{ab}	0.57±0.02 ^a
Manganese	7.46±0.06 ^b	8.36±0.30 ^a	5.55±0.01 ^d	7.95±0.09 ^{ab}	6.76±0.61 ^c

b. Anti-nutriments

Le Mucuna reste sous-utilisé dans beaucoup de régions en raison de la présence de composés antinutritionnels et plus ou moins toxiques. Ces composés proviennent du métabolisme secondaire chez les plantes. Ils incluent entre autres les inhibiteurs de la trypsine et de la chymotrypsine, les polyphénols, la nicotine, la phytostigmine, la sérotonine et les phytates [17]. Ces composés dits antinutritionnels réduisent la valeur nutritive des plantes, notamment en réduisant l'absorption de certains nutriments.

Tableau 5 : Effet du traitement du Mucuna à différentes températures, pH et diamètres de particules (p/s) sur la teneur en L-Dopa, d'autres composés anti-nutritionnels et le taux de protéines brutes (%) [17].

Treatment	L-Dopa	Trypsin inhibitor activity ^A	Phytates ^B	Total phenolics ^C	Tannins ^D	Crude protein	Protein/residual L-Dopa
Raw mucuna bean	5.71 ^b ± 0.05	9.32 ^d ± 0.05	1.35 ^c ± 0.01	5.20 ^b ± 0.08	0.0 ^a	31.9 ^d ± 0.30	5.59
Autoclaving	0.43 ^a ± 0.05 (92.54)	0.0 ^a	0.50 ^a ± 0.01 (62.93)	0.44 ^a ± 0.13 (91.51)	0.0 ^a	29.7 ^c ± 0.28 (- 6.90)	69.07
Extraction at pH 7.0, 60°C, p/s 0.50 - 1.0 mm	0.12 ^a ± 0.01 (97.88)	1.73 ^b ± 0.07 (81.43)	2.59 ^d ± 0.01	0.0 ^a (100)	0.0 ^a	27.8 ^a ± 0.14 (- 12.85)	231.67
Extraction at pH 7.0, 20°C, p/s 0.50 - 1.0 mm	0.31 ^a ± 0.06 (94.55)	6.34 ^c ± 0.07 (31.97)	0.81 ^b ± 0.01 (40.38)	0.37 ^a ± 0.09 (92.97)	0.19 ^b ± 0.01	28.9 ^b ± 0.14 (- 9.40)	93.22
Extraction at 20°C, pH 3.2, p/s 1.0 - 1.7 mm	0.09 ^a ± 0.02 (98.46)	0.0 ^a	0.53 ^a ± 0.02 (60.94)	0.35 ^a ± 0.08 (93.31)	0.0 ^a	26.9 ^b ± 0.00 (15.67)	298.89
Extraction at 20°C, pH 9.0, p/s 1.0 - 1.7mm	0.02 ^a ± 0.01 (99.65)	2.87 ^b ± 0.08 (69.21)	0.95 ^c ± 0.01 (29.72)	0.38 ^a ± 0.06 (92.64)	0.0 ^a	23.1 ^a ± 0.42 (27.59)	1155.0
Small p/s (0.355- 0.5 mm) 20°C, pH 7.0	0.34 ^b ± 0.02 (97.41)	2.40 ^a ± 0.07 (74.25)	0.49 ^a ± 0.01 (63.42)	0.23 ^a ± 0.03 (95.60)	0.0 ^a	22.0 ^a ± 0.14 (31.03)	64.71
Big p/size (1.0- 1.7 mm), 20°C (pH 7.0)	0.28 ^a ± 0.02 (96.83)	6.56 ^b ± 0.03 (29.61)	1.01 ^c ± 0.01 (25.61)	9.50 ^c ± 0.70 (82.66)	1.66 ^c	27.8 ^b ± 0.14 (12.85)	99.29

❖ La part des composés phénoliques et les tanins est plus élevée chez le Mucuna comparativement à d'autres légumes cultivés couramment [19]. Ces composés phénoliques et tanins abaissent l'activité de certaines enzymes digestives, tels que la trypsine, la chymotrypsine, la lipase. Ils diminuent aussi la disponibilité de certaines vitamines (B₁₂ notamment), de minéraux [15] et peuvent causer des lésions au niveau de la muqueuse digestive. Cependant, ces composés phénoliques et les tanins sont des composés hydrosolubles et sont concentrés dans la couche périphérique des graines. Ils peuvent donc être éliminés par décortication, trempage dans différentes

solutions, traitement thermique ou processus de cuisson ^[11]. Ces processus de traitement présentent l'avantage de n'affecter que très peu le taux de protéines (figure 8).

- ❖ L'acide phytique : c'est une forme hexaphosphorylée de l'inositol. Il est naturellement présent dans l'enveloppe des graines de nombreuses céréales et légumineuses. Dans la plante il constitue la majorité des réserves de phosphore jusqu'à la germination. Il forme des complexes insolubles avec de nombreux minéraux, tel que le fer, le calcium, le magnésium ^[15], ce qui diminue considérablement leur absorption. Pour éliminer cet acide phytique, il est possible de faire germer la graine. En effet, des phytases sont naturellement présentes dans les enveloppes des graines et sont réveillées par la germination ^[19]. En pratique, il suffit de faire tremper les graines pendant une nuit.

- ❖ Trypsine inhibitor activity : la trypsine est une enzyme pancréatique. Elle permet de dégrader les protéines au niveau du système digestif ce qui facilite la digestion. Les inhibiteurs de la trypsine empêchent donc la trypsine de fractionner les protéines en peptides de petites tailles. Il en résulte une mauvaise digestion.

- ❖ L-Dopa : la lévodopa, L-3,4-dihydroxyphénylalanine, est un acide amine non protéique actif pharmacologiquement. C'est le principal composé antinutritionnel du *Mucuna*. Sa consommation entraîne une augmentation des taux sériques de L-Dopa provoquant chez l'homme une concentration élevée de dopamine dans les tissus périphériques. Elle fut isolée de la graine de *Mucuna* pour la première fois en 1937 avec un rendement de 1,5% ^[20]. Des études plus récentes rapportent que les graines de *Mucuna* en contiennent entre 3 et 7% selon l'environnement de croissance et la couleur de la graine (figure 5).

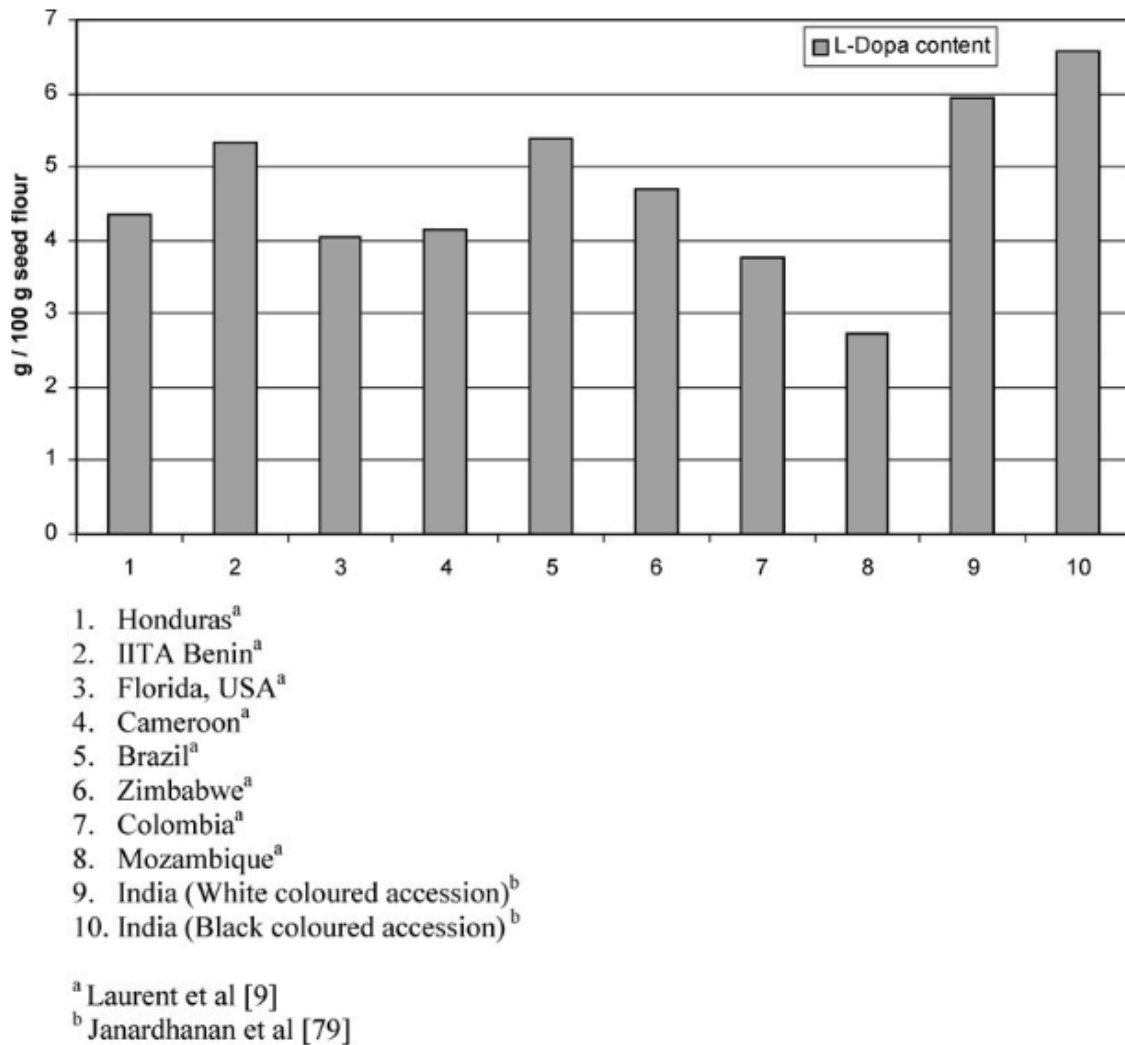


Figure 5 : Teneur en L-Dopa des graines de Mucuna pruriens var.utilis provenant de différentes régions du monde [11]

Proportionnellement les graines décortiquées présentent plus de L-Dopa que les graines entières. Ceci implique que la L-Dopa se trouve en plus grande partie dans les cotylédons, c'est à dire à l'intérieur de la graine, que dans leurs enveloppes. Cependant, la L-Dopa se révèle soluble dans l'eau. Il est donc possible pour les consommateurs de l'éliminer ou de la réduire en adoptant des méthodes simples telles que le trempage à l'eau et l'ébullition. La teneur en L-Dopa du Mucuna est significativement diminuée par traitement thermique à sec, cuisson et autoclavage (tableau 5).

5) Relation avec l'environnement, allélopathie

Les plantes sont des organismes qui ne peuvent pas se déplacer. Elles interagissent de manière positive ou négative avec leur environnement en libérant des composés chimiques, dits composés allélopathiques ou allélochimiques.

L'allélopathie peut être définie comme l'interaction plante/plante, dans un but de survie. Ces composés allélochimiques sont principalement des alcaloïdes, terpénoïdes, acides phénoliques, glycosides cyanogènes, inhibiteurs de latex et de protéases. Les acides aminés non protéiques s'accumulent dans de nombreuses plantes, comme la lévodopa dans le *Mucuna*.

❖ Lévodopa et interaction entre plantes

La lévodopa est exsudée au niveau des racines à une concentration suffisante pour inhiber la croissance de plantes voisines, en agissant en particulier sur les racines. Certaines espèces comme les Graminées (Poacées) et Légumineuses y sont faiblement sensibles. A l'inverse, d'autres espèces comme les Brassicacées, Cucurbitacées, Hydrophyllacées sont plus sensibles à cette inhibition ^[21]. Ainsi, la croissance des racines (forme embryonnaire des racines) des Graminées et Légumineuses est peu impactée par la présence de lévodopa, tandis que la croissance des racines des Cucurbitacées, Hydrophyllacées, Brassicacées et des Astéracées (=Compositae) est nettement inhibée ^[22]. La lévodopa a également montré un effet herbicide suppressif sur les mauvaises herbes (moutarde des champs (*Sinapis arvensis*), la cirse des champs (*Cirsium arvense*), le coquelicot (*Papaver rhoeas*) et le lamier (*Lamium amplexicaule*)) à des concentrations de 1500 et 3000mg/L sans affecter significativement la croissance du blé (*Triticum vulgare*) et de l'orge (*Hordeum vulgare*) ^[21].

❖ Mécanismes par lesquels la lévodopa interagit avec les autres plantes

Lors de son oxydation, la lévodopa va former d'une part la dopaquinone, et d'autre part la dopaminequinone avec la dopamine en tant qu'intermédiaire. Cette oxydation est catalysée par la polyphénol oxydase (PPO), entraînant la formation de ROS (reactive

oxygen species ou dérivés réactifs de l'oxygène) (figure 6). Pour beaucoup la phytotoxicité de la lévodopa est liée aux dommages oxydatifs causés par ces ROS [23].

De plus, des études ont montrées que la dopaquinone et la dopaminequinone se lient à certaines protéines, notamment la cystéine, pour former des quinoprotéines. Ces dernières peuvent entrainer un dysfonctionnement mitochondriale, la désactivation d'enzymes ou la fragmentation de l'ADN conduisant à l'apoptose [24].

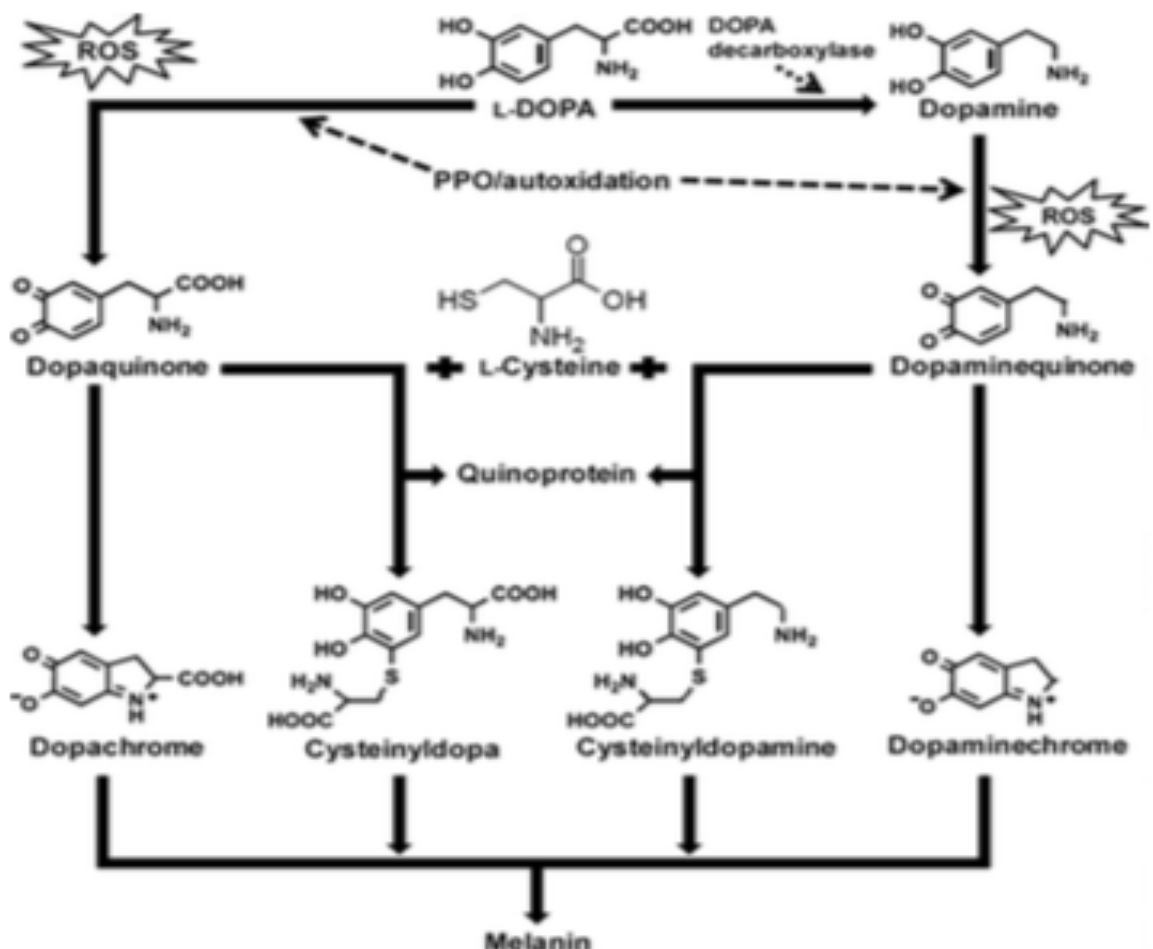


Figure 6 : Etapes importantes de l'oxydation de la L-Dopa conduisant à la formation de dérivés réactifs de l'oxygène, quinones, quinoprotéines et mélanine [24]

Lors d'une analyse par microarray [23], il a été démontré que la lévodopa, influençait directement l'expression de nombreux gènes chez une espèce sensible. Les gènes impliqués sont nécessaires pour l'homéostasie de certains métaux (fer, cuivre, zinc), la

réponse au stress osmotique, les transports cellulaires et au métabolisme des acides aminés. Il en résulterait des dysfonctionnements au niveau de processus biologiques fondamentaux comme la photosynthèse.

Tous les mécanismes concernant la phytotoxicité de la lévodopa ne sont pas encore très clairs, certains organismes y sont d'avantages sensibles que d'autres. Cette toxicité a permis au Mucuna de jouir de différentes utilisations que nous allons voir.

6) Histoire et Utilisations

a. L'ayurvéda

i. Histoire

Dans l'Inde ancienne, le système classique de médecine développé et pratiqué est appelé «Ayurveda», qui signifie «la science de la vie» en Sanskrit (Ayu : vie, Véda : science). Il y a beaucoup de spéculations quant à ses origines, l'Ayurvéda serait originaire de 5000 à 3000 av J-C. Il constitue le plus vieux système de santé au monde, reposant sur l'expérimentation et la déduction intuitive. C'est le plus ancien système thérapeutique qui soit toujours pratiqué [25].

En effet la médecine ayurvédique est encore largement utilisée en Inde, comme système de soin primaire. Son intérêt est grandissant en Occident, même si elle y est vue comme une médecine alternative. Cependant beaucoup s'en inspire pour son modèle de vie plus sain, englobant toutes les facettes de l'existence humaine : mental, corps et esprit. Presque tous les scripts ayurvédiques sont écrits en Sanskrit, langage savant de l'Inde ancienne. L'Ayurvéda est basée sur l'utilisation d'épices, d'herbes ou de préparations spéciales, appelées « Rasayanas » [26].

Bien que la médecine ayurvédique repose sur la transmission orale, les premiers textes, appelés Samhita, qui signifie « collection qui forme un ensemble », sont apparus entre 600 et 200 avant notre ère. Les deux traités majeurs sont la CharakaSamhita et la

SushrutaSamhita. Ce sont les plus anciens traités médicaux indiens parvenus jusqu'à nous [25]. Le CharakaSamhita décrit 1500 plantes, et en identifie 350 comme des remèdes précieux. Le Sushruta Samhita est lui considéré comme la base de la chirurgie moderne [27].

ii. Kampavata, l'ancêtre du parkinsonisme en Ayurveda

Dès 300 avant J-C, Charaka (auteur du traité CharakaSamhita) avait décrit le tremblement de la tête, appelé « sirakampa » (kampa signifie tremblement, qui peut être ekanga = localisé ou sarvanga = généralisé) et l'a défini comme un trouble neurologique dû à un déséquilibre du vata [28]. Vata est un des trois doshas. Les doshas sont les forces vitales ou « humeurs » qui gouvernent notre constitution, et sont responsables des fonctions physiques, corporelles et psychologiques. Vata, signifiant vent, caractérise le mouvement. Les perturbations du vata sont d'une grande portée puisqu'elles vont affectées les mouvements à l'intérieur du corps, le corps lui-même et le mental [27].

Charaka a également décrit des cas de tremblement généralisé « vepathu ». Ceux-ci ont été plus tard soulignés par Madhava dans son traité « Madhavanidanam » au 8^{ème} siècle. Ces deux médecins avaient décrit des traits (dû à un déséquilibre en vata) ressemblant au parkinsonisme.

Dans plusieurs traités d'Ayurveda, notamment Bhasava rajyam au 15^{ème} siècle, est décrit une maladie, nommée « kampavata » [28]. Les signes et symptômes qui s'appliquent au « kampavata » sont :

- « pravepana », un tremblement excessif
- « sirakampa » (sira pour crâne) un tremblement de la tête
- « cestapranasa » « cestahani » l'absence de mouvement (akinésie)
- l'amour de la solitude (probablement due à la dépression)
- la somnolence constante, la blancheur et la fixation des yeux.

iii. Traitement de Kampavata

L'Atmagupta, nom commun donné au Mucuna pruriens en Sanskrit, a été décrite comme utile dans diverses maladies du système reproducteur et du système nerveux. Les graines d'Atmagupta ainsi que de trois autres plantes étaient réduites en poudre puis mélangées à du lait de vache. Cette préparation était utilisée pour le traitement de « kampavata » [29].

Ses effets toxiques ont également été reconnus dans l'Ayurveda. Il s'agit notamment de céphalées (sirah suta), de dystonie (manyastambha), de fatigue, de tremblements (kampa), de syncope (murcha) et de soif [29].

Les descriptions de ces savants indiens sont cohérentes avec nos connaissances actuelles de la maladie de Parkinson. Ils ont décrit la rigidité, le tremblement, la lenteur, les troubles de la démarche, la démence et la dépression associée, correspondant aujourd'hui au syndrome parkinsonien. Ils recommandaient également un traitement efficace dont un des principaux ingrédients était le Mucuna [28]. Comme nous l'avons vu précédemment, le Mucuna contient de la lévodopa, traitement de référence de la maladie de Parkinson de nos jours.

b. Alimentaire

Comme vu précédemment, le Mucuna est une plante résistante, riche en protéines, mais aussi en composés toxiques.

Il fut utilisé comme source alimentaire par certains groupes ethniques dans de nombreux pays, notamment en Asie et en Afrique. La plupart du temps les graines sont utilisées comme légume ou condiment pour la consommation humaine, et ses jeunes feuilles sont utilisées comme fourrage animal [1]. Certaines tribus utilisaient les graines broyées comme épaississants dans des soupes [1]. Beaucoup de tribus qui, consomment ou ont consommé ces graines, avaient des processus de cuisson particuliers. Ils devaient notamment procéder à plusieurs ébullitions entre lesquelles l'eau de cuisson était jetée. Cela permettait de se débarrasser des facteurs dits « antinutritionnels », impropres à la

consommation et potentiellement toxiques [30].

Dans la fin des années 1980, au Mozambique, pays dans lequel le Mucuna était une denrée alimentaire régulièrement utilisée, une grande période de sécheresse fut rapportée, suivie d'une période de famine. Le Mucuna résistant d'avantage à un certain nombre de stress externes, il fut bien plus disponible que les autres légumes et, par conséquent, consommé d'avantage et cuisiné de manière moins rigoureuse. Durant cette courte période de famine, 203 cas de psychoses toxiques aiguës ont été reportés, avec comme symptômes palpitations, confusion, agitation, paranoïa. Ces psychoses toxiques aiguës ont été imputées à une surconsommation de Mucuna pruriens. Les femmes furent d'avantages touchées que les hommes. En effet, ce sont elles les cuisinières et il est possible qu'elles mangeaient au fur et à mesure en préparant les plats, réservant les meilleures parties des plats aux hommes. Le Mucuna était alors ingéré alors que mal cuisiné [31].

c. Cultures de couverture

Outre ses propriétés médicinales, dans de nombreuses parties du monde, plus particulièrement en Afrique, le Mucuna est utilisé comme fourrage, culture de jachère et en tant qu'engrais vert [2].

Comme la plupart des légumineuses, le Mucuna a le potentiel de fixer l'azote atmosphérique par une relation symbiotique avec les microorganismes du sol. Ce sont les rhizobiums, bactéries présentes sur les racines des légumineuses, qui peuvent fixer l'azote atmosphérique. L'azote va être converti en une forme disponible, et mis à disposition des cultures adjacentes et suivantes. La plante est donc une source efficace d'azote, et permet de réduire, voire d'éliminer l'utilisation d'engrais azotés [14].

Le Mucuna a été largement promu en Amérique centrale, où il se propage spontanément de village en village sans intervention extérieure. Il pousse rapidement sur la plupart des sols, fixe de grandes quantités d'azote, supprime la croissance de mauvaises herbes et peut produire annuellement 50 à 100 tonnes par hectare de matière organique. Il figure parmi les plantes promues sous les tropiques pour être utilisé comme engrais

vert. Des projets de développement rural au Mexique, en Amérique centrale et en Afrique de l'Ouest ont permis à des milliers d'agriculteurs de disposer de semences de Mucuna, en les encourageant à le cultiver comme engrais vert [32].

Dans les années 90, il fut très utilisé au Bénin et au Togo, notamment pour combattre une mauvaise herbe, l'Imperata. Contrairement au engrais chimiques, le Mucuna ne détruit pas les ressources naturelles du sol. Les agriculteurs qui ont adopté des cultures de couvertures de Mucuna ont bénéficié de rendements plus élevés de maïs et de niébé avec moins de main-d'œuvre pour le désherbage [14].

Au Nigeria et au Japon, il a été intercalé avec du maïs et du riz, respectivement. Une augmentation de la production de riz ainsi que de maïs a été observée avec une diminution de l'infestation des mauvaises herbes [21].

De part ses propriétés allélopathiques, son incorporation dans les systèmes de culture permet d'augmenter les rendements des cultures adjacentes.

d. Autres utilisations

En Inde et en Afrique de l'Ouest, les graines de Mucuna pruriens étaient utilisées contre les morsures de serpent en médecine traditionnelle [11]. Au Guatemala et au Mexique, il est torréfié (exposition directe au feu) et broyé pour faire un substitut de café. Il est d'ailleurs donné le nom de « Nescafé » aux graines. Au Brésil, il est surnommé le « haricot magique » suite à son utilisation pour la vitalité sexuelle [2]. Des études ont montré que la poudre de graine de Mucuna augmente le comportement d'accouplement général et l'activité sexuelle chez les rats de part une activité androgénique [33].

III / Dopamine et système dopaminergique

1) La Dopamine

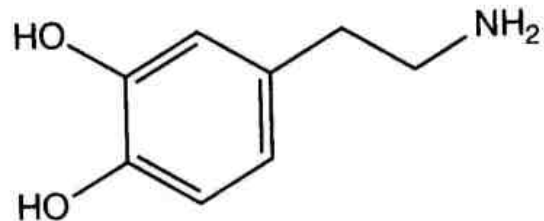


Figure 7 : Molécule de Dopamine [34]

La dopamine est un messenger chimique, appelé neurotransmetteur, permettant la communication entre les neurones. Au même titre que la noradrénaline, l'adrénaline, la sérotonine et l'histamine, elle fait partie de la famille des monoamines : molécules constituées en position 1 d'un groupement éthylamine $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ relié à un cycle aromatique. Pour la dopamine comme pour l'adrénaline et la noradrénaline ce cycle aromatique possède deux groupements hydroxyles $-\text{OH}$ en positions 3 et 4 (figure 7). Ce cycle aromatique est de ce fait appelé noyaux catéchol. Ces 3 monoamines sont classées dans la sous-catégorie des catécholamines [35].

2) Synthèse et dégradation

a. Synthèse

Les catécholamines ont pour précurseurs les mêmes acides aminés essentiels, la phénylalanine et la tyrosine. La tyrosine est synthétisée par le corps humain à partir de la phénylalanine, puis elle est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase, enzyme « limitante » dans la formation des catécholamines, en L-Dihydroxyphénylalanine (L-DOPA ou lévodopa) (figure 8). La tyrosine hydroxylase fonctionnant au maximum de ses capacités, un apport supplémentaire de tyrosine, notamment par l'alimentation

(fromages à pates dures, soja, bananes, avocats), n'augmentera pas la quantité de lévodopa formée. En revanche, une baisse du taux de tyrosine ou une inhibition de la tyrosine hydroxylase entrainera une diminution du taux de lévodopa et de dopamine [36].

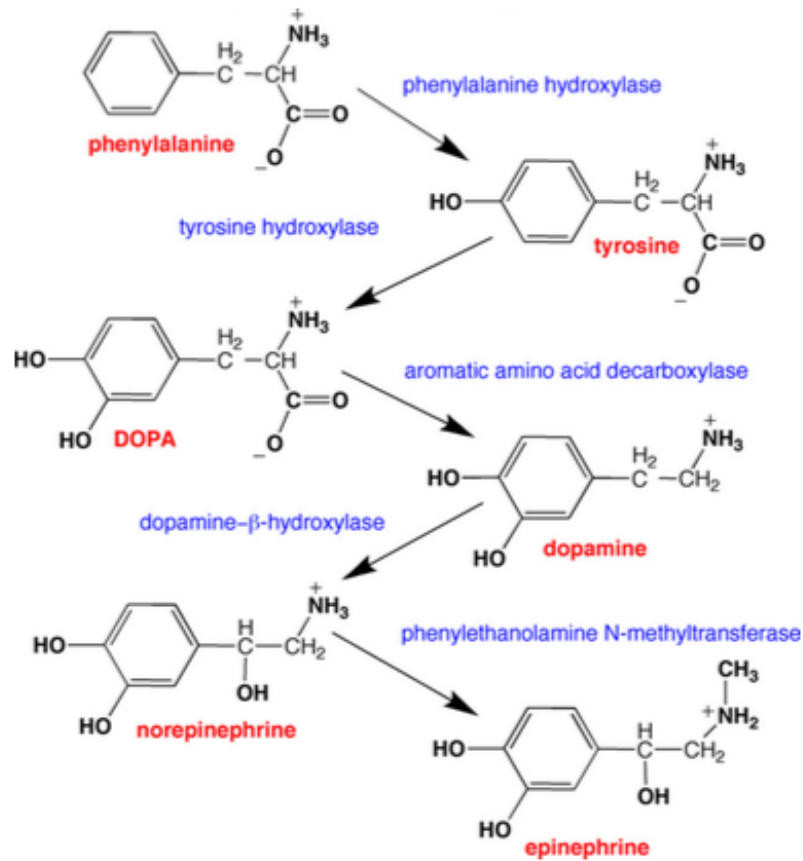


Figure 8 : Bisosynthèse des cathécholamines [37]

Norepinephrine = Noradrénaline

Epinephrine : Adrénaline

La Dopamine résulte de l'action de la DOPA-décarboxylase sur la lévodopa (figure 8). Une autre partie de la lévodopa va être dégradée en 3-O méthyldopa par la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT).

b. Libération et dégradation

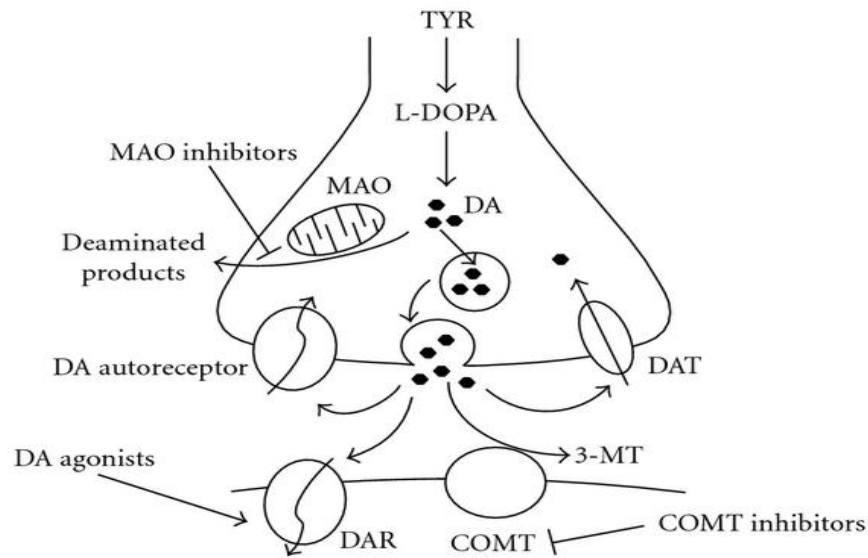


Figure 9 : Synapse dopaminergique [38]

TYR : Tyrosine

DA : Dopamine

DAT : Dopamine transporter

DAR : Dopamine receptor

Dans les neurones dopaminergiques, la dopamine est stockée dans des vésicules. Le passage de la dopamine du cytoplasme du neurone dans la vésicule est assuré par des transporteurs membranaires appelées VMAT (vesicular monoamine transporter). La dopamine est ensuite libérée au niveau de la fente synaptique par exocytose. Une fois libérée la dopamine va avoir différents devenir (figure 9).

- ❖ une partie va se fixer sur ses récepteurs post-synaptiques pour transmettre l'influx nerveux à un autre neurone ;
- ❖ une autre partie va être dégradée par des enzymes cytoplasmiques, la COMT pour former l'acide homovallinique (HVA) et les monoamines oxydase (MAO) pour former l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) ;
- ❖ une partie moins importante se fixe sur ses autorécepteurs, au niveau pré-synaptique, dans le but de réguler sa propre libération ;

- ❖ une dernière partie est recaptée par des transporteurs dépendants du Na⁺ situés sur la membrane pré-synaptique, les DAT (dopamine active transporter). Une partie de la dopamine recaptée est réincorporée dans les vésicules de stockage en vue d'une nouvelle utilisation tandis que l'autre partie sera détruite par une MAO située sur la membrane externe des mitochondries. C'est ce phénomène de recaptage qui est sensible à certaines drogues comme la cocaïne et les amphétamines. L'inhibition des DAT par ces drogues induit une augmentation du taux de dopamine au niveau de la fente synaptique.

3) Localisation et voies dopaminergiques

Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques sont principalement situés au niveau du tronc cérébral, du mésencéphale et de l'hypothalamus. Leurs projections sont longues et peuvent être regroupés en 3 voies principales, la voie nigro-striée, la voie méso-corticolimbique et la voie tubéro infundibulaire (figure 10).

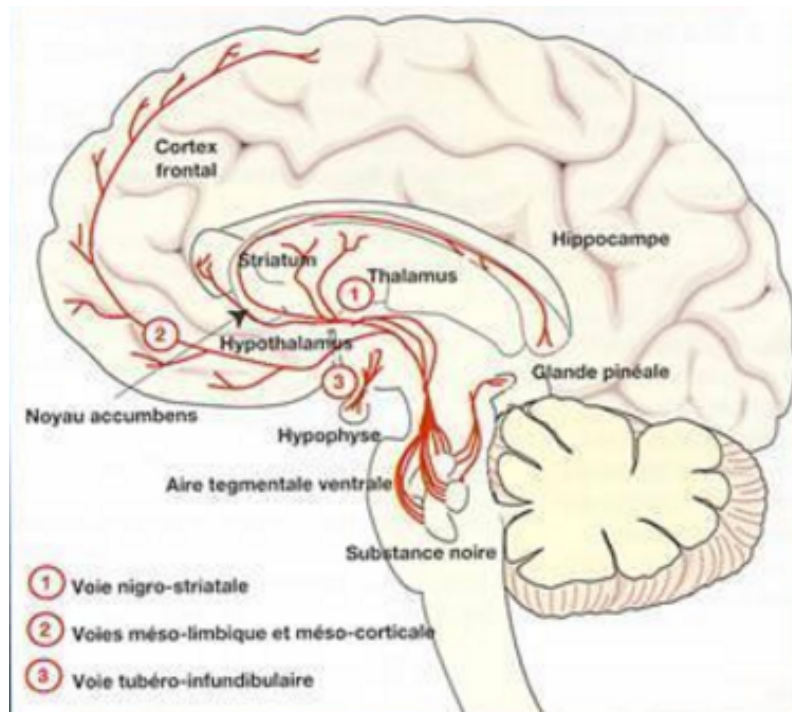


Figure 10 : Les principales voies dopaminergiques cérébrales [39]

a. La voie nigro-striée

Elle a pour origine la pars compacta de la substance noire et se projette vers le striatum dorsal (putamen et noyau caudé) (voie 1 figure 10). Cette voie est impliquée dans le contrôle de la motricité.

b. La voie méso-corticolimbique

Cette voie est en fait divisée en deux voies, prenant naissance toutes deux dans le mésencéphale, au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). La voie mésolimbique, plus courte, se projette vers le noyau accumbens, l'hippocampe et l'amygdale tandis que la voie mésocorticale se projette vers le cortex cérébral (voie 2 figure 10). Elles sont impliquées dans la régulation de la vie émotionnelle, le comportement, la motivation, le plaisir, la récompense et la mémoire.

c. La voie tubéro-infundibulaire

Elle est composée de projections neuronales du noyau arqué de l'hypothalamus vers l'éminence médiane et la pars intermedia de l'hypophyse (voie 3 figure 10). Cette voie inhibe la sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse.

4) Les récepteurs dopaminergiques ^[40]

La dopamine va exercer ses effets en se couplant à des récepteurs membranaires spécifiques, faisant partie de la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. Il en existe cinq, divisés en deux sous-familles :

- D1 apparentés : D1 et D5
- D2 apparentés : D2 (court et long), D3, D4

a. Les récepteurs D1-like : D1 et D5

Les récepteurs D1 sont les plus représentés dans le cerveau. Ils se trouvent au niveau du striatum, du noyau accumbens, dans le tubercule olfactif, le cortex cérébral, le système limbique, l'hypothalamus et le thalamus. Les récepteurs D5 sont bien moins abondants au niveau du SNC. Ils se trouvent dans l'hippocampe et certaines régions du thalamus. Au niveau périphérique ces récepteurs sont exprimés dans les artères, les reins et le tractus digestif.

Les récepteurs D1-like se couplent à une protéine G ayant une sous-unité α_s , entraînant l'activation de l'adénylate cyclase, permettant la formation d'un second messager, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). Cet AMPC active la protéine kinase A (PKA). Il en résulte une relaxation des muscles lisses au niveau périphérique et une augmentation du potentiel d'action par dépolarisation au niveau du SNC. Au niveau du SNC, ces récepteurs sont impliqués dans la stimulation de l'activité motrice, le mécanisme de renforcement positif (recherche de plaisir), l'apprentissage et la mémoire. En périphérie, ils modulent l'activité rénale et cardiovasculaire ^[41].

b. Les récepteurs D2-like : D2, D3 et D4

Les récepteurs D2 sont les deuxièmes plus abondamment exprimés. Ils se trouvent principalement dans le striatum, le cortex, le tubercule olfactif et le noyau accumbens. Il existe deux isoformes pour ces récepteurs, les D2_L (long) post-synaptiques, et les D2_S (short) pré-synaptiques. En position pré-synaptique, ils jouent un rôle d'autorécepteur, leur stimulation diminue la synthèse et la libération de dopamine ^[42]. Les récepteurs D3 se trouvent principalement dans le système limbique, notamment dans la coquille du noyau accumbens (partie ventrale), le tubercule olfactif et dans les ilots de Cajella. De même, ils peuvent être pré- ou post-synaptiques. Les récepteurs les moins abondants sont les D4, se situant dans le cortex frontal, l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le mésencéphale.

Ces récepteurs D2, D3 et D4 se couplent avec des protéines G constituées de sous-unité $\alpha_{i/o}$, inhibant l'adénylate cyclase et donc provoquant une diminution de l'AMPc. Il en résulte une diminution de l'activation de la PKA.

5) Dysfonctionnements du système dopaminergique

Le système dopaminergique joue un rôle fondamental dans la régulation d'un grand nombre de processus moteurs et émotionnels. Une altération de son fonctionnement, surexpression ou déficit, est mise en cause dans diverses pathologies. Le Mucuna, contenant de la lévodopa, nous ne verrons dans cette partie que les pathologies en lien avec un déficit en dopamine.

a. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle se traduit par un déficit en dopamine cérébrale et se caractérise cliniquement par des difficultés motrices avec la triade akinésie, tremblement au repos et rigidité. Dans 90% des cas, la maladie est idiopathique, c'est à dire sans étiologie claire [43].

i. Physiopathologie

La maladie de Parkinson est caractérisée par une atteinte sélective et progressive des neurones dopaminergiques. Cette atteinte est localisée au niveau de la pars compacta de la substance noire, point de départ de la voie nigro-striée, entraînant une diminution du taux de dopamine dans le striatum [44].

→ La boucle motrice

Les noyaux gris centraux ou ganglions de la base jouent un rôle essentiel dans l'élaboration de mouvements volontaires. Ils sont composés :

- du striatum, qui regroupe le noyau caudé (en marron figure 11) et le putamen (en bleu clair figure 11) ;
- du pallidum, divisé en deux : le globus pallidus interne (GPi) et le globus pallidus externe (GPe) (en bleu foncé, figure 11) ;
- du noyau sous-thalamique (NST) (en vert clair figure 11) ;
- de la substance noire (en vert foncé figure 11).

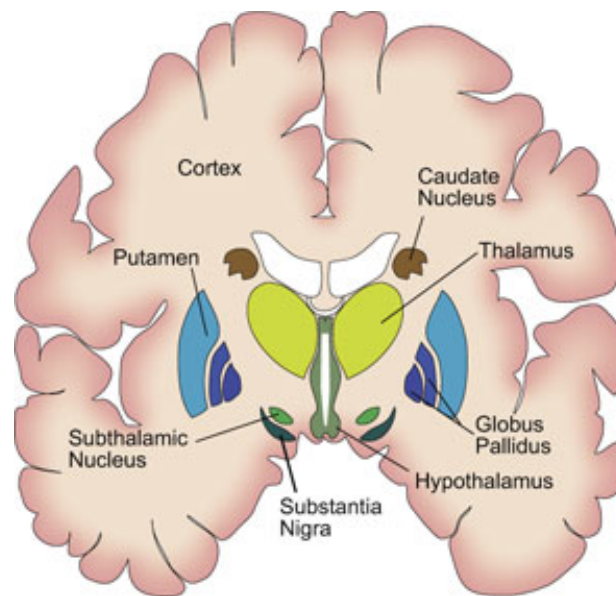


Figure 11 : Les ganglions de la base [45]

Seuls les récepteurs D1 et D2 sont présents au niveau du striatum. Celui-ci reçoit des afférences provenant de la substance noire (voie nigro-striée) sur ces deux récepteurs, formant deux voies motrices. La voie directe et la voie indirecte (figure 12).

❖ Voie directe

Les récepteurs D1 permettent une activation des neurones du striatum, qui projettent sur le GPi. Cette activité sur le GPi est inhibitrice et la connexion entre le GPi et le thalamus est aussi inhibitrice. Ainsi, le GPi étant inhibé par les afférences du striatum, l'inhibition exercée par le GPi sur le thalamus est levée. Les neurones thalamiques vont donc stimuler le cortex cérébral et permettre l'initiation de mouvements.

❖ Voie indirecte

A l'inverse, les récepteurs D2 inhibent les neurones du striatum, qui projettent sur le GPe. L'efférence entre le striatum et le GPe est inhibitrice. De même, l'efférence entre le GPe et le noyau sous-thalamique est aussi inhibitrice. Le NST excite le GPi qui inhibe le thalamus. Chez un sujet sain, le GPe est moins inhibé et va réduire l'activité du NST. Celui-ci n'excitera pas le GPi et le thalamus pourra stimuler le cortex et permettre l'initiation de mouvements.

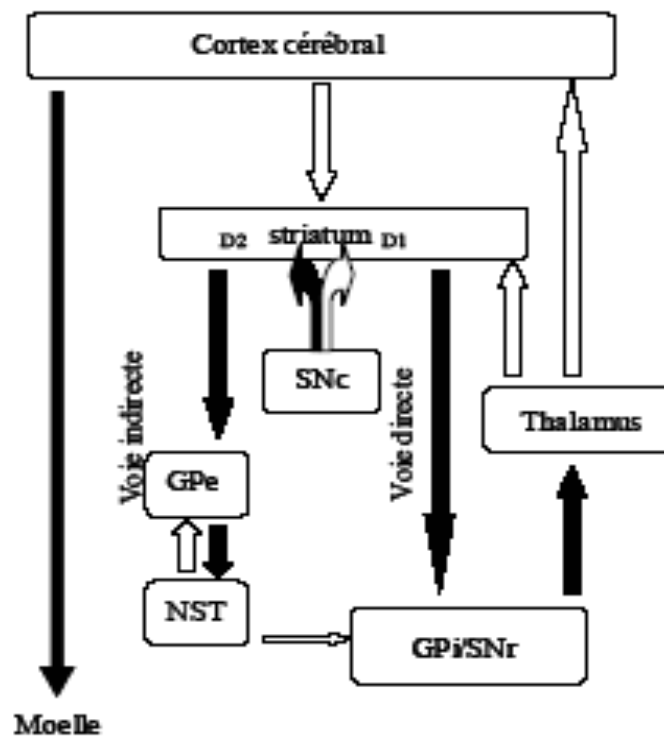


Figure 12 : Fonctionnement de la boucle motrice chez un sujet sain [46]

SNc = substance noire pars compacta

SNr = substance noire pars reticulata

GPe = globus pallidus externe

GPi = globus pallidus interne

NST = noyau sous thalamique

↑ = connexion inhibitrice ; ↑̂ = connexion excitatrice

Dans la maladie de Parkinson, du fait d'un déficit en dopamine, la voie directe n'est plus stimulée et la voie indirecte n'est plus inhibée. Il en résulte une inhibition du thalamus

par le GPi, celui-ci ne peut donc plus exercer son activité excitatrice sur le cortex cérébral, rendant les mouvements plus difficiles à réaliser [46].

ii. Etiologie

A ce jour les raisons de cette diminution anormale des neurones dopaminergiques au niveau de la substance noire ne sont pas connues. Deux hypothèses sont retenues, celle de facteurs génétiques et celle de facteurs environnementaux.

- ❖ Hypothèse de facteurs génétiques : bien que la maladie de Parkinson soit dans la plupart des cas sporadique, il semble exister une susceptibilité génétique. Plusieurs gènes nommés de PARK 1 à PARK 11 ont été identifiés comme ayant un rôle dans le développement de la maladie de Parkinson, en particulier pour les formes précoces.
- ❖ Hypothèse de facteurs environnementaux : certains toxiques ont également été mis en cause : pesticides, herbicides et métaux lourds de par leur action neurotoxique. Parmi ces toxiques, le MPTP (1-méthyle 4-phényl 1, 2, 3, 6-tétrahydro pyridine) occupe une place à part puisque de façon brutale, en 1982, des toxicomanes ont développés un syndrome parkinsonien après injection involontaire de MPTP. Cette pyridine permet aujourd'hui la création de modèles animaux de la maladie.

Un lien négatif avec le tabac a été confirmé par différentes études, celui-ci « protégerait » de la maladie de Parkinson. En effet, la nicotine augmenterait la production de dopamine et aurait une action « IMAO-B like » [47], similaire aux inhibiteurs de la monoamine oxydase, les IMAO.

iii. Clinique : la triade parkinsonienne [44]

La triade parkinsonienne regroupe les trois signes moteurs caractéristiques de la maladie de Parkinson : un tremblement au repos, une akinésie et une rigidité.

- ❖ Le tremblement au repos est lent et régulier, c'est le signe le plus facilement identifiable. Il concerne surtout les membres supérieurs.

- ❖ L'akinésie se définit comme la lenteur à l'initiation de mouvements. Elle se traduit par une diminution des mimiques au niveau du visage, une difficulté à la marche avec une perte du balancement des bras, une difficulté à réaliser des mouvements rapides et répétitifs.
- ❖ L'hypertonie, ou rigidité est le dernier des signes moteurs. Le patient parkinsonien présente une insuffisance de relâchement de ses muscles, créant une résistance lors de l'initiation de certains mouvements.

iv. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe aucune thérapeutique capable de ralentir l'évolution de la maladie, les traitements sont symptomatiques. Leurs objectifs est de pallier au déficit en dopamine et de rétablir la transmission dopaminergique en :

- apportant de la lévodopa, précurseur de la dopamine ;
- stimulant les récepteurs dopaminergiques post-synaptiques avec des agonistes dopaminergiques ;
- empêchant le catabolisme de la dopamine.

Nous nous intéresserons ici à la lévodopa ainsi qu'aux inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B, les IMAO-B.

❖ La lévodopa ou L-DOPA

Elle est aujourd'hui la pierre angulaire du traitement de la maladie de Parkinson. Comme nous l'avons vu précédemment, elle est le précurseur direct de la dopamine. Cette dernière ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) tandis que la lévodopa en est capable. Une fois administrée, la lévodopa est décarboxylée par la dopadécarboxylase, qui elle, se trouve aussi bien en périphérie que dans le SNC. Pour qu'un maximum de lévodopa atteigne le cerveau, il lui est systématiquement associé un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, IDDP. Cet IDDP ne passe pas la BHE, évite une dégradation périphérique de la lévodopa et augmente sa demie vie qui passe

ainsi de 1,5 h à 3 h. Deux IDDP sont disponibles: le bensérazide et la carbidopa. Ces IDDP ont permis de réduire considérablement les doses de lévodopa et limitent les effets périphériques de la dopamine (cardio-vasculaires et digestifs). Tout comme les IDDP, les ICOMT, inhibiteurs de la Catéchol-O-Méthyltransferase, permettent d'augmenter l'effet de la lévodopa. Ils empêchent sa dégradation périphérique et centrale en 3-O-méthylidopa, un métabolite inactif. Il n'existe plus qu'un ICOMT disponible, l'entécapone.

Il est préférable de retarder le recours à la dopathérapie. En effet son efficacité décroît avec le temps et elle expose le patient à un grand nombre d'effets secondaires. Au niveau périphérique la dopamine peut provoquer une hypotension, des nausées et des vomissements. Au niveau central elle provoque des hallucinations, des psychoses, des états confusionnels et des troubles moteurs. Ces troubles moteurs surviennent avec le temps, après plusieurs années de traitement. Ils prennent la forme de dyskinésies, de dystonies et de fluctuations motrices, effet on/off (figure 13).

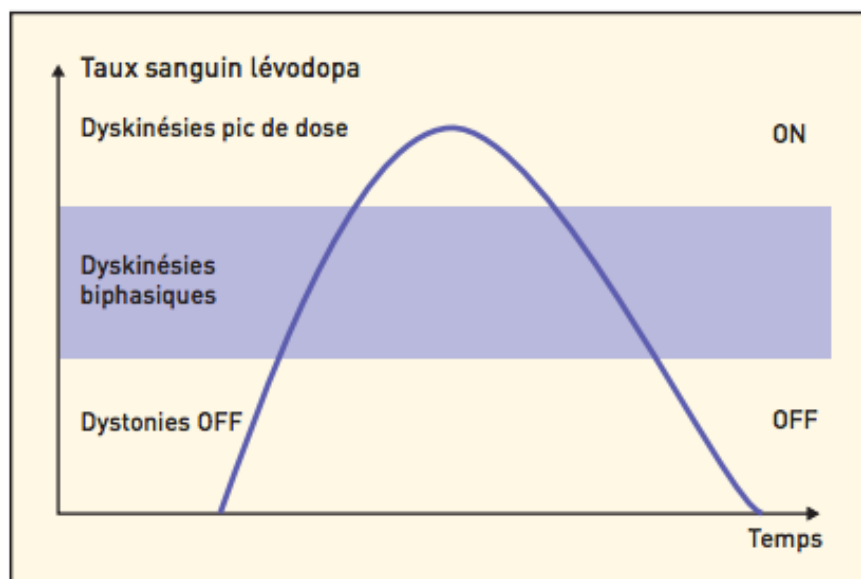


Figure 13 : Chronologie des différents types de dyskinésies liées à la levodopa [49]

La destruction des neurones dopaminergiques est inévitable et, après un certains temps, l'effet de la lévodopa est plus lent à apparaître et plus rapide à disparaître. Cela va provoquer des phases de mobilité quasi normale ou déblocage et brusquement une

aggravation des signes moteurs ou blocage, c'est l'effet on/off [48]. Les dystonies sont des contractions musculaires, involontaires et souvent douloureuses, à type de crampes. Elles sont aussi appelées dystonies de off ou dystonies du petit matin puisqu'elles surviennent classiquement le matin avant toute prise médicamenteuse ou lors de période off. Elles sont caractérisées par une concentration trop faible en dopamine. Les dyskinésies sont des mouvements anormaux et involontaires. Elles peuvent être présentes lors de l'augmentation ou de la diminution de la concentration plasmatique en lévodopa, alors appelées dyskinésies biphasiques. Les dyskinésies de milieu de dose, ou pic de dose sont elles liées à une trop forte stimulation dopaminergique.

Différentes formes galéniques ont été mises en place pour pallier au maximum ces effets indésirables. Des formes à libération prolongée (LP) stabilisent les taux sanguins de dopamine et permettent de réduire les pics sériques. Les formes dispersibles entraînent un déblocage moteur plus rapide. L'administration de lévodopa se fait préférentiellement à distance des repas. Pour limiter les nausées, fréquentes lors de traitements dopaminergiques, une prise de dompéridone 15 minutes avant [44] est possible.

Tableau 6 : Spécialités disponibles contenant de la lévodopa, d'après [44]

Dénominations communes	Spécialités	Présentations et dosages
Lévodopa + bensérazide	Modopar®	- gélules -> 50mg / 12,5mg -> 100mg / 25mg -> 250mg / 50mg - comprimés dispersibles -> 100mg / 25mg - gélules LP -> 100mg / 25mg
Lévodopa + carbidopa	Sinemet®	- comprimés sécables -> 100mg / 10mg -> 250mg / 25mg

		- comprimés LP -> 100mg / 25mg -> 200mg / 50mg
Lévodopa + carbidopa + entecapone	Stalevo®	- comprimés -> 50mg / 12,5mg / 200mg -> 75mg / 18,75mg / 200mg -> 100mg / 25mg / 200mg -> 125mg / 31,25mg / 200mg -> 150mg / 37,5mg / 200mg -> 200mg / 50mg / 200mg

❖ IMAO-B

Comme nous l'avons vu précédemment, la monoamine oxydase de type B (MAO-B) participe au catabolisme de la dopamine. Une des stratégies thérapeutiques couramment utilisée dans la maladie de Parkinson est de limiter ce catabolisme. Deux inhibiteurs de la MAO-B sont disponibles : la sélégiline et la rasagiline. Ils sont prescrits seuls en première intention pour retarder le recours à la dopathérapie, mais leur efficacité en monothérapie est faible, ou bien en association avec celle-ci si les complications motrices sont importantes. Ils présentent les mêmes effets indésirables que toute dopathérapie [44].

b. Le syndrome des jambes sans repos

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une maladie neurologique qui associe des sensations désagréables au niveau des pieds et des jambes ainsi qu'un besoin impérieux de bouger les membres touchés. Cette pathologie est prédominante chez les femmes. En France sa prévalence est de 8,5% [50]. Ses symptômes apparaissent principalement le soir en position assise ou couchée, mais aussi lors de positions immobiles prolongées, au cinéma ou en avion par exemple.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'interrogatoire du patient et comprend 4 critères :

- le besoin impérieux de bouger les membres associés à des sensations désagréables, à type de crampes, fourmillements ;
- la survenue ou l'aggravation de ces troubles au repos (allongé ou assis) ;
- la rémission des symptômes lors de mouvements ;
- l'aggravation des troubles dans la soirée ou la nuit.

i. Physiopathologie

La physiopathologie de ce syndrome est mal connue. Cependant plusieurs hypothèses sont émises concernant une composante génétique, une implication du fer et du système dopaminergique.

- ❖ Hypothèse ferrique : les principales causes de SJSR non idiopathiques sont la grossesse, une carence martiale et une insuffisance rénale terminale, qui ont en commun un déficit en fer. Ce déficit a été constaté lors de plusieurs études chez des patients atteints de SJSR [51]. Le fer est cofacteur de la tyrosine hydroxylase, enzyme qui transforme la tyrosine en L-Dopa. Lors de la formation de dopamine, un déficit en fer pourrait donc modifier le fonctionnement des neurones dopaminergiques [52].
- ❖ Hypothèse dopaminergique : il a été constaté qu'un traitement par précurseur ou agoniste dopaminergique à faible dose était bénéfique sur ce syndrome. De plus, l'administration d'antagonistes dopaminergiques passant la BHE aggraverait les symptômes [51]. Cependant les rares études histologiques ne montrent ni lésions neurodégénératives des ganglions de la base, ni déficit dopaminergique.

ii. Prise en charge thérapeutique

Le syndrome des jambes sans repos est dans la plupart des cas peu sévère, son traitement passe dans un premier temps par des mesures hygiéno-diététiques. Il est possible de conseiller au patient de réduire sa consommation en thé et café qui sont des excitants, de pratiquer une activité intellectuelle le soir comme la lecture et de se

coucher à heure régulière. Dans les formes sévères il est possible d'avoir recours à un traitement allopathique. Dans différents pays, la lévodopa est préconisée pour pallier au déficit en dopamine, mais en France seuls trois agonistes dopaminergiques ont une AMM pour ce trouble.

❖ La lévodopa

En France la lévodopa n'a pas d'AMM dans le traitement du SJSR. Cependant c'est l'un des médicaments les plus étudiés pour cette pathologie. Il a été le premier médicament à recevoir une AMM pour cette indication en 2000 en Allemagne et en Suisse. La posologie habituelle est de 50 à 100mg, en une prise, une heure avant le coucher (efficace en 30-40 minutes) [53]. Comme pour la maladie de Parkinson, elle peut être associée à un IDDP et/ou un iCOMT. Elle permet la réduction des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil et améliore ainsi la qualité du sommeil.

Deux complications peuvent apparaître lors de traitements au long cours avec un phénomène de rebond et un phénomène d'augmentation. Le phénomène de rebond, c'est à dire la réapparition des symptômes, peut survenir en fin de dose, ici, en fin de nuit ou le matin. Le phénomène d'augmentation se traduit lui par une aggravation des symptômes (apparition plus précoce dans la journée, extension à d'autres parties du corps, augmentation de l'intensité des symptômes). Ce phénomène d'augmentation nécessite d'élever la posologie.

❖ Agonistes dopaminergiques

Trois agonistes dopaminergiques possèdent une AMM en France dans le SJSR : le ropinirole (Adartrel®), le pramipexole (Sifrol®) et la rotigotine (Neupro®). Ce sont tous les trois des agonistes dopaminergiques non ergotés qui miment l'action de la dopamine en stimulant les récepteurs dopaminergiques D2/D3 du striatum. Ils possèdent une demi-vie plus longue que la lévodopa ce qui évite les phénomènes de rebond. Leurs bénéfices dans cette indication restent modestes et ils peuvent exposer le patient à des nausées, vomissements, somnolence, hypotensions, hallucinations [54].

c. La dépression

La dépression est une pathologie psychiatrique, caractérisée par un trouble de l'humeur. Au niveau clinique, elle se traduit par une perte d'énergie psychique, une culpabilisation, une anxiété, des troubles cognitifs et somatiques [55].

i. Physiopathologie

Au niveau physiopathologique prédominant trois hypothèses expliquant l'apparition de troubles de l'humeur : l'hypothèse monoaminergique, l'hypothèse neurotrophique et l'hypothèse inflammatoire.

- ❖ Hypothèse monoaminergique : les principaux neurotransmetteurs mis en cause sont la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. Ils participent tous les trois à la régulation de l'activité émotionnelle, la réaction au stress, l'appétit, la sexualité et le sommeil. Schématiquement la dopamine peut être représentée comme un « démarreur » qui permet de bien démarrer la journée. Elle apporte la motivation pour se lever le matin. La noradrénaline est « l'accélérateur », elle nous donne l'envie de faire des projets et de les mettre en œuvre. La sérotonine, dont le précurseur est le tryptophane, est le « frein ». Elle nous permet de prendre du recul et faire face aux obstacles. Les premiers antidépresseurs étaient les tricycliques et les IMAO, qui ont pour principale action d'augmenter la disponibilité synaptique de noradrénaline, de sérotonine et de dopamine (pour l'iproniazide, un IMAO) [56]. De même, la plupart des stratégies thérapeutiques actuelles visent à augmenter les concentrations cérébrales de noradrénaline et de sérotonine. Mais plusieurs données expérimentales montrent bien une déficience du système dopaminergique. L'anhédonie, fréquente chez les patients déprimés, se définit comme l'incapacité à ressentir du plaisir, de la satisfaction. Hors la dopamine étant très impliquée dans les expériences de plaisir, une insuffisance de la transmission dopaminergique en est une cause très probable. Cette hypothèse, bien que confirmée par plusieurs études, n'explique pas à elle seule la résistance de nombreux patients à ces traitements antidépresseurs [57].

- ❖ Hypothèse neurotrophique : l'exposition à un stress augmente le taux de cortisol et celui-ci va entraîner une baisse du taux de BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). Le BDNF est un facteur neurotrophique permettant la différenciation et la prolifération des neurones, ainsi que la croissance des axones et des dendrites. Il a été montré qu'une exposition à un stress chronique, en ralentissant la libération du BDNF, provoque une diminution du volume de l'hippocampe, entraînant un déclin cognitif. Une partie de l'activité antidépressive du Millepertuis se fait en stimulant le BDNF.
- ❖ Hypothèse inflammatoire : un stimulus agressif, comme un traumatisme, mais aussi des inflammations périphériques (infections, pathologies inflammatoires), aboutissent à la libération de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1, interleukine-6, TNF-alpha). Celles-ci vont accéder au SNC et augmenter la production de métalloprotéases, entraînant la perte de synapses et des dysfonctionnements neuronaux. De plus elles vont impacter le système sérotoninergique et dopaminergique [58].

ii. Prise en charge thérapeutique [59]

Nous allons voir brièvement les différentes classes de médicaments allopathiques disponibles contre la dépression. En première intention, il convient de se tourner vers une monothérapie. Le choix s'effectue entre 3 classes : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) et les « autres antidépresseurs » comme la miansérine, la mirtazapine et la tianeptine. Les IMAO et les tricycliques ne sont prescrits qu'en seconde intention.

- ❖ Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) agissent uniquement sur la sérotonine en empêchant sa recapture pré-synaptique. Ils permettent donc une meilleure transmission sérotoninergique. Ils sont les plus prescrits du fait de leur bonne tolérance. Ils comprennent le citalopram, l'escitalopram, la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine et la sertraline.

- ❖ Les inhibiteurs d'action duale (IRSNa), vont empêcher la recapture de deux monoamines, la sérotonine et la noradrénaline. Ils vont potentialiser la transmission noradrénergique et sérotoninergique. Ces antidépresseurs possèdent les mêmes effets indésirables que les ISRS, avec un risque accru de dysurie et de crise hypertensive. Il en existe trois : le milnacipran, la duloxétine et la venlafaxine.

- ❖ Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) empêchent la dégradation des monoamines et augmentent donc leur concentration synaptique. La monoamine oxydase (MAO) de type A métabolise la noradrénaline et la sérotonine tandis que la monoamine oxydase de type B est plus spécifique de la dopamine. Comme antidépresseur, il est utilisé des IMAO-A, comme le moclobémide ou des IMAO non sélectifs (inhibent aussi bien la monoamine oxydase de type-A que de type-B) comme l'iproniazide. Ils sont utilisés en deuxième intention du fait de leur nombreuses interactions et effets secondaires.

- ❖ Les antidépresseurs tricycliques, ou imipraminiques agissent aussi sur la recapture des différentes monoamines. La clomipramine empêche la recapture de sérotonine, l'amitryptiline et l'imipramine empêchent, elles, la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Cependant ils possèdent des effets anticholinergiques, antihistaminiques et adrénergiques, responsables de nombreux effets indésirables.

Une diminution de la transmission dopaminergique est donc impliquée dans plusieurs pathologies. En dehors des traitements décrits ci dessus, nous allons maintenant nous intéresser à l'utilisation possible du Mucuna, source importante de lévodopa, dans le traitement de ces pathologies. Principalement la maladie de Parkinson, mais aussi le SJSR et certaines formes de dépression.

IV/ Place du Mucuna pruriens dans les dysfonctionnements dopaminergiques

1) La Maladie de Parkinson

Comme vu précédemment, la maladie de Parkinson est la 2^{ème} maladie neurodégénérative la plus fréquente, dont il est aujourd'hui impossible de stopper l'évolution. Elle est due à une perte des neurones dopaminergiques au niveau du striatum. La lévodopa est aujourd'hui une référence dans le traitement de la maladie de Parkinson. Nous allons voir quelle est la place du Mucuna dans l'accompagnement des parkinsoniens.

a. Les études chez l'homme

Bien que la lévodopa fût isolée en 1937 de la graine de Mucuna, nous ne disposons à l'heure actuelle que de très peu d'études sur l'homme dans la maladie de Parkinson. Les principales et plus récentes sont regroupées dans le tableaux ci-après (tableau 7).

En 1995, le premier essai clinique a été réalisé sur 60 patients, dont la moitié naïfs à la lévodopa. Les patients ont été traités par une poudre de graines de Mucuna nommée HP-200, mise en sachet, durant 12 semaines. Un sachet contenait l'équivalent de 250mg de lévodopa. Les chercheurs décrivent une nette amélioration des symptômes avec une diminution des scores UPDRS. La dose moyenne optimale était de 6 +/- 3 sachets, soit 750mg à 2250mg de lévodopa [60]. Cet essai clinique a été réalisé sans groupes placebo ni control, ce qui le rend difficilement comparable.

L'année suivante, des chercheurs ont étudié la biodisponibilité de HP-200 [61]. Pour cela ils ont mesuré la concentration plasmatique en lévodopa après ingestion de 4 sachets, soit 1g de lévodopa, chez 5 patients. Ils ont ensuite comparé ces données aux profils pharmacocinétiques décrits ultérieurement de deux formulations : une contenant 1g de L-Dopa seul (Larodopa®) et une autre contenant 250mg de lévodopa combiné à 25mg de Carbidopa (Sinemet®). Ils trouvèrent que le niveau plasmatique en lévodopa après

ingestion de 1g de lévodopa issue de HP-200 était légèrement inférieur à ceux retrouvés dans la littérature mais cette différence n'était pas significative. Ils en ont conclu que HP-200 est rapidement absorbée et possède une bonne biodisponibilité chez le sujet sain. Deux patients sur cinq se sont plaints de troubles digestifs après la prise de HP-200.

Tableau 7 : Principales études sur le Mucuna réalisées chez l'homme dans la maladie de Parkinson

		Patients	Posologie	Cmax (ug/mL)	Tmax (min)
Le Mucuna permet une arrivée plus précoce et un allongement de la période « on »	Katzenschlager et al., 2004 [62] Randomisée En double aveugle	8 patients avec fluctuations motrices et dyskinésies	- 200mg LD + 50mg CD	6,96	95,5
			- Mucuna 15g (=500mg LD)	8,61	61,8
			- Mucuna 30g (= 1000mg LD)	14,61	72,4
	Cilia et al, 2015 [63] Randomisée En double aveugle	18 patients parkinsoniens avec importantes fluctuations on-off	- LD dispersible + BZ - LD (Mucuna) 3,5 fois plus élevé - LD (Mucuna) 5 fois plus élevé - LD seul à dose identique à celle provenant du Mucuna - Placebo		
A doses équivalentes et sans IDDP, le Mucuna possède une biodisponibilité bien inférieure	Contin et al, 2015 [64]	2 patients avec prise quotidienne de LD/CD ou LD/BZ + automédication avec du Mucuna	Dans 2 sessions différentes :		
			Patient 1 : 100mg LD + 25mg CD puis 2 mois après 100mg LD (Mucuna)	2,0 1,0	20 20
		Patient 2 : 100mg LD + 25mg BZ puis 2 mois après 100mg LD (Mucuna)	0,7 0,1	90 -	
	Cassani et al, 2016 [65]	4 patients avec prise quotidienne de LD/CD + automédication avec du Mucuna	Sur deux jours consécutifs :		
			Patient 1 : 150mg LD + 37mg CD 135mg LD (Mucuna)	2,43 1,82	45 45
			Patient 2 : 150mg LD + 37mg CD 180mg LD (Mucuna)	3,5 1,2	30 30
Patient 3 : 150mg LD + 37mg CD 180mg LD (Mucuna)			5,7 2,05	15 15	
		Patient 4 : 100mg LD + 25mg CD 400mg LD (Mucuna)	0,92 1,53	45 45	

LD : levodopa, BZ : bensérazide, CD : carbidopa

Depuis, deux études ont été réalisées de manière randomisée et en double aveugle.

La première étude, réalisée en 2004 [62], avait pour but de comparer les profils pharmacologiques, l'effet antiparkinsonien et la tolérance de deux formulations de Mucuna (15g correspondant à 500mg de levodopa et 30g correspondant à 1g de levodopa) avec une association de lévodopa et carbidopa (200mg / 50mg). Cette étude a été réalisée sur 8 patients parkinsoniens, présentant des fluctuations motrices et des dyskinésies.

D'un point de vue pharmacocinétique, la concentration maximale plasmatique (Cmax) était deux fois plus importante après ingestion de 30g de Mucuna par rapport à l'association de lévodopa et carbidopa. De même, le temps pour atteindre cette Cmax (Tmax) était réduit après ingestion de 30g de Mucuna en comparaison avec l'association de lévodopa et carbidopa (figure 14).

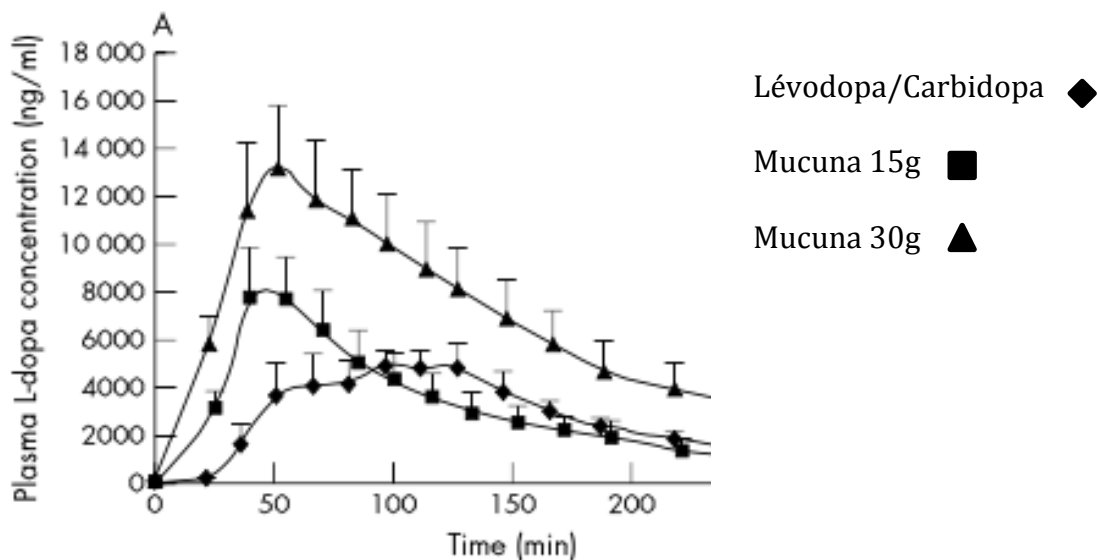


Figure 14 : Evolution dans le temps (min) de la concentration plasmatique en L-Dopa (ng/mL) après ingestion de Lévodopa 200mg / Carbidopa 50mg, 15g de Mucuna et 30g de Mucuna [62].

Ces résultats sont en adéquation avec les bénéfices cliniques enregistrés. Le Mucuna n'a pas apporté de diminution significative de l'intensité des symptômes par rapport à l'association lévodopa et carbidopa. Le score UPRDS III, utilisé afin d'évaluer la motricité

du patient lors de l'étude, était le même avec le Mucuna et l'association. En revanche le Mucuna a montré une période d'efficacité du traitement plus grande (figure 15). Par rapport à l'association de lévodopa et carbidopa, l'ingestion de 30g de Mucuna permet :

- un allongement de la durée de la phase « on », de déblocage, aussi appelée phase de lune de miel, qui passe de 167 minutes avec l'association lévodopa/carbidopa à plus de 200 minutes ;
- une réduction de moitié du temps pour débiter la phase « on », de 55 à 23 minutes.

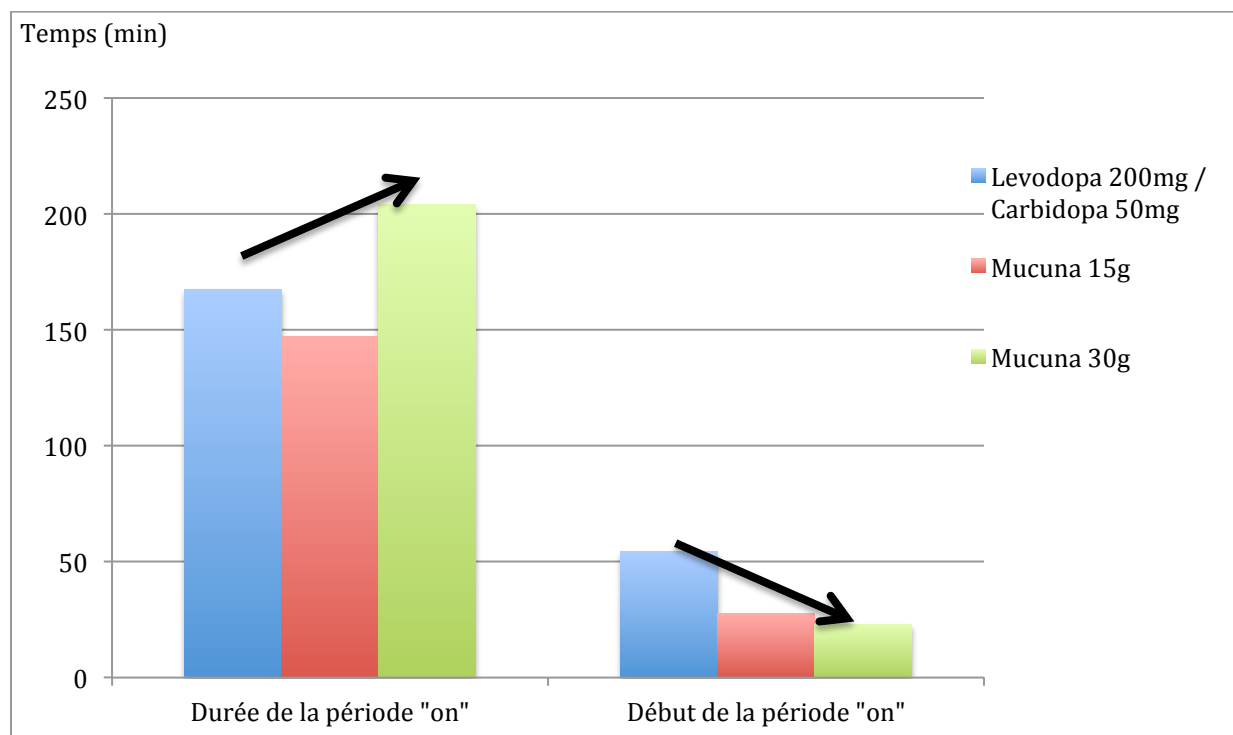


Figure 15 : Temps (min) pour débiter et durée de la période « on », d'après [62]

L'ingestion de 15g de Mucuna (500mg de levodopa) entraîne quand à elle un déblocage également deux fois plus rapide mais moins long de 20 minutes comparativement à l'association de lévodopa/carbidopa.

Dans cette étude la lévodopa était de forme standard. Cependant il existe d'autres formes, dispersibles et à libération prolongée, qui offrent un déblocage plus rapide et une durée d'action plus longue. Au niveau de la tolérance, un patient a arrêté l'étude après des vomissements causés par l'ingestion de 30g de Mucuna. Pour les autres

patients le profil d'effets indésirables a été le même pour les différents groupes (lévodopa/carbidopa, 15 et 30g de Mucuna).

La deuxième étude a été réalisée en 2015 ^[63] sur 18 patients parkinsoniens. Comme pour l'étude précédente, les patients étaient également dans un stade avancé de la maladie. Dans cette étude la lévodopa utilisée était dispersible, permettant normalement un déblocage plus rapide. Associée au benzéraside sa posologie était de 3,5mg/kg, soit 245mg pour un adulte de 70kg. Les doses de lévodopa issue de Mucuna étaient 3,5 et 5 fois plus élevée que celle de lévodopa associée au benzéraside. Ce rapport est le même que celui de l'étude de 2004. En effet, d'après la littérature, un inhibiteur de la dopadécarboxylase permettrait de diminuer les doses de levodopa de 60 à 80%. Ainsi, bien qu'élevées, les doses dans ces études sont donc bien choisies pour comparaison. En augmentant de 5 fois la dose de levodopa, le bénéfice devrait donc être proche mais avec une décarboxylation périphérique plus importante et donc une augmentation des effets secondaires. Les résultats obtenus dans cette deuxième étude sont similaires à ceux observés dans l'étude précédente avec une arrivée plus rapide et un allongement des périodes « on » ainsi qu'une diminution des dyskinésies avec le Mucuna. Par ailleurs, à doses identiques, le Mucuna provoque moins d'effets secondaires que la levodopa ^[63].

Dans la même année, la cinétique de la lévodopa a de nouveau été étudiée, cette fois, chez deux patients parkinsoniens qui s'auto-médiquaient avec du Mucuna depuis au moins 3 ans ^[64]. Le Mucuna utilisé dans l'étude était celui utilisé par les patients. Il s'agissait d'un produit acheté sur internet sous forme de capsule de 200mg de Mucuna standardisée à 50% de lévodopa, soit 100mg (cette teneur a été confirmée lors de l'étude). Les comparaisons cette fois ci sont faites à doses égales : 100mg de lévodopa issue de Mucuna contre 100mg de lévodopa avec carbidopa ou bensérazide. Les résultats sont sans appels : après la prise de 100mg de levodopa issue du Mucuna, la concentration plasmatique en lévodopa est deux fois moins élevée qu'avec l'association lévodopa/inhibiteur de dopadécarboxylase chez le premier patient et quasi indétectable chez le second patient.

En 2016, une étude similaire a été réalisée sur 4 patients ^[65]. Trois patients ont ingéré la même dose de lévodopa, en provenance de Mucuna et synthétique en association à un

IDDP. Le dernier patient a ingéré une dose quatre fois plus importante de lévodopa issue de Mucuna que celle de l'association (les doses sont décrites dans le tableau 7). A doses égales le Mucuna est bien inférieur d'un point de vue pharmacocinétique. Cependant le bénéfice clinique, basé sur le score UPDRS III, était identique à 90 minutes chez un patient, et proche chez les deux autres patients. Le quatrième patient, présentait d'importantes fluctuations motrices et dyskinésies. Après une dose quatre fois plus importante de lévodopa issue de Mucuna, le bénéfice clinique à 180 minutes était plus important, du à un allongement de la période « on » de 30 minutes et une réduction des dyskinésies.

Dans ces deux dernières études, le nombre de patient est très réduit. Dans la deuxième, les patients présentent des profils assez différents. En effet, ils ne sont pas au même stade de la maladie et ne reçoivent pas tous les mêmes doses de lévodopa ce qui rend cette étude difficilement extrapolable. Cependant elle résume les données acquises aujourd'hui sur le Mucuna :

- à doses égales, le Mucuna apporte un bénéfice clinique, mais celui-ci reste inférieur à celui de la lévodopa associé à un IDDP ;
- à doses supérieures d'un rapport 4 :1 ou 5 :1, car sans IDDP, le Mucuna apporte un bénéfice clinique plus important avec une tolérance équivalente.

La plupart des patients parkinsoniens dans les études présentent un stade avancé de la maladie. Il serait intéressant d'étudier les effets du Mucuna sur des patients atteints d'un parkinson débutant, naïfs à la lévodopa.

b. Les études sur modèles animaux

Hormis le potentiel bénéfice clinique apporté par le Mucuna, bon nombre d'études ont eu pour but d'étudier l'effet antioxydant et neuroprotecteur du Mucuna. En effet, ces propriétés semblent intéressantes pour le traitement de la maladie de Parkinson. Les études les plus intéressantes sont regroupées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Résultats des principales études sur modèles animaux

	Sujets / Durée	Doses	Résultats
Manyam, 2004 [66]	Rats hémi-parkinsoniens après injection de 6-OHDA > à 7ILR/min 4 semaines	Doses équivalentes, 125 ou 250mg/kg de levodopa issue de Mucuna ou synthétique Voie Orale	- activation du complexe I de la chaîne mitochondriale - présence de Co-Enzyme Q10 et NADH - restauration des niveaux des neurotransmetteurs - effet neuroprotecteur > à la levodopa synthétique
Tharakan, 2007 [67]			- chelation du Cuivre - protection de l'ADN contre les dommages liés à la levodopa (perte de sa forme originale)
Dhanasekaran, 2008 [68]	Rats sains		- chélation du Fer grâce aux polyphénols - recapture des ROS - recapture des radicaux libres - pas de modification de la forme super-colloïdale de l'ADN - inhibe la peroxydation des lipides
Longhi, 2011 [69]			- forte capacité anti-oxydante du Mucuna, mais moins que la levodopa isolée

En 2004 [66], des chercheurs ont étudié l'effet neuroprotecteur du Mucuna sur des rats rendus parkinsoniens après injection de 6-hydroxydopamine (6-OHDA). La 6-OHDA est une neurotoxine tuant les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques. Son association à de la désipramine permet une sélection des neurones dopaminergiques. Sur ces rats traités par la 6-OHDA, ils ont démontré que le Mucuna stimule le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale mais n'a aucun effet sur la monoamine oxydase. L'analyse de l'extrait a révélé la présence de NADH et de Co-enzyme Q10. Le NADH semble stimuler la biosynthèse de dopamine chez le rat, en stimulant la tyrosine hydroxylase. Le Coenzyme Q10, aussi appelé ubiquinone, est un cofacteur essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale permettant la formation d'ATP. Il possède une activité antioxydante en diminuant l'oxydation des lipides et la formation de radicaux libres [70].

Une déficience au niveau du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale a été retrouvée chez des parkinsoniens. Ce complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale est aussi la cible du MPTP et du 6-OHDA, deux agents capables d'induire un Parkinson. La présence de NADH et Coenzyme Q10 dans l'extrait de Mucuna paraît être un élément intéressant de part leur rôle prépondérant au niveau mitochondriale et leur activité antioxydante.

Chez le rat, les résultats ont été plutôt encourageants mais la plupart des études aujourd'hui ne démontrent pas de réels bénéfices symptomatiques chez le patient parkinsonien après administration de Coenzyme Q10 [71]. La seule exception est une étude randomisée en double aveugle réalisée en 2015 qui a montré un bénéfice symptomatique sur un groupe de patients parkinsoniens avec d'importants symptômes traités pendant deux ans avec 300mg/jour d'ubiquinol (forme réduite de l'ubiquinone). Le traitement a entraîné un prolongement des phases « on » chez ces patients [72].

En augmentant l'activité du complexe I de la chaîne mitochondriale, de part la présence de NADH et de Coenzyme Q10, le Mucuna apporterait une neuroprotection au patient en plus d'un bénéfice symptomatique et ce de façon plus importante que la lévodopa synthétique. Cependant, la teneur en Coenzyme Q10 retrouvée ici dans le Mucuna est de 2,32ng/mg, une teneur bien inférieure à celles utilisées dans les différentes études. Ces faibles quantités suggèrent la présence de composés supplémentaires ayant un rôle important dans ce mécanisme de neuroprotection.

Des essais *in vitro* ont démontrés à la fois des effets toxiques et protecteurs de la lévodopa. Cependant, les études *in vivo* n'ont fournies aucunes données convaincantes. Plusieurs articles se rejoignent sur un potentiel effet pro-oxydant de la lévodopa (*in vitro*) de part sa liaison au Cuivre, ainsi qu'à l'ADN [73]. De plus un taux élevé de Cuivre a été retrouvé dans le cerveau de patients parkinsoniens. En 2007, des chercheurs ont exposés un double brin d'ADN à 200 μM de lévodopa et 60 μM de Cuivre provoquant un clivage au niveau des brins d'ADN avec une perte de sa forme originale. En présence de Mucuna, ils ont observés un retour de l'ADN à sa forme originale. C'est en chélatant le Cuivre que la Mucuna exercerait cette protection [67].

En plus d'un taux élevé en polyphénol c'est en favorisant la recapture des ROS, des radicaux libres et en inhibant la peroxydation des lipides que le Mucuna exerce une partie de son activité anti-oxydante.

c. Discussions

D'après les différentes études sur l'homme, il est difficile de déterminer si la lévodopa d'origine naturelle possède une action plus ou moins importante que la lévodopa synthétique. Il faut cependant garder à l'esprit qu'avec le Mucuna, c'est un ensemble de molécules qui est administré. Ceci pourrait expliquer, qu'au niveau pharmacologique, les caractéristiques de la lévodopa issue du Mucuna soient inférieures à celle de la lévodopa synthétique, mais que le bénéfice symptomatique reste proche. Chez certains patients parkinsoniens et dans des modèles animaux [74,75], l'administration de Mucuna permet une amélioration des symptômes positifs (phases « on ») avec peu d'effets indésirables. Cependant pour avoir une action équivalente voire supérieure aux traitements actuels (associations de lévodopa et IDDP) il est nécessaire d'en augmenter fortement la dose, d'un facteur 3 à 4. Le traitement de la maladie de Parkinson nécessite plusieurs administrations par jour, il est donc important pour le patient de ne pas avoir de trop grandes quantités à ingérer. Selon une étude sur le rat, l'ajout de benzéraside au Mucuna augmente considérablement les dyskinésies (normalement réduites avec la plante) [74].

Sur des modèles animaux, le Mucuna semble apporter une neuroprotection qui n'est pas observé avec de la lévodopa synthétique. Cependant, la plupart de ces études, surtout celles chez le rat, a été réalisée à doses supra-thérapeutiques. Par conséquent les résultats obtenus sont difficilement transposables à l'homme. Dans une étude en 2004 [66] les doses utilisées étaient de 125 à 250mg/kg, ce qui correspond à une dose de plus de 8g de lévodopa chez l'homme en prise unique, alors que les doses journalières vont de 200mg à 1600mg en plusieurs prises. De même, les modes d'administrations diffèrent. L'administration est le plus souvent *per os* chez l'homme et sous cutanée, intra-péritonéale ou intra-striatale (au niveau du striatum) chez le rat ou le rongeur, influençant obligatoirement le métabolisme de la molécule.

Les plantes sont bien connues pour leur complexité. Leur efficacité thérapeutique est liée à la présence de plusieurs molécules actives (ayant une action pharmacologique) et utiles (modulant l'effet et la tolérance des molécules actives), représentant le « totum » [76]. L'ensemble des études se rejoignent sur la présence de composés actifs supplémentaires à la levodopa ayant des propriétés antiparkinsoniennes,

antidyskinétiques, ou modulant l'action de la lévodopa en mimant l'action d'un IDDP ou d'un iCOMT [77]. Cependant lors des différentes études citées, les analyses des échantillons utilisés n'ont pas permis de détecter de tels composés. Ainsi, il n'a pas été retrouvé de sérotonine, de nicotine [64] ou de génistéine (polyphénol mimant l'action d'un IDDP) [65] pourtant cités dans plusieurs articles comme présents dans la plante. L'absence de ces composés lors des analyses peut être due à des seuils de détection trop élevés ou à des méthodes d'extraction pas assez sensibles. Lors de l'utilisation du Mucuna, comme de toute plante, il sera impératif de sélectionner un produit respectant au mieux l'intégralité de la plante.

En 2016, une étude a montré que l'ingestion de soja chez le parkinsonien augmente la biodisponibilité de la lévodopa, allonge les périodes « on » et réduit les dyskinésies [77]. Il est fortement possible que ce mécanisme d'action soit commun avec le Mucuna, possiblement par leur forte teneur en protéines ou par l'action de composés communs.

Même si les résultats de plusieurs études sont prometteurs, il est nécessaire de disposer de nouvelles études avec notamment un plus grand nombre de patients. De plus, du fait de l'avancement de la maladie, des études plus longues seront obligatoires pour vérifier la tolérance et l'efficacité au long cours du Mucuna chez l'homme et ce d'autant plus que les deux études [64,65] réalisées sur des patients ayant déjà pour habitude de consommer du Mucuna sont plus réservées quant à son efficacité.

2) La dépression et le syndrome des jambes sans repos

Bien que le Mucuna soit recommandé dans ces deux indications, il n'existe aujourd'hui qu'une seule étude portant sur le potentiel effet antidépresseur du Mucuna et aucune portant sur le SJSR.

Comme vu précédemment (partie III), les neurotransmetteurs et la dopamine possèdent un rôle fondamental dans la physiopathologie de la dépression. Différentes études se sont positionnées sur les indications et l'efficacité des antidépresseurs classiques. Selon

certain, ces antidépresseurs classiques n'auraient fait leur preuve que dans le cas de dépressions sévères. Ainsi, certaines études indiquent que le bénéfice pour le patient augmente avec la gravité de la dépression [78]. A l'inverse, d'autres affirment que ces médicaments sont tout autant efficaces chez des patients atteints de dépressions légères à modérées [79].

En 2014 [80], des chercheurs indiens ont évalué l'effet antidépresseur d'un extrait hydro-alcoolique de *Mucuna pruriens* sur des souris, en comparaison avec de l'imipramine. Ils ont utilisé pour cela plusieurs tests permettant d'évaluer le degré antidépresseur d'une molécule : le forced swim test (FST, test de la nage forcée) et le tail suspension test (TST, la souris est suspendue par la queue). Ces tests sont basés sur le temps d'immobilité, reflet de l'immobilité dans la dépression humaine. Plus la souris est immobile, plus elle est résignée et donc déprimée. L'effet antidépresseur du produit se traduit par une réduction du temps d'immobilité. Les rats ont reçu 100 ou 200mg/kg de cet extrait, par voie orale. Le titre en lévodopa de l'extrait n'est pas précisé. Après 7j de traitement et avec les deux doses de *Mucuna*, il a été constaté une diminution de moitié du temps d'immobilité dans les 2 tests, FST et TST, par rapport au control. Cette diminution était plus importante que celle obtenue avec l'imipramine (10mg/kg). Le *Mucuna* montre donc un effet antidépresseur sur ces deux tests. Cet effet est potentialisé par la bromocriptine (agoniste des récepteurs dopaminergiques D2) et inhibé par l'halopéridol (antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2) d'où une interaction du *Mucuna* avec le système dopaminergique et plus précisément avec les récepteurs D2.

Selon une étude de 2007, une dose de 5g par jour de *Mucuna* permettrait de réduire le taux de cortisol chez l'homme en état de stress chronique [81]. Cette étude a été réalisée durant 3 mois sur des hommes infertiles. D'une part le *Mucuna* permet l'amélioration de la qualité des spermatozoïdes et d'autre part une diminution du stress (rapportée par les patients) ainsi que du taux de cortisol. Ayant connaissance des dommages potentiels causés par un taux élevé de cortisol de manière chronique, un tel effet semble intéressant.

Des études sur l'homme sont nécessaires, particulièrement sur des patients atteints de dépressions mineures et présentant un ralentissement psychomoteur ou sur des personnes âgées chez qui un déficit en dopamine se crée naturellement.

3) En pratique

a. Sous quel forme ?

Dans le commerce il est possible de trouver du Mucuna sous deux formes : en gélule ou sous forme d'extrait standardisé.

i. Les gélules de poudre de plante ^[82]

Les gélules de poudre de plante sont obtenues à partir de plantes sèches. La plante va ensuite être broyée, ce qui permet de conserver le totum. Néanmoins la poudre lors du broyage peut subir un échauffement qui selon certaines études serait néfaste pour certaines enzymes ou pour certains constituants volatiles. Il est alors possible de réaliser un cryobroyage, sous azote liquide à -196°C. Le froid permet de stopper toute activité enzymatique de la plante et assure l'intégrité de la totalité des composants actifs dans la poudre.

ii. Les extraits secs ^[82]

Une fois la poudre obtenue, il en est extrait les composés solubles grâce à un solvant : eau ou mélange eau/alcool. Le solvant est ensuite évaporé par une augmentation de température, puis il subit une nébulisation. Ces extraits secs ont une concentration en principes actifs plus élevés que les poudres.

iii. Les extraits de plante standardisés, EPS ^[83]

Les EPS sont des matières premières à usage pharmaceutique, servant à la réalisation de préparations magistrales. Ils sont issus d'un procédé d'extraction breveté en 2004 par le

laboratoire Phytoprevent. Les plantes sont sélectionnées selon des critères précis, souvent issues de l'agriculture biologique. Une fois récoltées elles sont congelées dans les 24 heures pour éviter toute oxydation et stockées dans des chambres froides à -18°C. Les plantes vont ensuite être broyées à froid, encore congelées ce qui permet de protéger les composants thermolabiles. L'étape suivante est la lixiviation, c'est une extraction hydro-alcoolique à degré croissant : de l'alcool est ajouté au mélange et son degré alcoolique est progressivement augmenté, ce qui permet de récupérer tous les produits actifs et utiles de la plante (figure 16).

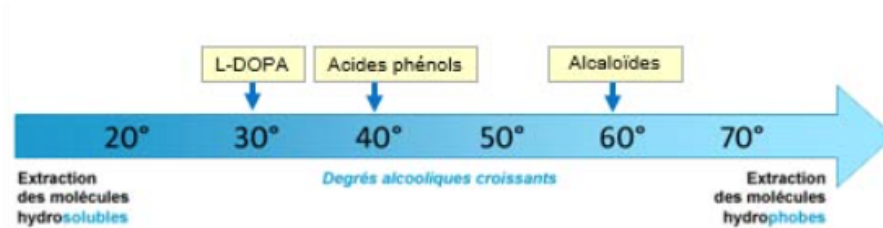


Figure 16 : Procédé de lixiviation de Mucuna pruriens [84]

Les différentes fractions extraites (actifs, eau et alcool) sont recueillies, puis l'alcool subit une évaporation sous vide. La dernière étape consiste en l'ajout de glycérine, qui agit comme conservateur et permet d'ajuster la concentration finale en principes actifs, offrant la garantie d'une standardisation des solutions. Selon le laboratoire ce procédé d'extraction permet l'obtention d'une plus grande diversité moléculaire.

b. Produit disponible en officine

Il existe de nombreux produits à base de Mucuna. Cependant en pharmacie, le Mucuna n'est disponible que sous forme d'EPS, en flacon de 500mL, devant faire l'objet d'une préparation magistrale. Selon le laboratoire, 5mL de cet EPS apportent 50mg de lévodopa.



Figure 17 : EPS Mucuna du laboratoire Phytoprevent [85]

c. Conseil du Mucuna en officine

i. Chez un patient parkinsonien

Compte tenu du manque d'études sur l'homme, mais surtout de la complexité de la maladie, il paraît très délicat de conseiller cette plante à un patient parkinsonien. Ceci est d'autant plus vrai que cette pathologie, à tous les stades, nécessite un suivi médical stricte que seul un neurologue est à même de mener. Toutefois, il me semble possible d'en informer les patients en demandes, tout en proscrivant toute automédication puisque de nombreux produits sont facilement disponibles sur internet, et de l'encourager à en parler avec son spécialiste.

ii. Chez un patient déprimé

Nous avons vu que la dopamine peut être schématisée comme un démarreur, elle joue un rôle fondamental dans la motivation, le mouvement, la concentration, l'envie. Chez un patient déprimé, une activité dopaminergique insuffisante peut se repérer par des plaintes du type :

- je ne me sens pas motivé ;
- je suis fatigué le matin ;
- j'ai besoin de café, de cigarettes pour démarrer la journée ;
- je n'arrive pas à me concentrer ;
- j'ai moins d'intérêt pour , de plaisir.

Ces plaintes et les demandes de « vitamines » sont fréquentes en officine. Après le diagnostic clinique d'un probable déficit en dopamine, il est possible de conseiller du Mucuna sous forme d'EPS, en association avec d'autres plantes pour une action plus complète. Si celles-ci sont aussi disponibles sous forme d'EPS, le mélange devra être réalisé à la pharmacie.

Si le trouble de l'humeur est débutant, avec un déficit en dopamine, le patient est fatigué, stressé, il est possible de conseiller l'association suivante :

- EPS Rhodiola
- EPS Mucuna

aâ qsp 150mL

La posologie sera de 1 à 2 cuillère à café / jour, plutôt en une prise unique, le matin.

Les abréviations aâ et qsp signifient respectivement « en quantités égales » et « en quantité suffisante pour ». Il conviendra donc de réaliser un mélange de 150mL au total, de Rhodiola et de Mucuna, soit 75mL de chaque. Pour rappel, une cuillère à café équivaut à 5mL.

La Rhodiola est une plante adaptogène. En stimulant les systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques, elle permettrait d'augmenter la résistance physique et émotionnelle au stress.

Un déficit sérotoninergique peut se traduire par une agressivité, des difficultés à s'endormir, une irritabilité, une recrudescence des « addictions » le soir (grignotage, alcool), une vulnérabilité au stress. Si le patient présente un trouble de l'humeur débutant mixte, à composante dopaminergique et sérotoninergique il conviendra d'associer ces plantes :

- EPS Mucuna
- EPS Rhodiola
- EPS Griffonia

aâ qsp 150mL

La posologie est de 1 cuillère à café, 2 à 3 fois/jour.

Le Griffonia est une plante riche en 5-hydroxytryptophane, 5-HTP, précurseur direct de la sérotonine, passant facilement la barrière hémato-encéphalique. Il est également possible de réaliser deux préparations différentes, de manière à donner 10mL de Mucuna/Rhodiola le matin et 10ml de Griffonia le soir.

Si le patient présente un fort ralentissement psychomoteur, il est possible d'associer au Mucuna du Millepertuis, antidépresseur naturel et très polyvalent. Cependant le Millepertuis est un inducteur enzymatique du cytochrome P 450 et de la glycoprotéine P, responsables de la métabolisation et du transport de nombreux médicaments. Il entraîne une diminution de la biodisponibilité des molécules métabolisées par le cytochrome P 450 et dépendantes de la glycoprotéine P. Ainsi il est contre-indiqué avec les anti-vitamines K, la théophylline, la ciclosporine, la digoxine, les contraceptifs oraux... Il est donc à utiliser avec de grandes précautions, et peut être substitué par du Safran en cas de contre-indication chez notre patient.

iii. Chez un patient présentant un syndrome des jambes sans repos

Complainte aussi fréquente en officine, le SJSR est une pathologie pour laquelle nous ne disposons que de peu de solutions. Le SJSR est avant tout un trouble du sommeil. En complément des mesures hygiéno-diététiques vues précédemment, il conviendra de conseiller au patient l'association suivante :

- EPS Mucuna
- EPS Eschscholtzia (ou en gélules)
aâ qsp 150mL

La posologie est de 1 à 2 cuillères à café 1 heure avant le coucher ou le début des symptômes

L'Eschscholtzia possède une action anxiolytique, hypnotique et myorelaxante. Elle est indiquée en cas de difficultés à l'endormissement et de réveils nocturnes. Il peut être remplacé par de la valériane. L'effet bénéfique de la plante arrive après une à deux semaines de traitement, durée pendant laquelle la posologie peut être augmentée à 15ml / prise soit 3 cuillères à café.

d. Effets Indésirables

Les effets secondaires du Mucuna sont principalement liés à sa teneur en lévodopa. Ce sont principalement :

- des troubles gastro-intestinaux, nausées, vomissements ;
- des possibles dyskinésies ;
- des hallucinations, psychoses en cas de surconsommation.

e. Précautions d'emploi

L'association du Mucuna avec des antidépresseurs ainsi que son utilisation chez des patients ayant un diabète insulino-dépendant ou une maladie cardio-vasculaire nécessite un avis médical. En effet, le Mucuna aurait une action hypoglycémiante et de part sa teneur en lévodopa, peut provoquer des hypotensions.

f. Contre-indications

Le Mucuna est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- chez les patients schizophrènes, il pourrait réactiver des phases de délires et des hallucinations du fait de son interaction avec le système dopaminergique;
- chez la femme enceinte, par manque de données et lors de l'allaitement car le Mucuna inhibe la prolactine, l'hormone de la lactation.
- en association avec des IMAO non sélectifs

V/ Conclusion

Le Mucuna, plante indigène d'Inde, est utilisée de manière empirique depuis 3000 ans avant J-C dans le traitement de certaines formes de tremblements.

Les études réalisées à ce jour nous apprennent que le Mucuna apporte un bénéfice aux patients parkinsoniens. Il permet d'allonger les périodes de déblocages et de les rendre plus précoces comparativement aux formulations allopathiques utilisées. De plus il semble provoquer très peu d'effets indésirables. Cependant nous venons de voir que ces études, bien qu'encourageantes sont très restreintes chez l'homme. Elles n'évaluent pas son efficacité au long terme, de même qu'aucune posologie n'a été clairement identifiée aujourd'hui. De plus il a été montré que le Mucuna apporte une neuroprotection chez l'animal contrairement à la lévodopa synthétique. Ce point est très intéressant pour le traitement de la maladie de Parkinson mais reste à être démontré chez l'homme. Outre sa teneur élevée en lévodopa, le mode d'action particulier du Mucuna est lié à la présence d'autres composés actifs ou utiles, qui restent à être clairement identifiés.

Pour la maladie de Parkinson, il est impératif de disposer d'autres études avant d'en recommander l'utilisation. L'introduction de la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson, de part ses effets secondaires, doit être réalisée le plus tard possible. Si des études, sur un plus grand panel de patients et de plus longues durées viennent à confirmer les résultats actuels, le Mucuna pourrait être très intéressant notamment pour retarder encore un peu plus la prise de lévodopa synthétique.

Des troubles de l'humeur débutants ainsi qu'un SJSR sont des maux fréquemment décrits en officine. De part les nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses des traitements antidépresseurs, ainsi que des traitements allopathiques du SJSR, il est intéressant pour le pharmacien de disposer de la phytothérapie dans un premier temps, notamment du Mucuna, lorsque le patient présente un déficit en dopamine, neurotransmetteur très souvent impliqué dans ces pathologies.

En tenant compte des limites du conseil à l'officine, il conviendra d'orienter le patient vers son médecin si les troubles sont sévères.

Bibliographie

- [1] SRIDHAR KR., BHAT R. Agrobotanical, nutritional and bioactive potential of unconventional legume - Mucuna. Microbiology and Biotechnology, Department of Biosciences, Mangalore University, 2007.
- [2] KAVITHA C., THANGAMANI C. Amazing bean “Mucuna pruriens”: A comprehensive review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2004, 8(2) : 138-43
- [3] <https://www.mdidea.com/products/proper/proper05007.html>
- [4] <http://www.secrets-of-longevity-in-humans.com/mucuna-pruriens.html>
- [5] <https://www.mdidea.com/products/proper/proper05006.html>
- [6] http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=242333124
- [7] http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=242333125
- [8] EZEAGU I.E., MAZIYA-DIXON B., TARAWALI G. Seed characteristics and nutrient and antinutrient composition of 12 mucuna accessions from nigeria. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*. 2003 ; 1(2-3) : 129-39
- [9] REGINALD NP NWANKWOALA, GEORGEWILL OA. The extract of Mucuna pruriens possesses histamine activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. January 2010 ; 3(1) : 29-31
- [10] AKLAMAVO M., MENSAH G.A. Quelques aspects de l'utilisation du Mucuna en milieu rural en République du Bénin. *Bulletin de la recherche agronomique*. Septembre 1997 ; Numéro 19

[11] PUGALENTHI M., VADIVEL V., SIDDHURAJU P. Alternative Food/Feed Perspectives of an Underutilized Legume *Mucuna pruriens* var. *Utilis*—A Review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2005 ; 60 : 201

[12] <http://www.discoverlife.org/mp/20m?kind=Mucuna+pruriens>

[13] CASSANI E., CILIA R., LAGUNA J., BARICHELLA M., CONTIN M., CEREDA E., ISAIS U.I., SPARVOLI F., AKPALU A., BUDU K.O., SCARPA M.T., PEZZOLI G. *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. *Journal of the Neurological Sciences* ; 2016 ; 365 : 175-80

[14] BUCKLES D., TRIOMPHE B., SAIN G. *Cover Crops in Hillside Agriculture : Farmer Innovation with Mucuna*. Ottawa : International Development Research Center. 1998

[15] KAMATCHI KALA B., MOHAN VR. Chemical Composition and Nutritional Evaluation of Lesser Known Pulses of the Genus, *Mucuna*. *Advances in Bioresearch.* 2010 ; 1(2) : 105-16

[16] SCHLIENGER JL. *Nutrition clinique pratique, chez l'enfant et l'adulte.* 2014 ; 2^{ème} édition

[17] MUGENDI JB., NJAGI ENM., KURIA EN., MWASURA MA., MUREITHI JG., APOSTOLIDES Z. Effects of processing technique on the nutritional composition and anti-nutrient content of mucuna bean (*Mucuna pruriens* L.). *African Journal of Food Science* Vol. 2010 ; 4(4) : 156 - 66

[18] KALIDASS C., MOHAN VR. Nutritional and antinutritional composition of itching bean (*Mucuna pruriens* (L.) DC var. *pruriens*) : an underutilized tribal pulse in western ghats, tamil nadu. *Tropical and Subtropical Agroecosystems.* 2011 ; 14(1) : 279-93

[19] MOHAN VR., TRESINA PS., TRAFFODIL ED. Antinutritional Factors in Legume Seeds: Characteristics and Determination. *The Encyclopedia of Food and Health.* 2016 ; 1 : 211-20

- [20] DAMODARAN M., RAMASWAMY R. Isolation of L-3,4-dihydroxyphenylalanine from the seeds of *mucuna pruriens*. *Biochem J.* 1937 ; 31 : 2149-52
- [21] SOARES AR., MARCHIOSI R., SIQUEIRA-SOARES RDC C., BARBOSA DE LIMA R., DANTAS DOS SANTOS W., FERRARESE FILHO O. The role of L-Dopa in plants. *Plant Signal Behav.* 2014 ; 9(3) : e28275
- [22] NISHIHARA E., PARVEZ MM., ARAYA H., FUJII Y. Germination growth response of different plant species to the allelochemical L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA). *Plant Growth Regulation.* Feb 2004 ; 42(2) : 181-89
- [23] GOLISZ A., SUGANO M., HIRADATE S., FUJII Y. Microarray analysis of *Arabidopsis* plants in response to allelochemical L-DOPA. *Planta.* 2011 ; 233(2) : 231-40
- [24] MUSHTAQ MN., SUNOHARA Y., MATSUMOTO H. Bioactive L-Dopa induced quinoprotein formation to inhibit root growth of cucumber seedlings. *Journal of Pesticides Science.* 2013 ; 38(2) : 68-73
- [25] VERBOIS S. L'ayurvéda, comprendre les fondements et pratiquer au quotidien pour profiter des bienfaits de la médecine Indienne. Janvier 2015
- [26] SHARMA H., CHANDOLA HM., SINGH G., BASISHT G. Utilization of Ayurveda in health care : an approach for prevention, health promotion, and treatment of disease. Part 1--Ayurveda, the science of life. *J Altern Complement Med.* Nov 2007 ; 13(9) : 1011-9
- [27] MC INTYRE A. La Bible de l'Ayurvéda. 2012
- [28] OVALLATH S., DEEPA P. The history of parkinsonism: descriptions in ancient indian medical literature. *Movement Disorders.* 2013 ; 28(5) : 566-8

[29] MANYAM B.V. Paralysis agitans and levodopa in « Ayurveda » : Ancient Indina medical treatise. Movement Disorders. 1990 ; 5(1) : 47-8

[30] LAMPARIELLO LR., CORTELAZZO A., GUERRANTI R., STICOZZI C., VALACCHI G. The Magic Velvet Bean of Mucuna pruriens. Journal of Traditionnal and Complementary Medecine. 2012 ; 2(4) : 331-9

[31] INFANTE ME., PEREZ AM., SIMAO MR., MANDA F., BAQUETE EF., FERNANDES AM., CLIFF JL. Outbreak of acute toxic psychosis attributed to Mucuna pruriens. Lancet. 1990 ; Vol. 336(8723) : 1129

[32] BUCKLES D. Velvetbean : A « New » Plant with a History. Economic Botany. 1995 ; Vol. 49(1) : 13-25

[33] K. MUTHU K., KRISHNAMOORTHY P. Evaluation of androgenic activity of Mucuna pruriens in male rats. African Journal of Biotechnology. 2011 ; Vol. 10(66) : 15017-9

[34] <https://dopaminecerveaumusiqueson.wordpress.com/2016/01/07/ii-la-dopamine-2/>

[35] BEAR MF., CONNORS BW., PARADISO MA. Neurosciences à la découverte du cerveau, 4^{ème} édition. Editions Pradel. 2016

[36] VENET L. Prise en Charge de la maladie de Parkinson, Thèse d'exercice pour le diplôme de docteur en pharmacie sous la direction de Jean-Marc Chillon, Amiens, Université de Picardie Jules Verne, 2010

[37] DAUBNER SC., LE T., WANG S. Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. Archives of biochemistry and biophysics. 2011 ; 508(1) : 1-12

[38] <https://www.hindawi.com/journals/pd/2012/473769.fig.001.jpg>

[39] <http://tpe-rire-colbert.e-monsite.com/pages/a-trouver/2-les-cinq-molecules-impliquees.html>

[40] BORDET R. Les récepteurs dopaminergiques centraux : Aspects généraux (Partie I). Revue Neurologique. 2004 ; 160(8-9) : 862-70

[41] BUTINIA S., NIKOLICB K., KASSEL C S., BRUCKMANN H., FILIPICB S., AGBABAB D., GEMMA S., BROGIA S., BRINDISIA M., CAMPANIA G., STARK H. Polypharmacology of dopamine receptor ligands. Progress in Neurobiology. 2016 ; 142 : 68-103

[42] FRANCK N., THIBAUT F. Pharmacologie et mode d'action des neuroleptiques. EMC-Psychiatrie 2. 2005. p. 282-99

[43] LANG A., LOZANO A. Medical progress: Parkinson's disease (first of two parts). New England Journal of Medicine. 1998 ; 339 : 1044-53.

[44] La Maladie de Parkinson. Le Moniteur des pharmacies formation n°119. 2011. n°2874 – cahier 2

[45] <https://kin450-neurophysiology.wikispaces.com/Basal+Ganglia+II>

[46] http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2006.boulenger_v&part=108864

[47] ZAGNOLI F., ROUHART F. Maladie de Parkinson – 2ème édition, Collection Conduites. 2006

[48] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.2.2.html>

[49] FRAIX V. Dyskinésies liées à la lévodopa. Neurologies. 2016 ; 9(79) : 101-3

[50] MONACA CHARLEY C. Le syndrome des jambes sans repos : actualités. Pratique Neurologique. 2013 ; 4(2) : 115-8

[51] EARLEY CJ., CONNOR JR., BEARD JL., CLARDY SL., ALLEN RP. Ferritin Levels in the Cerebrospinal Fluid and Restless Legs Syndrome: Effects of Different Clinical Phenotypes. *Sleep*. 2005 ; 28(9) : 1069-75

[52] KRIEGER J. Le syndrome des jambes sans repos. Collection Pathologie-Science. 2006

[53] ARNULF I. Le syndrome des jambes sans repos, une cause fréquente d'insomnie. *Lettre du neurologue*. 2005 ; 9(1) : 12-6

[54] Quelle place pour les agonistes dopaminergiques dans le syndrome des jambes sans repos ? HAS. 2014

[55] La dépression chez l'adulte. *Le moniteur des pharmacies formation*. n°81. 2009. n°2807 – cahier 2

[56] CHATILLON O. La dépression, de la clinique au traitement. Editions MED'COM. 2010

[57] PERETTI CS. Comprendre et soigner la dépression. Elsevier Masson. 2013

[58] FELGER JC., LOTRICH FE. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Neurosciences*. 2013 ; 146 : 199-229

[59] Les antidépresseurs. *Le moniteur des pharmacies formation*. n°184. 2013. n°2984 – cahier 2

[60] An alternative medicine treatment for Parkinson's disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in Parkinson's Disease Study Group. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1995 ; 1(3) : 249-55

[61] MANYAM BV., MAHAJANI SS., DOSHI VJ., PARIKH KM. Bioavailability of L-DOPA from HP-200-a Formulation of Seed Powder of *Mucuna pruriens* (Bak): a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study. *Phytotherapy research*. 1996 ; 10(3) : 254-6

[62] KATZENSCHLAGER R., EVANS A., MANSON A., PATSALOS PN., RATNARAJ N., WATT H., TIMMERMANN L., VAN DER GIESSEN R., LEES AJ. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75 : 1672-7

[63] CILIA R., LAGUNA J., CASSANI E., CEREDA E., PEZZOLI G. Movement Disorders : *Mucuna pruriens* in parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Movement Disorders*. 2015 ; 357 Supp 1 : e262-3

[64] CONTIN M., LOPANE G., PASSINI A., POLI F., IANNELLO C., GUARINO M. *Mucuna pruriens* in Parkinson disease : a kinetic-dynamic comparison with levodopa standard formulations. *Clinical Neuropharmacology*. 2015 ; 38(5) : 201-3

[65] CASSANI E., CILIA R., LAGUNA J., BARICHELLA J., CONTIN M., CEREDA E., ISAIAS JU., SPARVOLI F., AKPALU A., BUDU KO., SCARPA MT., PEZZOLI G. *Mucuna pruriens* for Parkinson's disease: Low-cost preparation method, laboratory measures and pharmacokinetics profile. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016 ; 365 (2016) : 175–80

[66] MANYAM BV., DHANASEKARAN M., HARE TA. Neuroprotective Effects of the Antiparkinson Drug *Mucuna pruriens*. *Phytotherapy Research*. 2004 ; 18 : 706–12

[67] THARAKAN B., DHANASEKARAN M., MIZE-BERGE J., MANYAM BV. Anti-Parkinson Botanical *Mucuna pruriens* Prevents Levodopa Induced Plasmid and Genomic DNA Damage. *Phytotherapy Research*. 2007 ; 21 : 1124–6

[68] DHANASEKARAN M., THARAKAN B., MANYAM BV. Antiparkinson Drug – *Mucuna pruriens* shows Antioxidant and Metal Chelating Activity. *Phytotherapy Research*. 2008 ; 22 : 6-11

[69] LONGHI JG., PEREZ E., JOSE DE LIMA J., BILESKI CANDIDO LM. In vitro evaluation of *Mucuna pruriens* (L.) DC. antioxidant activity. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011 ; 47(3) : 535-44

[70] SPINDLER M., BEAL MF., HENCHCLIFFE C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009 ; 5 : 597-610

[71] STORCH A. Coenzyme Q10 in Parkinson's disease. Symptomatic or neuroprotective effects? *Nervenarzt*. 2007 ; 78(12) : 1378-82

[72] YORITAKA A., KAWAJIRI S., YAMAMOTO Y., NAKAHARA T., ANDO M., HASHIMOTO K., NAGASE M., SAITO Y., HATTORI N. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 ; 21(8) : 911-6

[73] REHMANI N., ZAFAR A., ARIF H., HADI SM., WANI AA. Copper-mediated DNA damage by the neurotransmitter dopamine and L-DOPA: A pro-oxidant mechanism. *Toxicol In Vitro*. 2017 ; 40 : 336-46

[74] LIEU CA, KUNSELMAN AR, MANYAM BV, VENKITESWARAN K, SUBRAMANIAN T. A Water Extract of *Mucuna pruriens* Provides Long-Term Amelioration of Parkinsonism with Reduced Risk for Dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 ; 16(7) : 458-65

[75] LIEU CA, VENKITESWARAN K, GILMOUR TP, RAO AN, PETTICOFFER AC, GILBERT EV, DEOGAONKAR M, MANYAM BV, SUBRAMANIAN T. The Antiparkinsonian and Antidyskinetic Mechanisms of *Mucuna pruriens* in the MPTP-Treated Nonhuman Primate. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012 ; Article ID 840247

[76] Dr LORRAIN E. 100 questions sur la phytothérapie. Editions La Boétie

[77] NAGASHIMA Y, KONDO T, SAKATA M, KOH J, ITO H. Effects of soybean ingestion on pharmacokinetics of levodopa and motor symptoms of Parkinson's disease — In relation to the effects of *Mucuna pruriens*. *J Neurol Sci.* 2016 ; 361 : 229-34

[78] FOURNIER JC., DERUBEIS RJ., HOLLON SD., DIMIDJIAN S., AMSTERDAM JD., SHELTON RC., FAWCETT J. Antidepressant Drug effects and Depression Severity: A Patient-Level Meta-Analysis. *The Journal of the American Medical Association.* 2010 ; 303(1) : 47-53

[79] STEWART JA., DELIYANNIDES DA., HELLERSTEIN DJ., MCGRATH PJ., STEWART JW. Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? *J Clin Psychiatry.* 2012 ; 73(4) : 518-25

[80] RANA DG, GALANI VJ. Dopamine mediated antidepressant effect of *Mucuna pruriens* seeds in various experimental models of depression. *Ayu.* 2014 ; 35(1) : 90-7

[81] SHUKLA KK, MAHDI AA, AHMAD MK, JAISWAR SP, SHANKWAR SN, TIWARI SC. *Mucuna pruriens* Reduces Stress and Improves the Quality of Semen in Infertile Men. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* 2010 ; 7(1) : 137-44.

[82] CHABRIER JY. Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse d'exercice de docteur en pharmacie sous la direction de Dominique Lorrain-Mattar, Nancy, Université Henri Poincaré, 2010

[83] http://www.phytoprevent.com/article/procede-d039extraction-brevete_4_21

[84] ESPITALIER X. Intérêt de *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens* et *Rhodiola rosea* dans le traitement de la dépression. Thèse d'exercice de docteur en pharmacie sous la direction de Dominique Lorrain-Mattar, Nancy, Université de Lorraine

[85] http://www.phytolis.ch/sites/default/files/styles/uc_product_full/public/04-154.jpg?itok=iZWHjviT

GACHET, Edouard

LE MUCUNA ET SES PROPRIETES DOPAMINERGIQUES

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
2017**

Résumé

Le Mucuna, plante indigène d'Inde, est utilisée depuis plusieurs siècles en Ayurvédas, notamment dans le traitement de certaines formes de tremblements. En 1937, des chercheurs isolent du Mucuna un acide aminé non protéique, la lévodopa, précurseur de la dopamine. De nos jours les principales actions de la dopamine sont claires, même si son implication dans diverses pathologies ne reste qu'hypothétique. L'administration de Mucuna lors de légers troubles hypo-dopaminergiques, comme la dépression ou le syndrome des jambes sans repos, semble une bonne alternative naturelle. Dans ce qui devrait être son indication première, la maladie de Parkinson, il a été montré que le Mucuna, en l'absence d'inhibiteur de la dopadécarboxylase et à doses élevées, permet une arrivée plus précoce ainsi qu'un allongement des périodes « on », tout en provoquant moins de dyskinésies. Des études supplémentaires devront venir appuyer ces résultats avant d'en recommander l'utilisation dans la maladie de Parkinson.

Mots Clés: mucuna, mucuna pruriens, lévodopa, L-Dopa, dopamine, parkinson, sjsr, dépression

Abstract

Mucuna, an indigenous plant from India, has been used for several centuries in Ayurveda, especially in the treatment of certain forms of tremors. In 1937, researchers isolated from Mucuna a non-protein amino acid, levodopa, a precursor of dopamine. Nowadays the main actions of dopamine are clear, although its involvement in various pathologies remains only hypothetical. The administration of Mucuna during mild hypo-dopaminergic disorders, such as depression or restless legs syndrome, seems a good natural alternative. In what should be its primary indication, Parkinson's disease, it has been shown that Mucuna, in the absence of dopadecarboxylase inhibitor, at high doses, allows earlier arrival and longer « on » periods, while causing fewer dyskinesias. Additional studies should support these findings before recommending it's use in Parkinson's disease.

Keywords: mucuna, mucuna pruriens, levodopa, L-Dopa, dopamine, parkinson's disease, restless legs syndrome, depression

Président : Mr CHILLON Jean-Marc

Membres : Mr GUILBAUT Henry

Mr RICHARD Vianney