

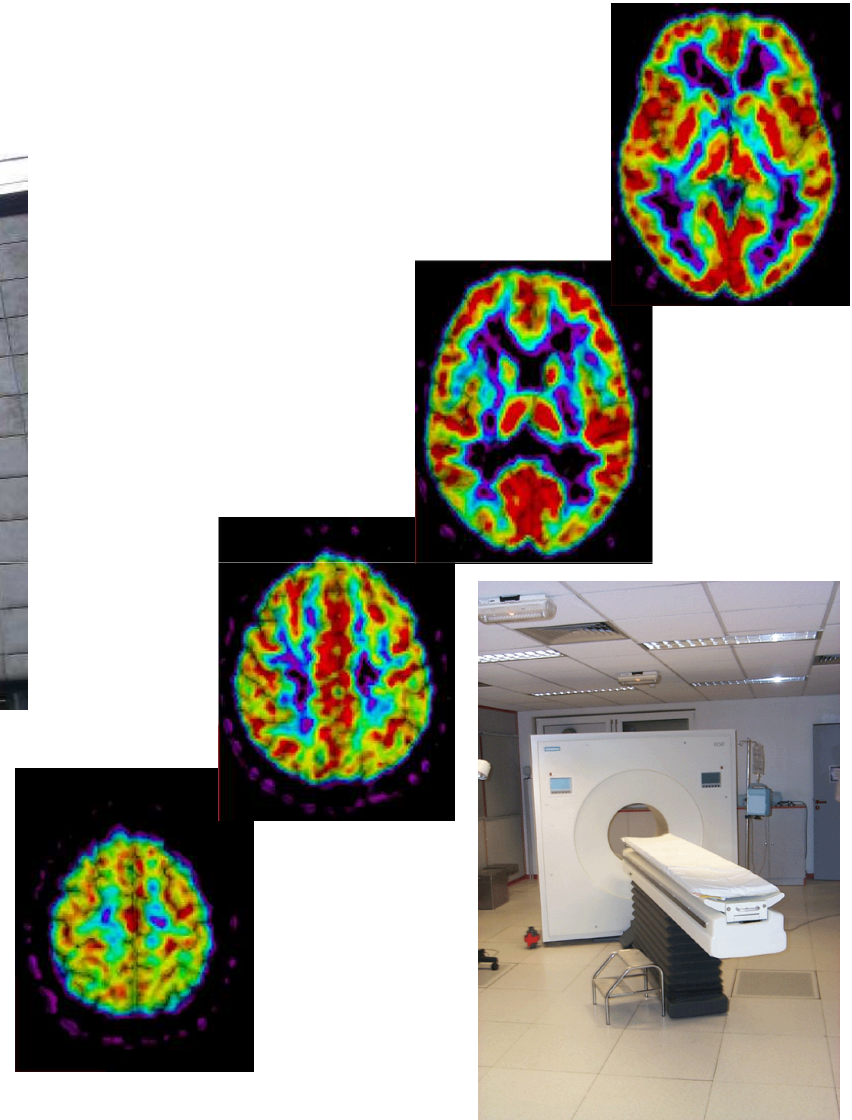
Monoamines Oxydases et Imagerie Cérébrale

cea



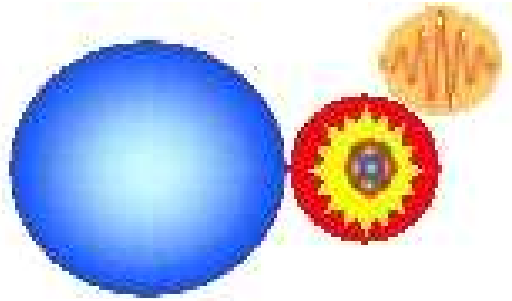
CEA

**Institut d'imagerie Biomédicale (I2BM)
Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ),
4 place du Général Leclerc,
91401 Orsay Cedex**



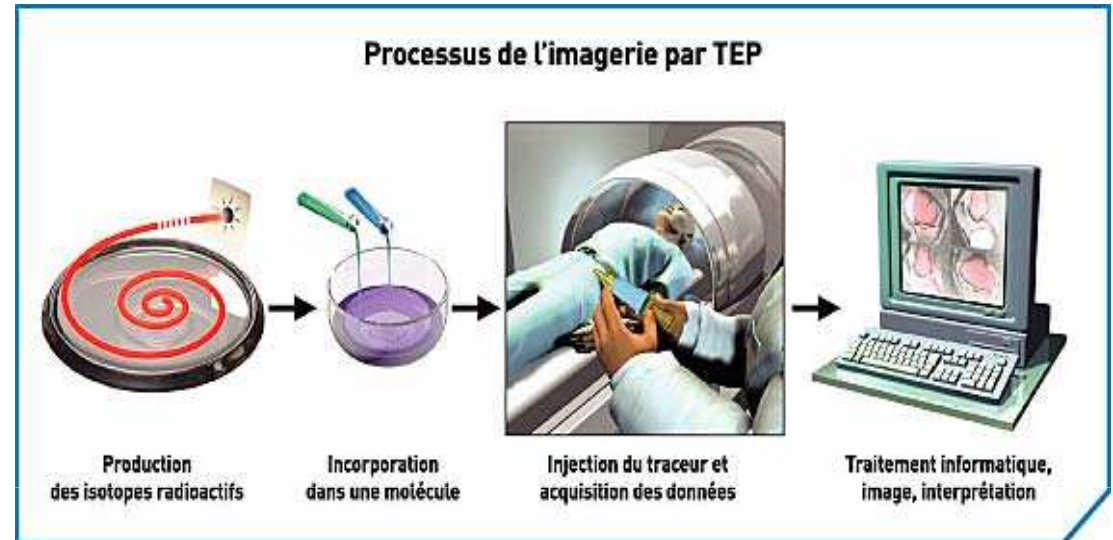
Tomographie à Emission de Positons

cea

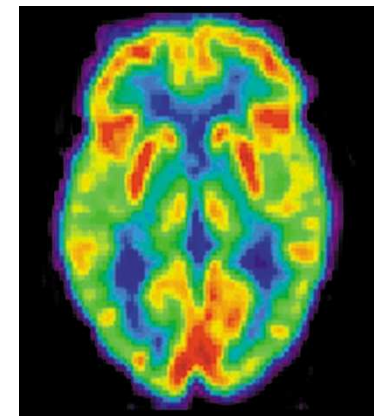
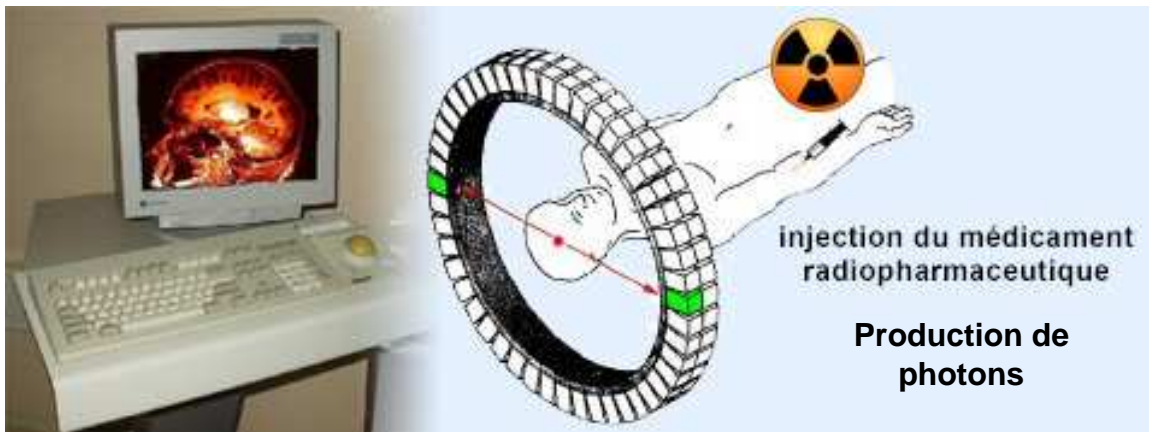


TRACEUR
Molécule marquée

**MARQUEUR
RADIOACTIF**
Radio-isotope



ACTIVITE CEREBRALE



Les Monoamines Oxydases : MAOs



► **Enzymes** de type flavoenzymes, responsables de la dégradation des catécholamines et des amines biogènes.

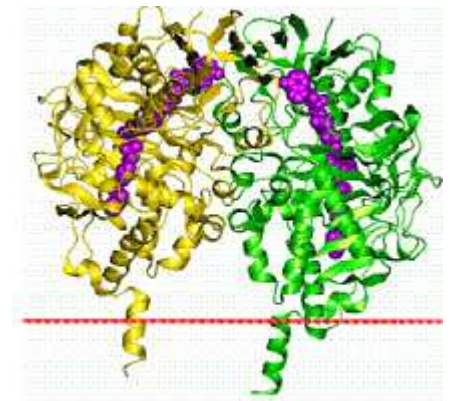
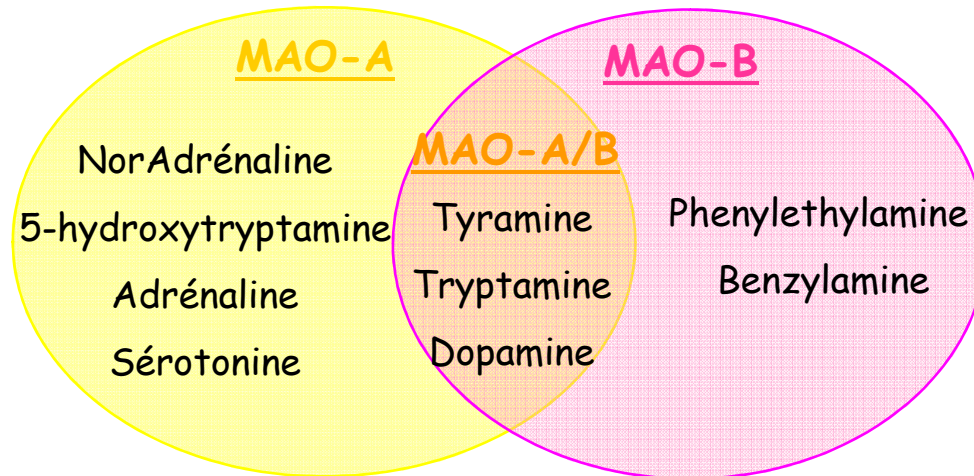
► Enzymes, contenues dans la membranes externes des mitochondries, présentes dans le **cerveau** (neurones et glie) et également au niveau **périphérique**

► Deux isotopes chez les mammifères : **MAO-A** et **MAO-B**

Isotopes différents d'un point de vu des propriétés biochimiques, de leur spécificité de substrat, et de leurs gènes.



MAO-A



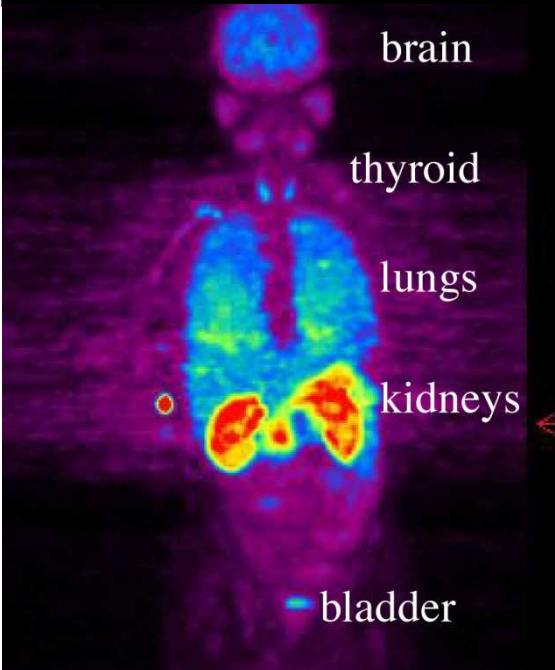
MAO-B

Expression des MAO-A et -B chez l'Homme dans différents tissus (d'après Billett 2004)



Image TEP : MAO-A

(¹¹C-Clorgyline)

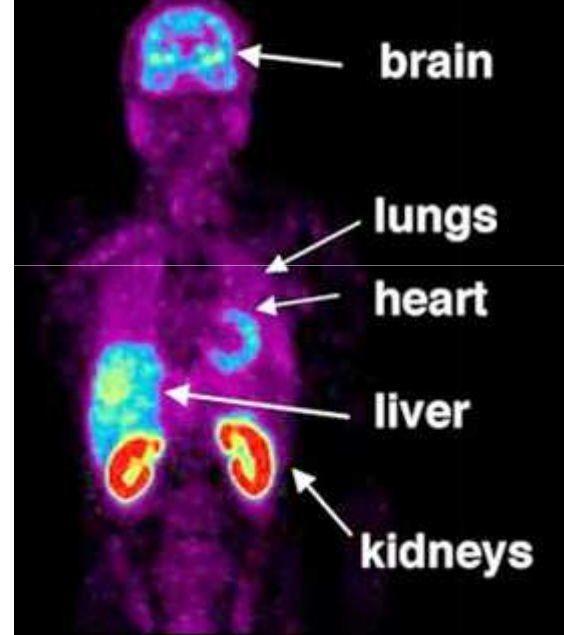


(Fowler et al., *Synapse* 2003; 49:178–187)

Tissu	MAO-A	MAO-B	référence
Cerveau	++	++	Saura <i>et al</i> , 1992 (j neurosci)
Tissu adipeux blanc	+++	+	Pizzinat <i>et al</i> , 1999
thyroïde :	++	+/-	Rodriguez <i>et al</i> , 2000 (j histochem cytochem)
rate : cellules musculaires lisses et cellules réticulaires	+	+	Saura <i>et al</i> , 1992 (j neurosci) Rodriguez <i>et al</i> , 2000 (neurobiol)
Foie :	+++	+++	Saura <i>et al</i> , 1992 (j neurosci) Rodriguez <i>et al</i> , 2001 (cell tiss res) Sivasubramaniam <i>et al</i> , 2003 Billet, 2004 (neurotoxicol)
Duodénum :	++	+	Saura <i>et al</i> , 1992 (j neurosci) Rodriguez <i>et al</i> , 2001 (cell tiss res) Billet, 2004 (neurotoxicol)
Pancréas exocrine :	++	+	Saura <i>et al</i> , 1992 (j neurosci)
Pancréas endocrine :	++	++	Rodriguez <i>et al</i> , 2000 (j histochem cytochem) Billet, 2004 (neurotoxicol)
Glande surrénale :	++	+	Rodriguez <i>et al</i> , 2000 (j histochem cytochem) Billet, 2004 (neurotoxicol)
Rein :	++	+	Pizzinat 1999 Fernandes, 1992 (acta physiol scari) Rodriguez <i>et al</i> , 2001 (cell tiss res) Billet, 2004 (neurotoxicol)
Poumon :	++	++	Rodriguez <i>et al</i> , 2000 (neurobiol) Billet, 2004 (neurotoxicol)
Coeur :	++	+/-	Saura <i>et al</i> , 1992 (j neurosci) Guimares 1998 Rodriguez <i>et al</i> , 2001 (cell tiss res) Billet, 2004 (neurotoxicol)
Vaisseaux sanguins :			Rodriguez <i>et al</i> , 2001 (cell tiss res) Billet, 2004 (neurotoxicol)
intima	+/-	+/-	
média	+	+	
fibroblaste	+	+	
adventice	+	+	
Vaisseaux lymphatiques :			
cellules endothéliales	-	+	
Cellules sanguines :			
lymphocytes périphériques	-	+	
plaquettes	-	+	
placenta :	+++	-	Church <i>et al</i> , 1994 (microsc soc) Billet, 2004 (neurotoxicol)
syncytiotrophoblaste			
trophoblaste intermédiaire			

Image TEP : MAO-B

(¹¹C-deprenyl)



(Fowler et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:11600-11605).

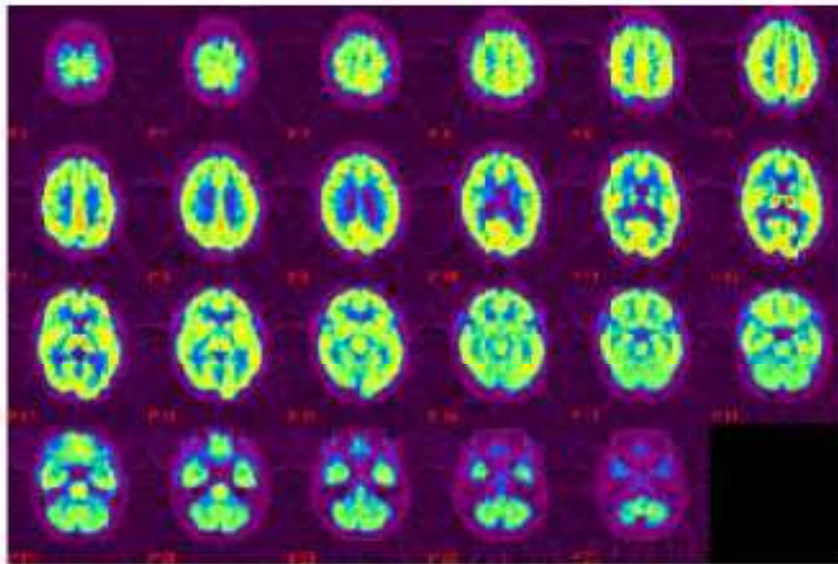
MAOs et Cerveau



Distribution des sites MAO-A et MAO-B dans le cerveau

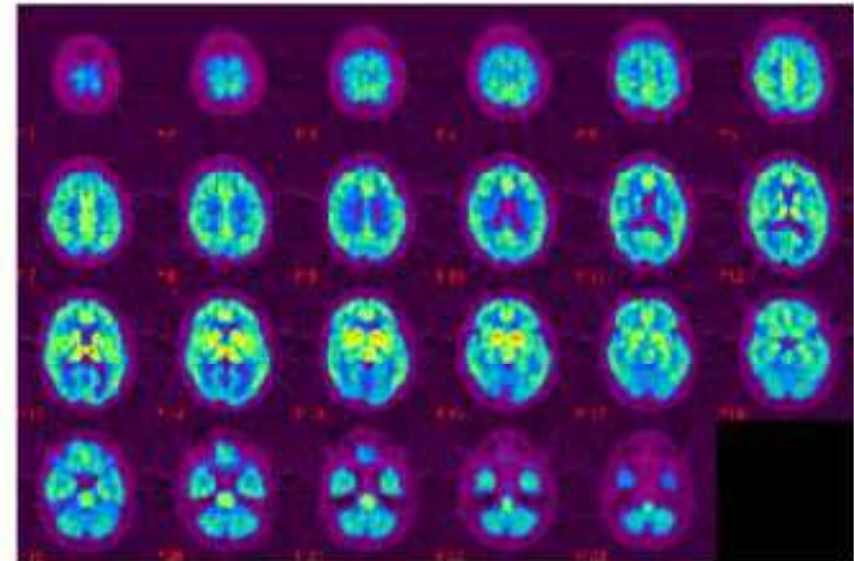
Images cérébrales obtenus en TEP 25 à 60 minutes après injection de ^{11}C -Clorgyline (MAO-A, à gauche) et ^{11}C -Deprenyl (MAO-B, à droite) chez un même sujet :

MAO-A



Cortex > mésencéphale > thalamus

MAO-B

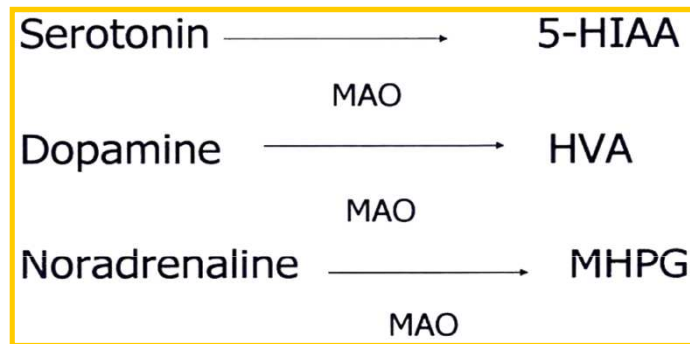


Noyaux gris centraux & thalamus > cortex

MAOs et Cerveau

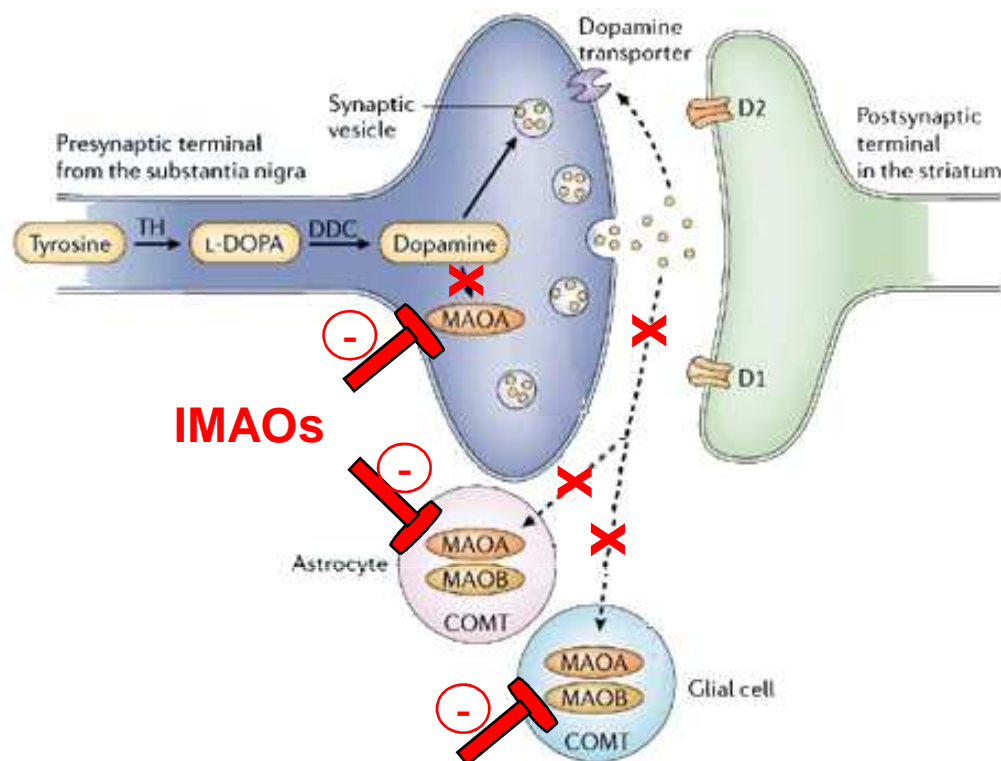


Inactivation métabolique des neurotransmetteurs monoaminergiques : **Rôle clé dans la régulation de la transmission sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique**



► Des dysfonctions des MAOs cérébrales ont été rapporté dans de nombreuses pathologies neurologiques et psychiatriques : **Parkinson, Alzheimer, Huntington, Dépression, Schizophrénie...**

Les Inhibiteurs des MAOs : IMAOs



L'inhibition des monoamines oxydases provoque une augmentation des niveaux synaptiques des catécholamines dont la dopamine en particulier.

Les IMAOs :

- antidépresseurs historiques
- sont utilisés dans le traitement de certaines maladies neurologiques (Parkinson ; Huntington ...)
- rôle dans le sevrage tabagique ?

IMAOs et Tabac

- Certains composés contenus dans la fumée de cigarette sont des inhibiteurs réversibles et irréversible des MAOs.

Compound	Inhibition	Reference
Farnesylacetone		Castagnoli et al. (2002)
2,3,6-Trimethyl-1,4-naphthoquinone	Inhibits MAO-A and MAO-B	Castagnoli et al. (2002)
TIQ adducts	Competitively inhibits MAO-A and MAO-B. Reversible inhibition	Mendez-Alvarez et al. (1997)
2-Naphthylamine	Potent inhibition of MAO-B	Hauptmann and Shih (2001)
Harman	Competitive inhibitor of MAO-A, $IC_{50} = 0.34 \mu M$	Herraiz and Chaparro (2005)
Norharman	Competitive inhibitor of MAO-A and MAO-B, MAO-A $IC_{50} = 6.5 \mu M$, MAO-B $IC_{50} = 4.7 \mu M$	Herraiz and Chaparro (2005)

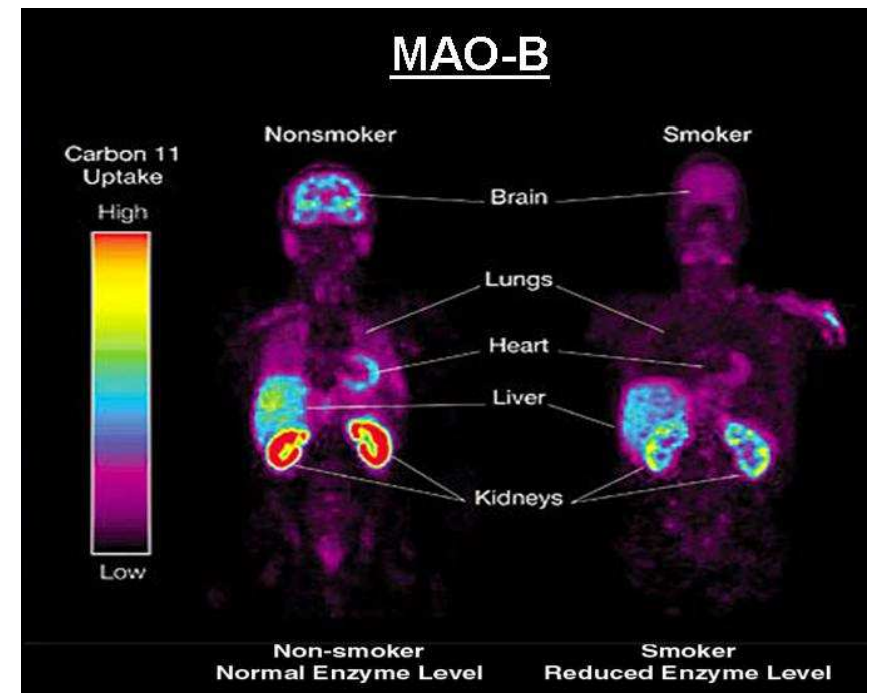
- Diminution des MAO-B chez les fumeurs (→) :
de l'ordre de 33 à 46 % :

- cœur
- poumons
- rate
- reins

Fowler J et al. PNAS 2003 ; 100:11600-11605

- Diminution des MAO-A chez les fumeurs :
De l'ordre de 50 % dans les poumons

Fowler J et al. J Nucl Med 2005 ; 46 :1414-1420



TEP Cérébrale dans le Tabagisme



Intérêts

- Limites des modèles animaux
- Homme in vivo (MAO-A+++)
- en situation réelle de consommation
- Effet global, intégrant l'effet des différents composants de la fumée du tabac

Limites

- Techniques,
 - Méthodologiques: limites des modélisations
 - Contraintes éthiques, tolérance: gamme de doses, temps..
 - Effet global
 - différents composants...
 - produit + terrain + addiction
 - interprétation des résultats ?
-

ETUDES en TEP

MAO-B



Fowler et al. (1996) Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 379:733-736

Fowler et al (1999) Smoking a single cigarette does not produce a measurable reduction in brain MAO B in non-smokers. *Nicotine Tob Res* 1:325-329

Fowler et al. (2000) Maintenance of brain monoamine oxidase B inhibition in smokers after overnight cigarette abstinence. *Am J Psychiatry* 157:1864-1866

MAO-A

Fowler et al. (1996) Brain MAO A inhibition in cigarette smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:14065-14069

Leroy et al. (2009) Cerebral Monoamine Oxidase A Inhibition in Tobacco Smokers Confirmed With PET and [11C]Befloxatone. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29: 86-88

MAO-B chez les Fumeurs (1)

des MAOs.



▶ Diminution

The degree of MAO B inhibition in smokers is highly variable between subjects, ranging between 17% and 67%, and was not accounted for by the smoking duration or frequency

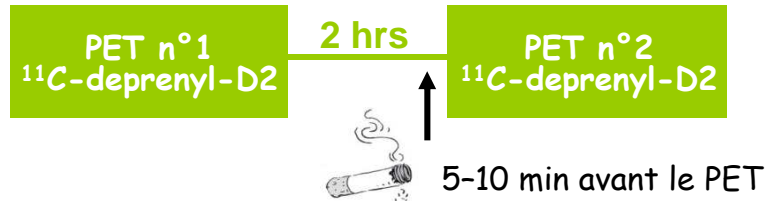
QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

▶ Diminution

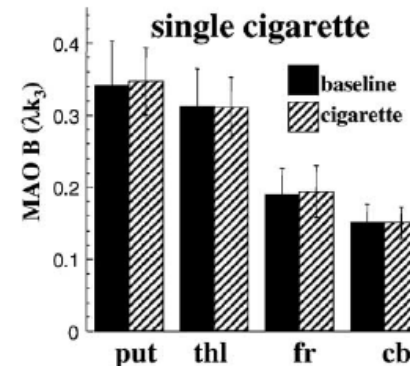
MAO-B chez les Fumeurs (2)



8 sujets non fumeurs



Fowler et al., Nicotine Tob Res 1999;1:325-9.

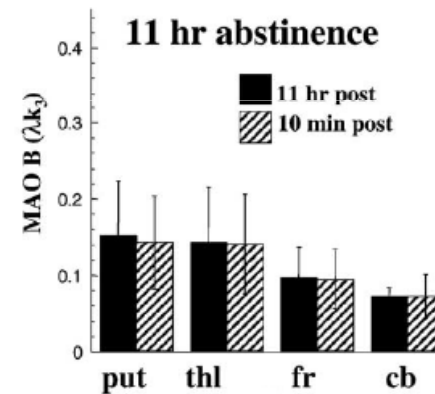


Pas de différence avant et après une seule cigarette

6 sujets fumeurs



Fowler et al., Am J Psychiatry 2000;157:1864-6.

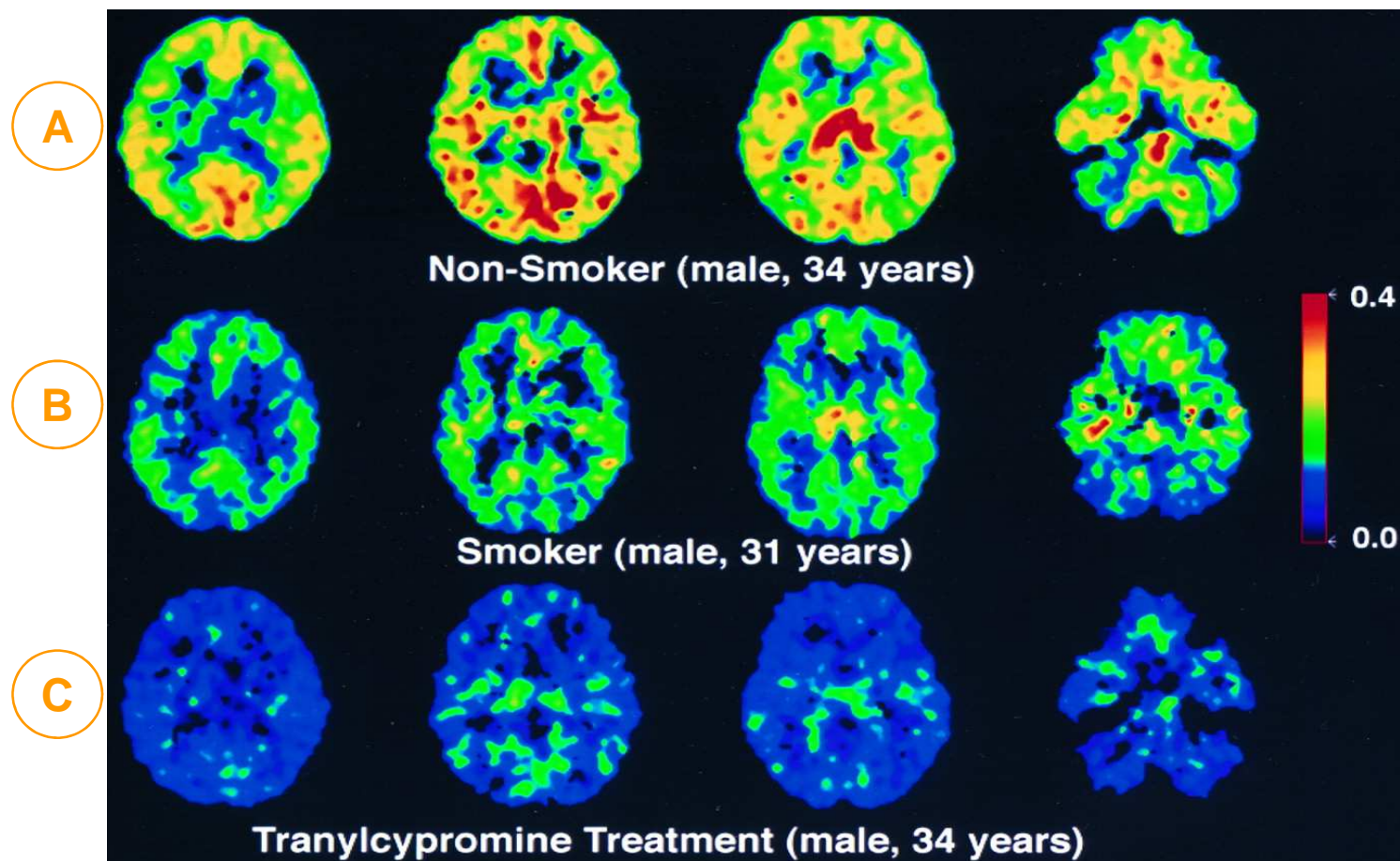


Pas de différence 10 min ou 11 hrs après la dernière cigarette

1. La diminution de l'activité des MAO-B par le tabac est liée à une exposition chronique
2. Cette diminution n'est pas réversible rapidement
3. Les mesures d'activité des MAO-B en TEP sont stable chez un même individu.

MAO-A chez les Fumeurs (1)

Fixation aux MAO-A chez un non fumeur (A), chez un fumeur (B) et chez un non fumeur après traitement à la tranylcypromine (C).



MAO-A chez les Fumeurs (2)



cea

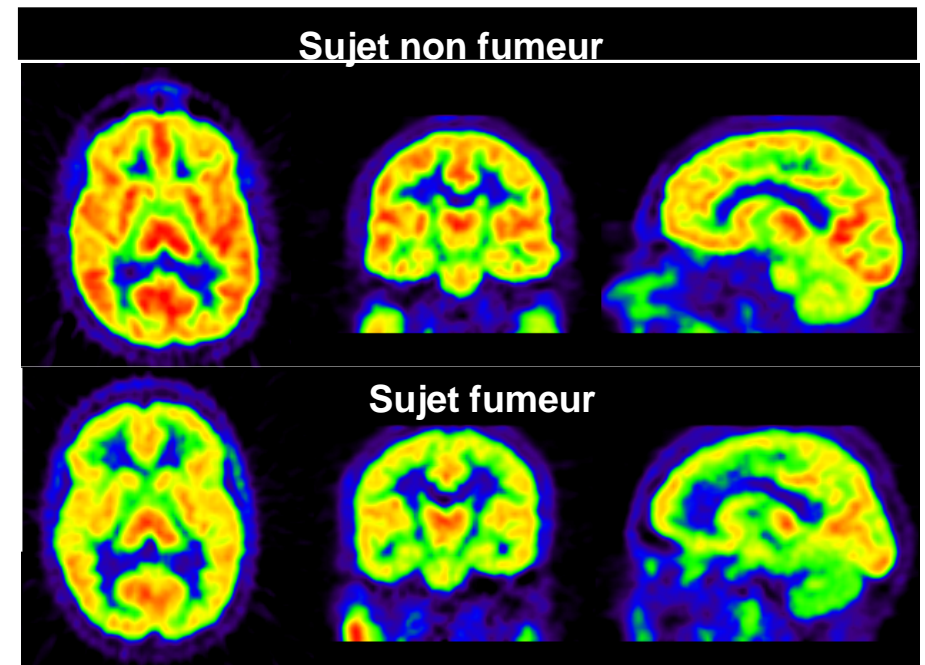
QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

MAO-A chez les Fumeurs (3)

**^{11}C -Befloxadone : inhibiteur réversible des sites des MAO-A
6 sujets non fumeurs vs 7 sujets fumeurs (non abstinents)**



QuickTime™ et un décompresseur sont requis pour visionner cette image.

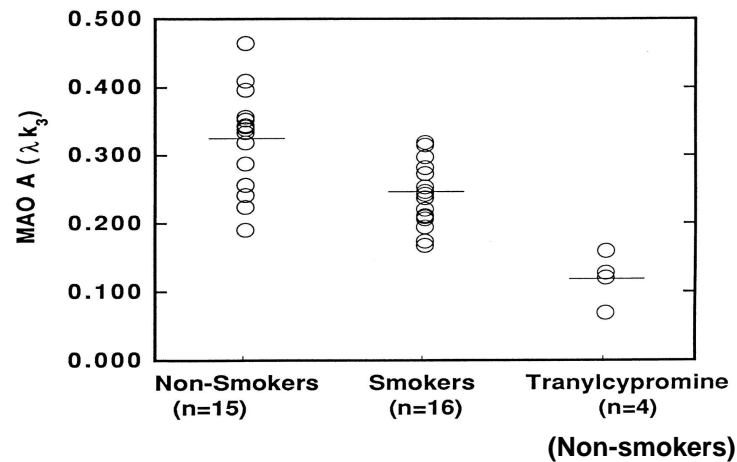


Cette étude confirme les résultats obtenus par Fowler en 1996

Tabac, MAO-A et Dépression (1)



- Les IMAO-A ont des propriétés antidépressives.
- Mais quel niveau d'inhibition des MAO-A faut-il obtenir pour avoir un effet antidépresseur ?

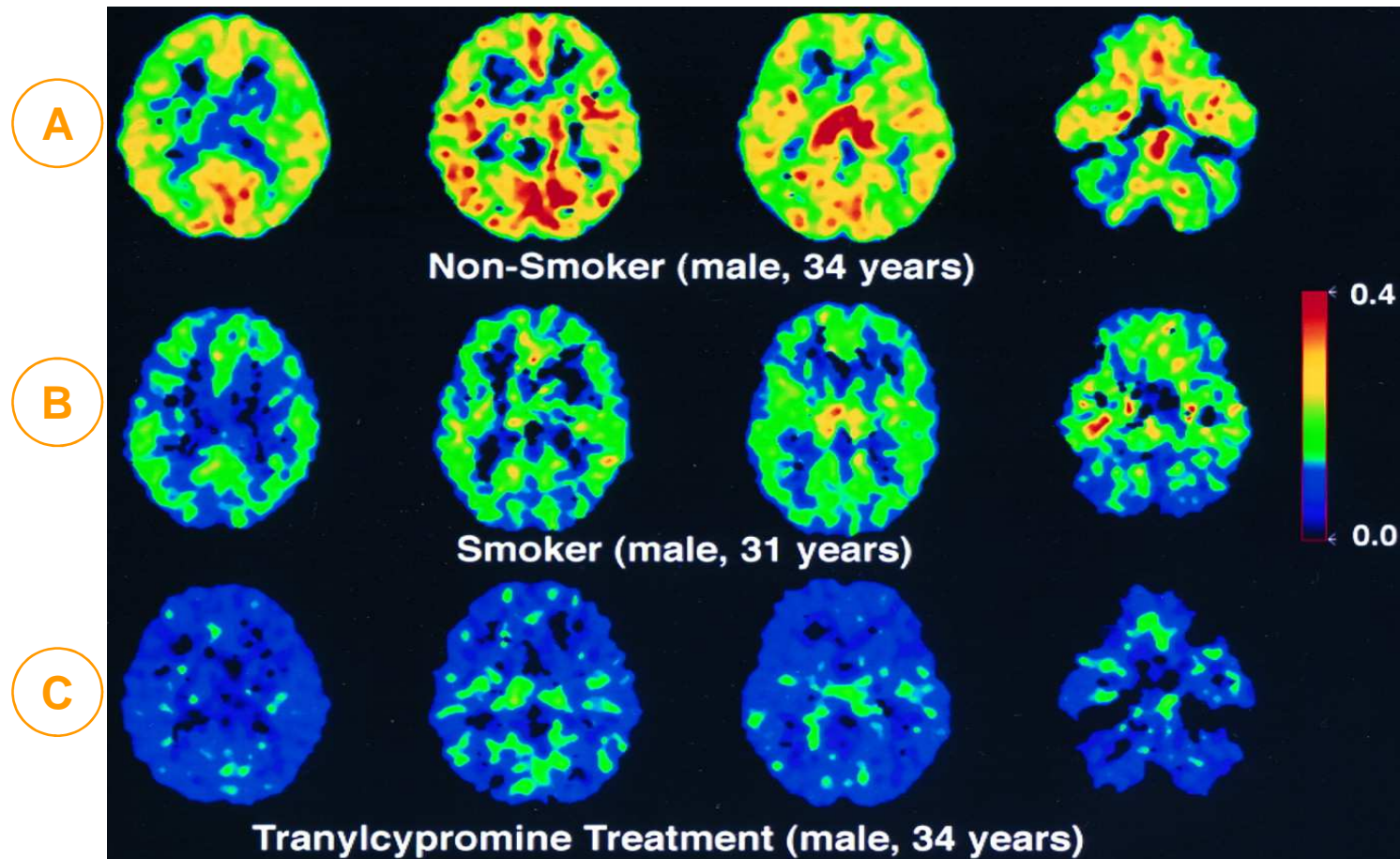


Un traitement par des doses faibles (3 mg/j) pendant 3 jours d'un IMAO-A (tranlycypromine) produit une réduction de 58% des MAO A

Fowler et al, 1996

Tabac, MAO-A et Dépression (2)

Fixation aux MAO-A chez un non fumeur (A), chez un fumeur (B) et chez un non fumeur après traitement à la tranylcypromine (C).



Tabac, MAO-A et Dépression (3)

MOCLOBEMIDE



IMAO-A sélectif, réversible, commercialisé comme antidépresseur
TEP, [11C]-harmine, volontaires sains

- Bergström et al (1997)
4 VS, 300 mg * 2 /j pendant 7 jours
80% d'inhibition des MAO-A
- Ginovard et al (2006)
5 VS, non fumeurs, 300 mg*2/j pendant 10 j
64 à 79 % inhibition des MAO-A



Niveau d'inhibition des MAO-A chez les fumeurs en dessous des effets probables des IMAO-A utilisés comme antidépresseurs?

Tabac, MAO-A et Dépression (4)



MAO-A dans la dépression

- Meyer et al (2006)

17 VS non fumeurs et 17 déprimés majeurs non fumeurs, non traités
TEP, [11C]harmine

Résultats: **augmentation** de 34 % des MAO-A

-Meyer et al.(2009)
