# Mode d'action des patchs mixtes dans les affections neurologiques dues à une sécrétion insuffisante de la Valentonine et du 6-Méthoxy-harmalan

## Application au traitement de la maladie de Parkinson

Pr Jean-Bernard Fourtillan

(Poitiers le 26 octobre 2019)

### *Résumé*

***Le système Veille-Sommeil**, que nous venons de découvrir, est constitué de **3 hormones, sécrétées simultanément par la glande pinéale**, pendant la période de repos nocturne (voir figure 1) : **la Mélatonine (MLT), l'hormone neuro-protectrice, le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH), l'hormone de la veille et du jour, et la Valentonine (VLT), l'hormone du sommeil et de la nuit.***
*Il s'agit d'une avancée scientifique considérable dans l'histoire de la Médecine. En effet, **jusqu'à cette découverte, on ignorait complètement comment fonctionne notre organisme (voir Annexe I), pendant les 24 heures d'un cycle Veille-Sommeil (rythme circadien)**.*

***La VLT et le 6-MH contrôlent totalement le fonctionnement de l'organisme en modifiant** :*
***- les réponses de 3 récepteurs spécifiques des neurotransmetteurs** (les récepteurs $\alpha_2$ noradrénergiques, $D_1$ dopaminergiques, et 5-$HT_{2C}$ sérotoninergiques) au niveau du SNC.*
*- **les sécrétions des 7 glandes endocrines** : hypophyse, thyroïde, thymus, pancréas, glandes surrénales, ovaires et testicules.*

*Parmi les maladies neurologiques, dues à un déficit de la sécrétion des 3 hormones pinéales, figurent : **les troubles du sommeil, les dépressions nerveuses, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, et la maladie d'Alzheimer**. Le traitement de celles-ci consiste à compenser ces déficits. Il s'agit donc d'un **traitement substitutif, par des hormones physiologiques, totalement dépourvues d'effets indésirables.***

***Le patch transdermique**, que nous avons mis au point, **délivre à l'organisme des quantités de VLT et de 6-MH, analogues à la sécrétion pinéale**, selon des courbes d'évolutions des concentrations plasmatiques de VLT et de 6-MH superposables. De telle sorte que l'organisme ne puisse faire la différence entre les hormones sécrétées par la glande pinéale et celles délivrées par le patch. Le traitement comporte**, le soir au coucher** :*
*- **l'administration orale d'une capsule dosée à 3 mg de Mélatonine**. La MLT, grâce ses propriétés réductrices, protège les neurones de leur destruction par les radicaux libres oxygénés ;*
*- et **l'application d'un patch transdermique mixte**, délivrant, pendant une période d'application de 8 heures, des quantités identiques de VLT et de 6-MH, comprises, selon l'affection neurologique à traiter et le poids corporel du malade, entre 5 microgrammes et 40 microgrammes (1 microgramme, µg, correspond à 1/1000$^{ème}$ de milligramme ). **Le patch devra être enlevé au réveil, après 8 heures d'application, au moins**.*

***Dans la maladie de Parkinson**, les troubles (tremblements, akinésie, rigidité), sont associés à une destruction partielle, et importante, des neurones dopaminergiques, qui peut être mise en évidence par imagerie cérébrale (Dat-scan). La dopamine est le neurotransmetteur qui permet la transmission de l'influx nerveux dans les neurones dopaminergiques. Mais, contrairement à ce que l'on pense couramment, **les symptômes cliniques de la maladie de Parkinson ne sont pas dus à un manque de dopamine dans les neurones dopaminergiques, mais à un manque de neurones dopaminergiques**. Les neurones survivants sont parfaitement opérationnels, avec une libération normale de la dopamine dans la fente synaptique, au niveau des récepteurs dopaminergiques $D_1$ ; mais, s'ils ne sont pas suffisamment modulés par la VLT et le 6-MH, ils ne suffisent pas, à eux seuls, à compenser l'incapacité des neurones détruits, avec pour conséquence l'apparition des troubles parkinsoniens : tremblements, akinésie, rigidité.*

***Le traitement actuel de la maladie de Parkinson par administration de L-dopa, associée à des inhibiteurs de la Dopa décarboxylase, et/ou de divers agonistes dopaminergiques, est délétère et totalement irrationnel**. Il a été conçu en méconnaissance totale du système Veille-Sommeil.*
***Parmi les inconvénients majeurs, et rédhibitoires, de ce traitement**, il faut signaler :*

*- **l'inutilité de la dopa-décarboxylase**, qui ne sert strictement à rien, si ce n'est au dépôt d'un brevet de protection intellectuelle pour chaque inhibiteur de la dopa-décarboxylase ;*

*- **la L-dopa,** qui est à la fois le précurseur de la dopamine dans les neurones dopaminergiques, et de la noradrénaline dans les neurones noradrénergiques, **va libérer autant de noradrénaline dans les fentes synaptiques des neurones noradrénergiques que de dopamine dans celles des neurones dopaminergiques.***

*- et enfin, **le fait d'administrer la L-dopa et les agonistes dopaminergiques,** pendant les 24 heures du cycle biologique, **conduit à une activation continue des récepteurs dopaminergiques des noyaux gris striés et de la substance noire, avec un relâchement musculaire permanent**. Ce schéma posologique va à contre sens du véritable objectif thérapeutique, qui consiste à provoquer le relâchement musculaire lorsque l'organisme est en mode sommeil, et, à l'inverse, la contraction musculaire lorsqu'il est en mode veille.*

*Avec les patchs transdermiques mixtes, l'administration concomitante de VLT et de 6-MH vient s'ajouter à la sécrétion endogène de la VLT et du 6-MH, ce qui permet d'accroitre le fonctionnement des neurones survivants, et de compenser la perte de neurones dopaminergiques $D_1$.*

***Désormais, la maladie de Parkinson sera traitée par application d'un patch mixte (VLT + 6-MH),** qui permettra de délivrer à l'organisme, pendant la période d'application, des doses identiques de VLT et de 6-MH, comprises entre 20 et 160 microgrammes. Les doses administrées devant être suffisantes pour permettre aux neurones survivants de compenser l'incapacité des neurones détruits. **Mais ce traitement ne pourra trouver son efficacité totale qu'après un sevrage complet de la L-dopa et autres agonistes dopaminergiques** qui s'opposent à l'action thérapeutique de la VLT et du 6-MH.*

# I - Introduction : Le système Veille-Sommeil dans la Création

Le système Veille-Sommeil est constitué de 3 hormones, sécrétées simultanément par la glande pinéale, pendant la période de repos nocturne (voir figure 1) :

- **la Mélatonine (MLT)**, **l'hormone neuro-protectrice**, découverte par A.B. Lerner, en 1958 ;

- **le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH), l'hormone de la veille et du jour**, découverte par W.M.Mc Isaac, en 1961 ;

- **la Valentonine (VLT), l'hormone du sommeil et de la nuit**, découverte par J-B. Fourtillan en 1994.

**La découverte du système Veille-Sommeil, constitue la plus grande avancée scientifique de l'histoire de la médecine** :

- **tout d'abord parce qu'elle nous révèle la régulation totale du fonctionnement de notre organisme**, qui, comme chez la plupart des mammifères et des vertébrés supérieurs, évolue selon un rythme circadien, de 24 heures. Cette régulation est totalement assurée grâce à, seulement, deux hormones sécrétées par notre glande pinéale : la Valentonine (VLT), et le 6-Méthoxy-harmalan (6-MH). **Le mécanisme de cette régulation de l'organisme était totalement inconnu auparavant.** On ne savait pas pourquoi, ni comment, pendant 8 heures, la nuit, notre organisme est en mode sommeil, ni pourquoi, et comment, pendant 16 heures, après le réveil matinal, il passe rapidement en mode veille (voir Annexe I). Lorsque nous passons d'un mode à l'autre, au coucher ou au réveil, on observe des variations de sens inverse de nos grandes fonctions vitales, telles que la pression artérielle et la fréquence cardiaque, l'état de vigilance, et l'état de contraction des fibres musculaires ; ainsi que le déclenchement des sécrétions des 7 glandes endocrines qui se produit soit quand notre organisme est en mode sommeil, soit quand il est en mode veille.

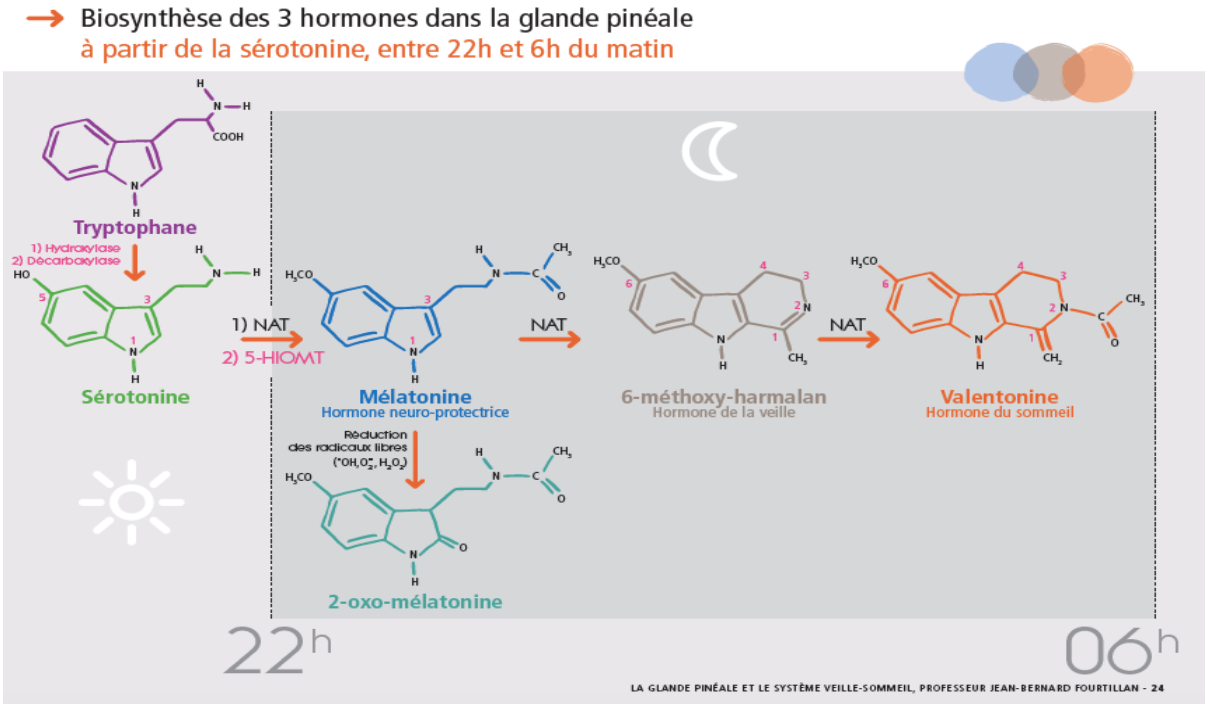
- **parce qu'elle nous fait connaître les causes de nombreuses maladies dues à son dérèglement** ;

- **et en raison des innombrables applications thérapeutiques auxquelles elle va donner lieu**.

En effet, **deux hormones**, **seulement**, **la Valentonine** (**VLT**), l'hormone du sommeil et de la nuit, et **le 6-Méthoxy-Harmalan** (**6-MH**), l'hormone du jour, sécrétées par la glande pinéale pendant 8 heures, durant la période de repos (entre 22h et 06h, pour une personne qui se couche habituellement à 22 h), **suffisent à assurer la régulation complète des vies psychique et végétative de l'organisme pendant les 24 heures du nycthémère.** Elles sont biosynthétisées et sécrétées en même temps que la **Mélatonine** (**MLT**, voir figure 1, ci-après).

Figure 1

**Les biosynthèses simultanées des 3 hormones du système Veille-Sommeil s'effectuent en 3 étapes successives d'acétylation, à partir de la sérotonine, sous l'action de l'enzyme N-Acétyl-Transférase (NAT)**

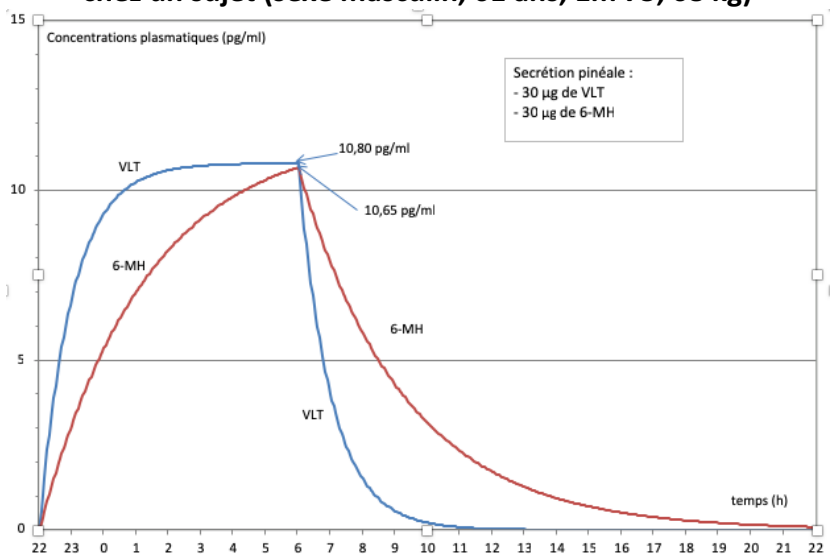


## II - Cinétiques des sécrétions pinéales (figure 2)

Nous avons pu mesurer les concentrations plasmatiques de VLT et de 6-MH, chez un sujet en bonne santé (sexe masculin, 61 ans, 1m 75, 68 kg), pour lequel les sécrétions des hormones pinéales sont suffisamment élevées, pour être mesurées avec précision et justesse par méthode de couplage de la chromatographie liquide avec la spectrométrie de masse (LC-SM/SM). À partir des valeurs observées entre 5h et 6h du matin, juste avant l'arrêt de leurs sécrétions par la glande pinéale, nous avons pu calculer les quantités de VLT et de 6-MH sécrétées entre 22h et 6h du matin, soient 30 µg de VLT et 30 µg de 6-MH, chez ce sujet.
Ces résultats montrent que **les quantités de VLT et de 6-MH sécrétées par la glande pinéale, pendant 8 heures, au cours de la phase de repos nocturne, sont identiques.** Simultanément, les concentrations de VLT dans le plasma, ainsi que dans ses lieux d'action (au niveau des récepteurs), sont supérieures à celles du 6-MH. Cette prévalence suffit à maintenir notre **organisme en mode sommeil**.
**À la fin des sécrétions pinéales**, à 6h du matin, comme on peut le voir dans notre exemple, sur la figure 2, **les concentrations des 2 hormones sont identiques** (10,80 pg/ml pour la VLT et 10,65 pg/ml pour le 6-MH). **Ce qui coïncide avec le passage de l'organisme du mode sommeil au mode veille.**
Puis, en quelques minutes, **après l'arrêt de la sécrétion des hormones pinéales**, l'élimination de la VLT étant rapide (demi-vie d'élimination égale à 0,70 h), les concentrations de 6-MH, dont l'élimination est beaucoup plus lente (demi-vie d'élimination égale à 2,27 h), **deviennent prévalentes**, de telle sorte que **notre organisme passe rapidement en mode veille.**

Figure 2

**Évolutions des concentrations plasmatiques de VLT et de 6-MH, chez un sujet (sexe masculin, 61 ans, 1m 75, 68 kg)**




**Remarque :** Nous avons mesuré les concentrations de 6-MH et de VLT chez plus de 300 sujets, d'âge compris entre 38 et 93 ans, qui souffraient d'une des 4 pathologies dues à un déficit de la sécrétion des hormones pinéales (troubles du sommeil, dépressions nerveuses, maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy, et maladie d'Alzheimer), et chez des sujets en bonne santé. **Les résultats montrent, qu'à l'exception d'un sujet en bonne santé (exemple de la figure 2) qui sécrète 30 µg de VLT et 30 µg de 6-MH, tous les autres ont des sécrétions pinéales inférieures à 5 µg de VLT et 5 µg de 6-MH.**

## III - Modes d'action de la VLT et du 6-MH

**Référence** : voir, sur le site du Fonds-Josefa.org, la vidéo suivante : en cliquant sur le lien suivant : « ***Le système Veille-Sommeil dans la Création*** » et ***« La preuve en 3D »***

Selon que notre organisme est en mode sommeil, pendant 8 heures, ou en mode veille, pendant 16 heures, la VLT et le 6-MH contrôlent totalement le fonctionnement de l'organisme en modifiant (voir figure 3, ci-après) :

**1- Les réponses de 3 récepteurs spécifiques des neurotransmetteurs, au niveau du SNC**, qui régulent les grandes fonctions vitales :

- **Les récepteurs $\alpha_2$ noradrénergiques**, qui régulent le système cardio-vasculaire (PA et FC) ;

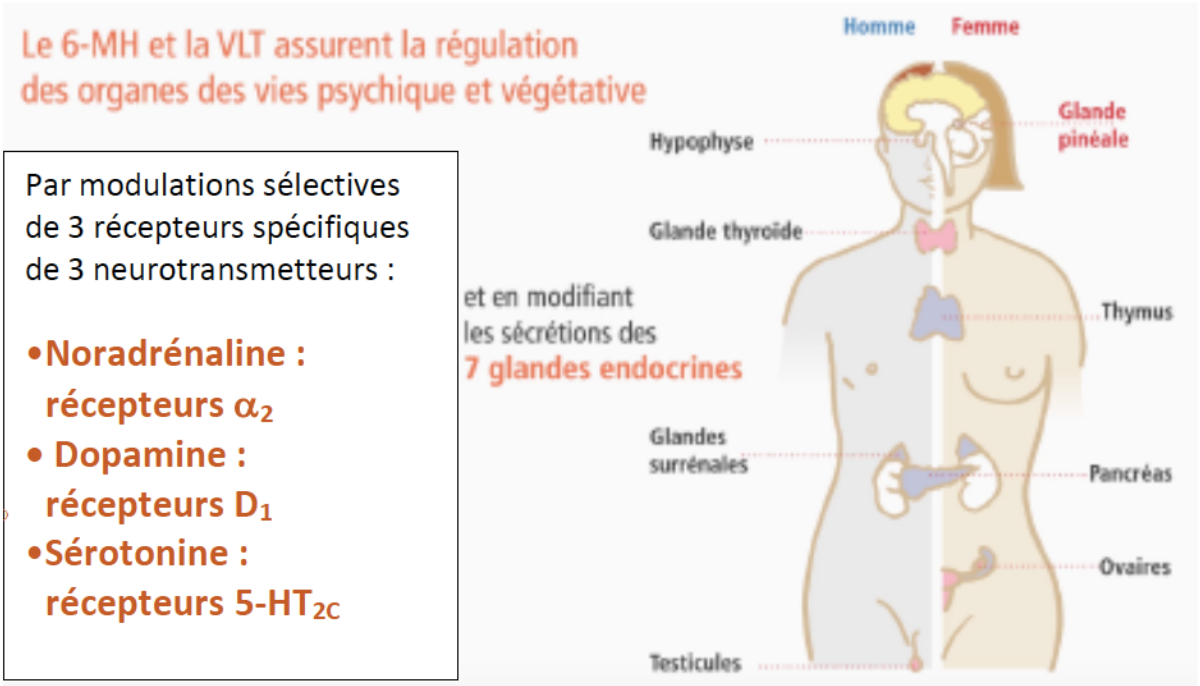
- **Les récepteurs dopaminergiques $D_1$**, qui régulent l'état de contraction des muscles squelettiques ;

- **Les récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2C}$**, qui régulent l'état de vigilance.

**2- Les sécrétions des glandes endocrines,** telles que les sécrétions des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, du cortisol par les glandes surrénales, des hormones œstrogènes (œstradiol, œstrone) par les ovaires, des hormones androgènes (testostérone) par les testicules, et la production des lymphocytes par le thymus, etc.

Figure 3

**La Valentonine et le 6-Méthoxy-harmalan assurent la régulation totale du fonctionnement de l'organisme pendant les 24 heures du nycthémère**



**La VLT et le 6-MH ne se fixent pas directement aux sites protéiques de reconnaissance des récepteurs des neurotransmetteurs ou des libérines** (voir figures 5 et 6, ci-après), **mais modulent leurs réponses à ces activateurs** (agonistes à action directe), en les amplifiant, dans le cas de la VLT, ou en les réduisant (antagonistes), dans le cas du 6-MH, partout dans l'organisme.

**Cette régulation centrale des vies psychique et végétative, contrôlée par la VLT et le 6-MH**, s'effectue de deux façons :

## 1- Par modulation des réponses des récepteurs neuronaux des neurotransmetteurs

Trois récepteurs spécifiques sont concernés. Ils sont situés sur des neurones inhibiteurs, dont les neurotransmetteurs sont :

- la **sérotonine**, neurotransmetteur de la **vigilance** au niveau des **neurones sérotoninergiques 5-$HT_{2C}$** : **la VLT** maintient le **sommeil** pendant la nuit, tandis que le **6-MH augmente la vigilance** pendant la journée ;

- la **dopamine**, neurotransmetteur de la **contraction musculaire,** et du contrôle des mouvements, au niveau **des neurones dopaminergiques $D_1$** : **la VLT** provoque un **relâchement musculaire** pendant la période de repos nocturne, tandis que **le 6-MH** permet la **contraction musculaire** pendant la période d'activité ;

- et la **noradrénaline**, neurotransmetteur du système cardio-vasculaire qui régule la **Pression Artérielle,** et la **Fréquence Cardiaque,** au niveau des **neurones noradrénergiques $\alpha_2$ : la VLT réduit la PA et la FC** pendant la nuit, tandis que le **6-MH augmente la PA et la FC** pendant la journée.

Comme on peut le constater sur la figure 4, et les figures 5-1, 5-2, et 5-3 (exemple de l'analogie de configuration stéréochimique de la dopamine, neurotransmetteur des neurones dopaminergiques, et du 6-Méthoxy-Harmalan), les configurations stéréochimiques de la VLT, du 6-MH, et des 3 neurotransmetteurs sont identiques, en particulier pour ce qui concerne leurs dimensions moléculaires (voir vidéo ***:*** ***Analogie des configurations stéréochimiques de la VLT et du 6-MH et des 3 neurotransmetteurs***). Elles correspondent aux configurations stériques des sites protéiques de reconnaissance des 3 récepteurs, ce qui leur permet de se placer au voisinage immédiat de ceux-ci, et de moduler leurs réponses aux neurotransmetteurs, en les augmentant ou en les diminuant.

Figure 4

**Analogies des configurations stéréochimiques et des dimensions moléculaires des 3 neurotransmetteurs, de la Valentonine et du 6-Méthoxy-harmalan**

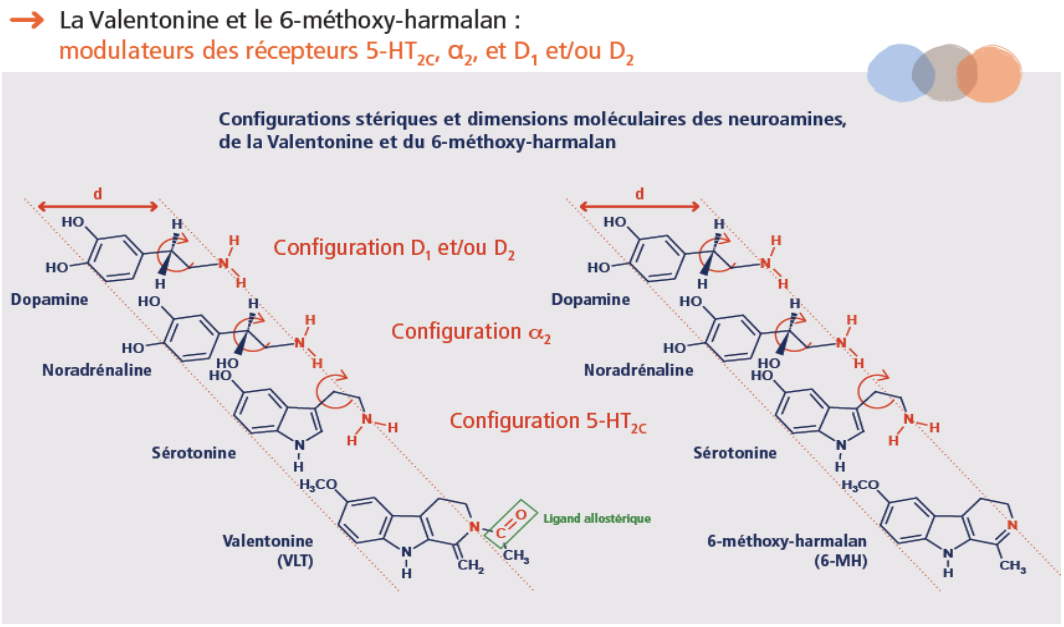



Figure 5-1

**Analogies des configurations stéréochimiques de la dopamine et du 6-Méthoxy-harmalan**

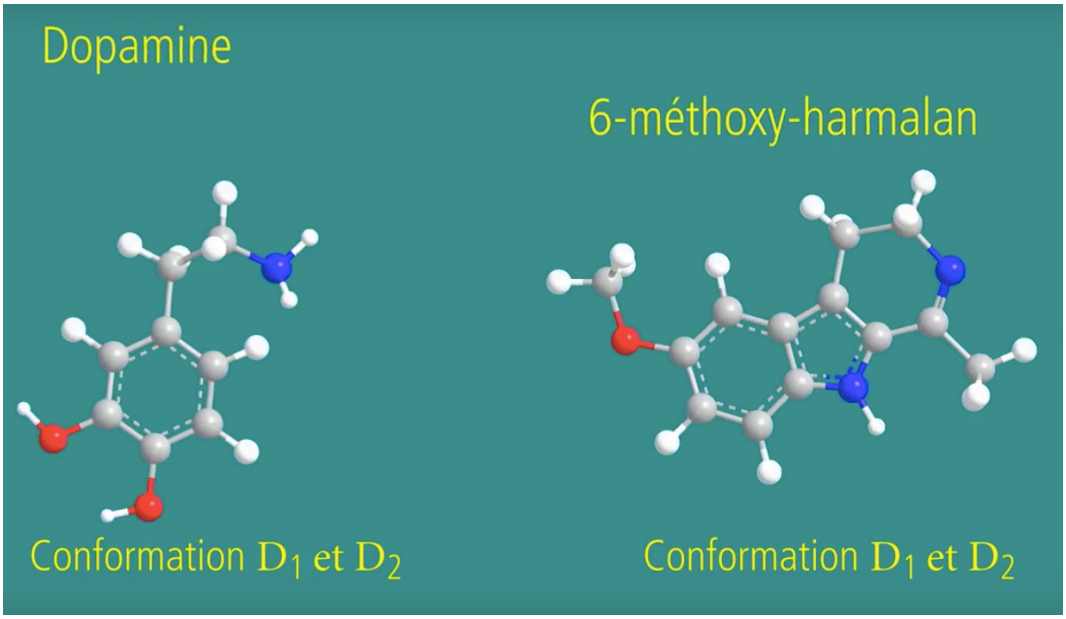


Figure 5-2

**Superpositions parfaites des 2 squelettes et des pôles azotés (N)**
**de la dopamine et du 6-Méthoxy-harmalan**

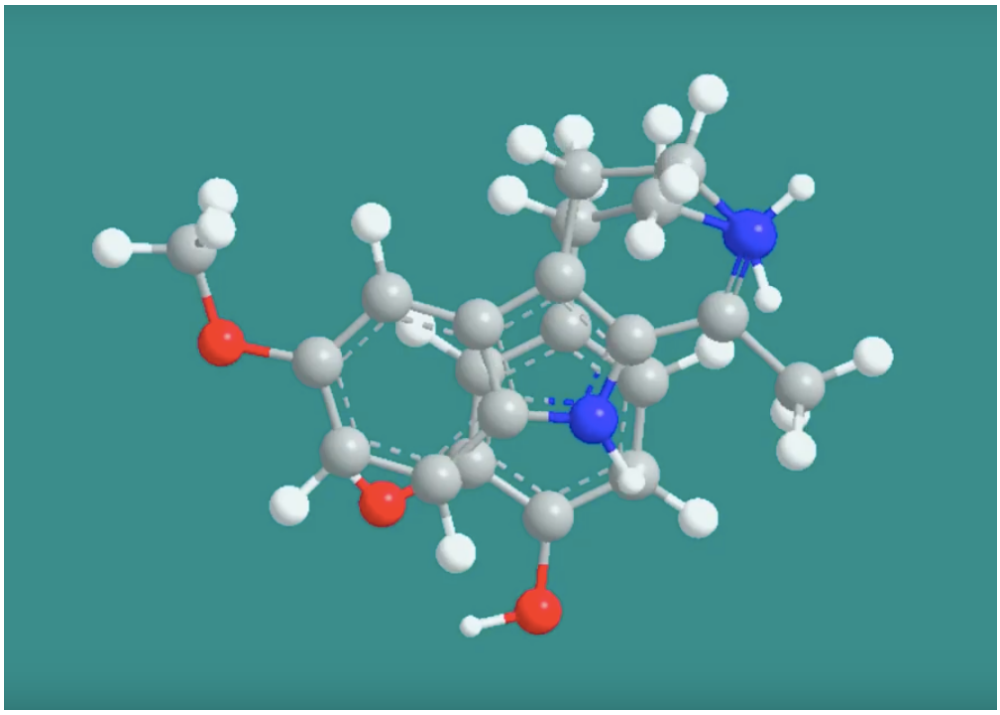
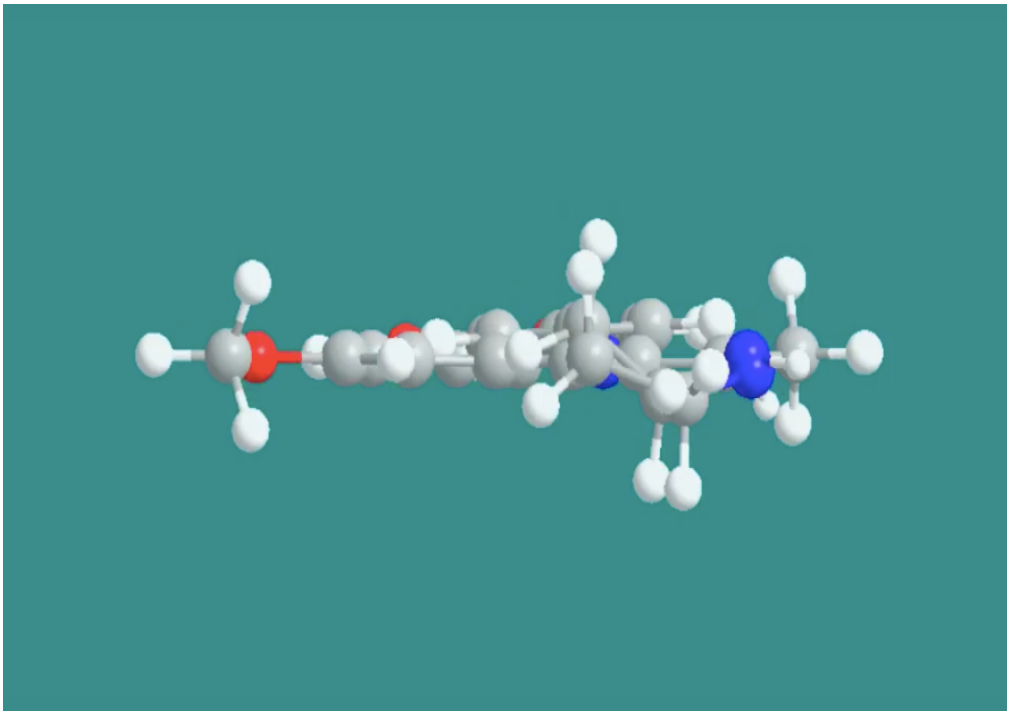


Figure 5-3

**Analogies des conformations spatiales en 3D de la dopamine et du 6-Méthoxy-harmalan**



Ainsi :

**-** en déformant leurs structures spatiales *(« activations allostériques »*), **la VLT augmente les sensibilités de ces 3 récepteurs spécifiques** (récepteurs 5-$HT_{2C}$ sérotoninergiques, $D_1$ dopaminergiques, et $\alpha_2$ noradrénergiques), **à leurs neurotransmetteurs respectifs**. Il en résulte une activation de ces récepteurs **; ce qui se traduit par un accroissement de la transmission des influx nerveux dans ces neurones inhibiteurs** ;

- en empêchant, par antagonisme compétitif, une partie des molécules de neurotransmetteurs de parvenir à leurs sites d'action (sites protéiques de reconnaissance de chacun des 3 récepteurs 5-$HT_{2C}$, $D_1$ et $\alpha_2$ ), **le 6-MH diminue les réponses de ces 3 récepteurs spécifiques à leurs neurotransmetteurs respectifs.** Il en résulte une désactivation de ces récepteurs **; ce qui se traduit par une réduction de la transmission des influx nerveux dans ces neurones inhibiteurs** ;

On remarquera que les modes d'action de la VLT et du 6-MH sur les réponses des récepteurs sont différents, et que l'amplitude des réponses varie comme la différence algébrique des concentrations de ces 2 hormones au voisinage immédiat des récepteurs. Comme nous l'avons vu précédemment, à la fin de la sécrétion pinéale, les concentrations de la VLT et du 6-MH sont identiques. C'est à ce moment, précisément, que s'effectue le passage de notre organisme du mode sommeil au mode veille.

## Exemple des récepteurs dopaminergiques $D_1$

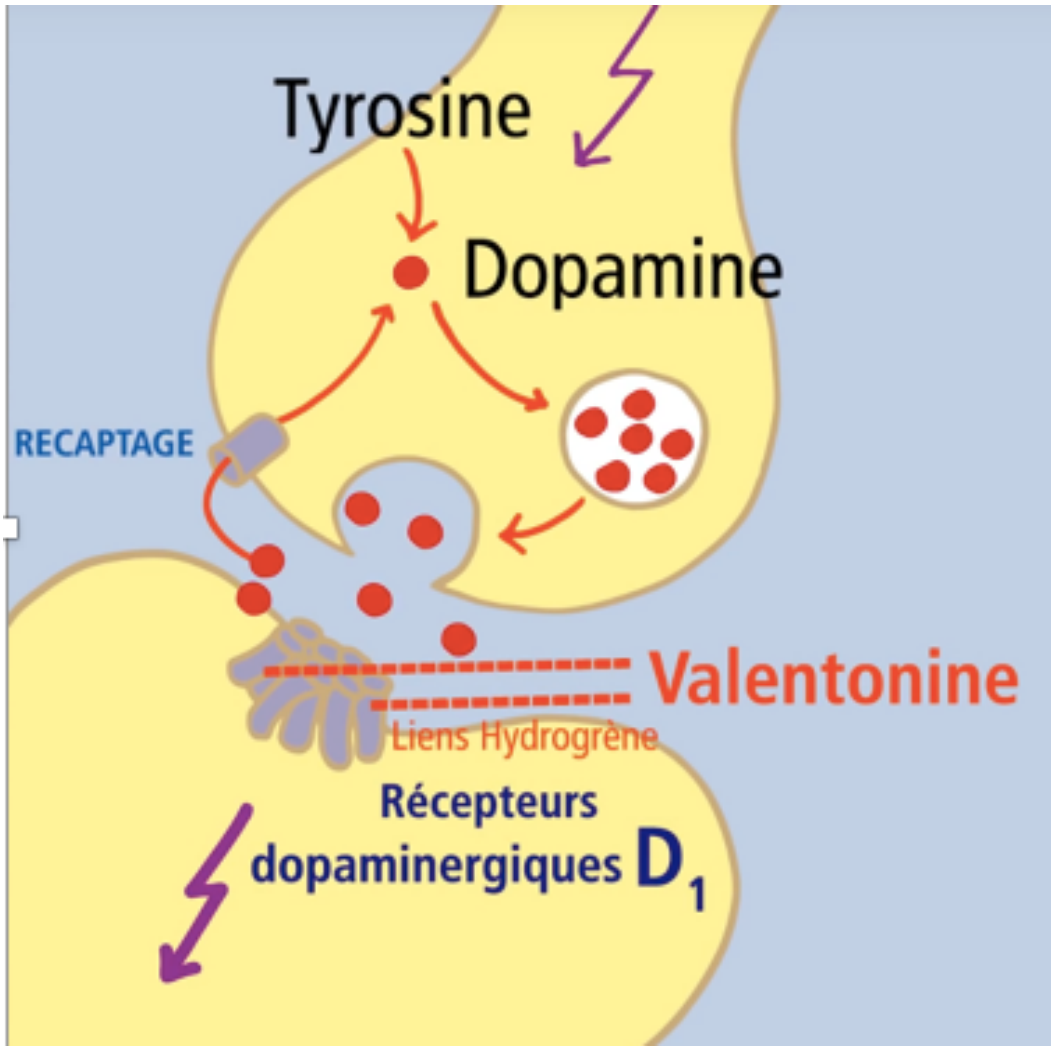
Prenons l'exemple des récepteurs dopaminergiques $D_1$, situés dans les noyaux gris striés et la substance noire :

**- Lorsque l'organisme est en mode sommeil, l'activation allostérique des récepteurs dopaminergiques $D_1$ par la VLT provoque un relâchement musculaire.**

Grâce à son groupe acétyle (ligand allostérique fixé sur l'atome d'azote N de la VLT), la VLT établit des interactions chimiques (liaisons hydrogène entre le groupe carbonyle **C=O** de la VLT et le groupe **NH** des liaisons peptidiques **-CO-NH-** des sites protéiques complémentaires des récepteurs dopaminergiques $D_1$. La déformation du récepteur dopaminergique $D_1$, qui en résulte, augmente sa sensibilité à la dopamine, ce qui provoque son activation et entraine le relâchement musculaire (voir figure 6) ;

Figure 6

**Grâce à son groupe acétyle CH3-CO (ligand allostérique), la Valentonine provoque une déformation du récepteur dopaminergique D1 qui le rend plus sensible à la dopamine**

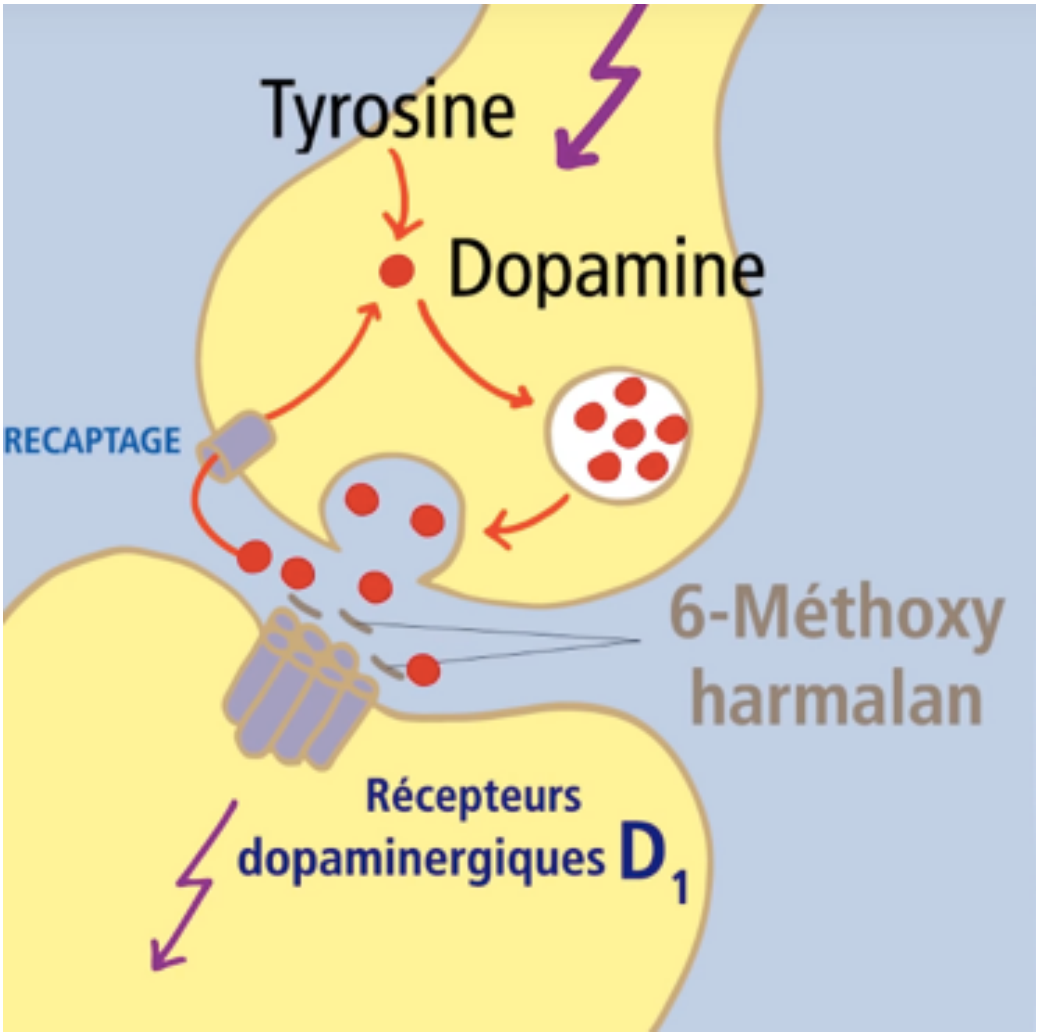


**- Lorsque l'organisme est en mode veille, un antagonisme compétitif entre le 6-MH et la dopamine provoque la contraction musculaire.**

En empêchant une partie des molécules de dopamine d'accéder à leurs sites de fixation sur les récepteurs dopaminergiques $D_1$, le 6-MH réduit leur stimulation par antagonisme vis à vis de la dopamine, ce qui entraine la contraction musculaire (voir figure 7),.

Figure 7

**Antagonisme du 6-MH vis-à-vis de la dopamine au niveau des récepteurs dopaminergiques D1**



**Les modulations des réponses des récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2C}$, et des récepteurs $\alpha_2$ noradrénergiques s'effectuent de façon identique.**

**Remarque** : Il faut bien comprendre que les transmissions des influx nerveux dans les différents types de neurones, de même que les quantités de neurotransmetteurs libérées dans les fentes synaptiques, aux jonctions neuro-neuronales, sont maintenues constantes pendant les 24 heures du nycthémère. **Ainsi, la régulation de notre organisme, pendant les 24 heures du nycthémère, s'effectue uniquement par les interventions de la VLT et du 6-MH, les hormones pinéales modulatrices, sur leurs récepteurs spécifiques.**

## 2- Par des augmentations des sécrétions hormonales des glandes endocrines, consécutives aux activations des récepteurs hypophysaires des libérines.

Les libérines sont des facteurs de libération des hormones hypophysaires, autrefois appelés, en anglais, « releasing factors ». Ce sont des hormones produites par différents noyaux de l'hypothalamus, qui agissent sur l'hypophyse. La VLT et le 6-MH contrôlent les sécrétions des glandes endocrines en modulant la réponse des récepteurs hypophysaires aux libérines. Parmi les récepteurs hypophysaires des libérines, il faut citer :

- la **TRH** (de l'anglais : Thyreotropin-Releasing Hormone), l'hormone thyréotrope, destinée finalement à la thyroïde, qui active la sécrétion hypophysaire de la **TSH**, thyréostimuline, qui, à son tour, **va stimuler la sécrétion des hormones thyroïdiennes** par la glande thyroïde, **ainsi que la sécrétion hypophysaire de la Prolactine.**
- la **CRH** (de l'anglais : Corticotropin-Releasing Hormone), une corticolibérine, destinée finalement aux surrénales, qui va activer la sécrétion de l'**ACTH**, l'hormone corticotrope, ou adrénocorticotrophine, par l'hypophyse.

L'ACTH est une stimuline qui va, à son tour, activer la sécrétion des **glucocorticoïdes (Cortisol, Aldostérone ..)** par les glandes surrénales.

**- la GHRH** (de l'anglais : Growth Hormone Releasing Hormone), ou somatolibérine, stimule la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance, **GH** (Growth hormone), encore appelée hormone somatotrope **STH**, qui stimule la croissance et la reproduction des cellules chez l'homme.

| Libérines | Actions pharmacologiques | Actions de la VLT ou du 6-MH |
|---|---|---|
| Thyréolibérine<br>**TRH**<br>Thyreotropin-Releasing Hormone | - ↑ sécrétion de TSH<br>Thyréostimuline<br>- ↑ sécrétion de prolactine | - ↓ sécrétion des hormones thyroïdiennes par la VLT<br>- ↓ synthèse du lait par la VLT |
| Corticolibérine<br>**CRH**<br>Corticotropin-Releasing Hormone | - ↑ sécrétion d'ACTH<br>Hormone corticotrope<br>(Adréno Cortico Trophic Hormone) | - ↓ sécrétions du cortisol et de l'aldostérone par la VLT |
| Somatostatine | - ↓ sécrétion de la STH (GH)<br>Hormone somatotrope<br>(Growth Hormone) | - Réduction de la croissance et de la reproduction cellulaire |

- la **GnRH** (de l'anglais : Gonadotropin-Releasing Hormone ) qui va activer la sécrétion des gonadostimulines**,** la **LH** (de l'anglais : Luteinizing Hormone ) et la **FSH** (de l'anglais : Folliculo Stimulating Hormone), deux **gonadotrophines** dont la fonction est de stimuler la sécrétion des hormones **oestrogènes** (oestradiol et oestrone), de la **progestérone**, et des **androgènes** (testostérone) par les ovaires et les testicules.
- et de **différentes libérines**, d'origine hypothalamique, qui vont activer la sécrétion par l'hypophyse d'hormones directement « opérationnelles », telles que l'**Ocytocine** (lors des contractions utérines de l'accouchement), la **Prolactine**, et la **Vasopressine** (pour réguler la pression artérielle par son action antidiurétique).

**Les modulations des sécrétions des glandes endocrines par la Valentonine et le 6-Méthoxy-Harmalan s'effectuent par antagonisme des récepteurs hypophysaires des libérines (TRH, GHRH, CRH, GnRH, …). Le plus souvent, les sécrétions hormonales de toutes les glandes endocrines sont diminuées pendant le repos nocturne.**

## IV – Le traitement des affections neurologiques dues à un déficit des sécrétions des hormones pinéales

**Références** : voir, sur le site du Fonds-Josefa.org, les 4 vidéos suivantes (cliquer sur les liens) :
- « ***Les troubles du sommeil et leur traitement*** *» ;*
- *« **Les causes des dépressions nerveuses et leur traitement** » ;*
- *« **Les causes et le traitement de la maladie d'Alzheimer enfin découverts !** »*
- *« **Les véritables causes et le traitement de la maladie de Parkinson** ».*

**Les troubles du sommeil**, **les dépressions nerveuses**, de même que l**es affections neurodégénératives du type de la maladie d'Alzheimer**, sont **dus à des sécrétions insuffisantes des 3 hormones pinéales :**
- **la Mélatonine (MLT),** l'hormone neuro-protectrice qui réduit les radicaux libres oxygénés destructeurs de neurones pendant la période de repos nocturne ;
**- le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH**), **l'hormone du jour**, qui maintient **l'état de veille** et l'accomplissement des **fonctions cognitives,** en réduisant la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2C}$, par la sérotonine, permet **la contraction des fibres musculaires**, en réduisant la stimulation des récepteurs dopaminergiques $D_1$, par la dopamine, et **augmente la pression artérielle et la fréquence cardiaque**, en réduisant la stimulation des récepteurs noradrénergiques $\alpha_2$ , par la noradrénaline, **pendant la période d'activité** ;
**- la Valentonine (VLT), l'hormone de la nuit,** qui maintient **l'état de sommeil** en augmentant la stimulation des récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_{2C}$, par la sérotonine, permet **le relâchement des fibres musculaires**, en augmentant la stimulation des récepteurs dopaminergiques $D_1$, par la dopamine, et **réduit la pression artérielle et la fréquence cardiaque**, en augmentant la stimulation des récepteurs noradrénergiques $\alpha_2$ , par la noradrénaline, **pendant la période de repos nocturne.**

L'administration transdermique de doses identiques de VLT et de 6-MH, comprises entre 10 et 40 µg, sous forme de patchs (patchs mixtes), appliqués au coucher et enlevés le matin au réveil, permettra de restaurer un bon fonctionnement de l'organisme, pour ce qui concerne, entre autres, le sommeil nocturne, la mémoire, la vigilance, le tonus physique, et les fonctions cognitives dans la journée.

# V – La maladie de Parkinson et son traitement

**Référence** : voir, sur le site du Fonds-Josefa.org, la vidéo suivante (cliquer sur le lien) :
- « ***Les véritables causes et le traitement de la maladie de Parkinson*** »

## 1- Les causes de la maladie de Parkinson

**La maladie de Parkinson est due à une destruction significative, des neurones dopaminergiques du système extrapyramidal, localisés dans les noyaux gris striés et la substance noire**. Cette destruction est due, pour l'essentiel à des **métaux neurotoxiques** tels que l'**aluminium** des vaccins et des pansements gastriques anti-acides, qui contiennent de l'hydroxyde d'aluminium $Al(OH)_3$ ou du phosphate d'aluminium $AlPO_4$, le **mercure** des amalgames dentaires, et le **plomb.** Elle est également due à certains agents chimiques neurotoxiques (glyphosate, roténone), utilisés en agriculture, ou même à des radiations électromagnétiques.

Les neurologues, et autres scientifiques des neurosciences, qui ne connaissaient pas encore l'existence des 2 hormones pinéales régulatrices, la Valentonine et le 6-Méthoxy-Harmalan, ignorent complètement le mécanisme de régulation de la transmission de l'influx nerveux dans les neurones dopaminergiques, qui est mis en œuvre dans les processus alternés de relâchement, pendant la période de sommeil, puis de contraction des fibres musculaires, pendant la période d'activité.

Ils ont constaté, par imagerie cérébrale, c'est un fait acquis, que les troubles parkinsoniens sont associés à une destruction partielle, importante, des neurones dopaminergiques, essentiellement localisés dans la substance noire, qui sont très peu nombreux, 400 000 environ, en comparaison de plusieurs dizaines de milliards de neurones noradrénergiques et sérotoninergiques.

Les métaux neurotoxiques, tels l'aluminium, le mercure et le plomb, ne se concentrent pas seulement dans la substance noire, ils se répartissent dans tout le cerveau. Mais il faut comprendre que lorsque ces métaux détruisent 300 000 neurones sérotoninergiques ou noradrénergiques sur plusieurs dizaines de milliards, ils ne perturbent pas trop le fonctionnement de ces neurones, tandis que lorsqu'ils ils détruisent 300 000 neurones dopaminergiques sur 400 000 présents dans la substance noire, c'est 75 p. cent des neurones dopaminergiques qui sont détruits. Dans ces conditions il ne reste plus que 25 p.cent de neurones dopaminergiques survivants dont le fonctionnement va dépendre des quantités de VLT et de 6-MH sécrétées par la glande pinéale pendant la nuit.
La dopamine est le neurotransmetteur qui permet la transmission de l'influx nerveux dans les neurones dopaminergiques (voir le **Livre** , pages 143 à 150, la **Brochure,** DIA 49).

Dans la maladie de Parkinson, les symptômes cliniques (tremblements, akinésie, rigidité) apparaissent lorsque les quantités de VLT et de 6-MH sécrétées par la glande pinéale sont insuffisantes pour que les neurones survivants, à eux seuls, puissent compenser par leur fonctionnement, l'absence de fonctionnement des neurones détruits.

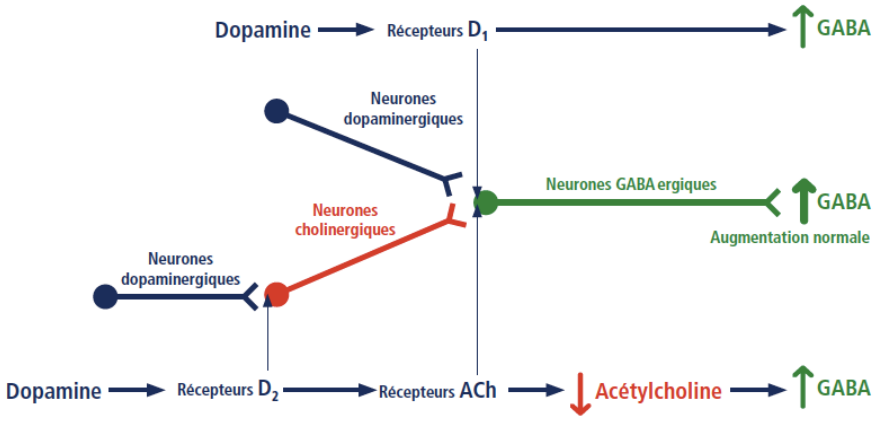
Libérée dans la fente synaptique, lors de la propagation des influx dans les neurones, la dopamine va se fixer sur les sites protéiques de reconnaissance des récepteurs dopaminergiques pour les activer, et assurer ainsi la transmission de l'influx.

## 2- Le fonctionnement du système extrapyramidal, et le contrôle de la motricité et des mouvements.

Le mécanisme, en alternance, de relâchement, pendant le sommeil, et de contraction, pendant la période d'activité, des fibres musculaires, consiste en **une modulation de l'activité des récepteurs dopaminergiques $D_1$** par la VLT et le 6-MH. Une étude de binding, réalisée avec la VLT et le 6-MH, nous a montré que ces 2 hormones modulent uniquement l'activité des récepteurs dopaminergiques $D_1$, qui sont directement connectés aux neurones GABA-ergiques (voir figure 8), sans toucher les récepteurs dopaminergiques $D_2$.

Figure 8

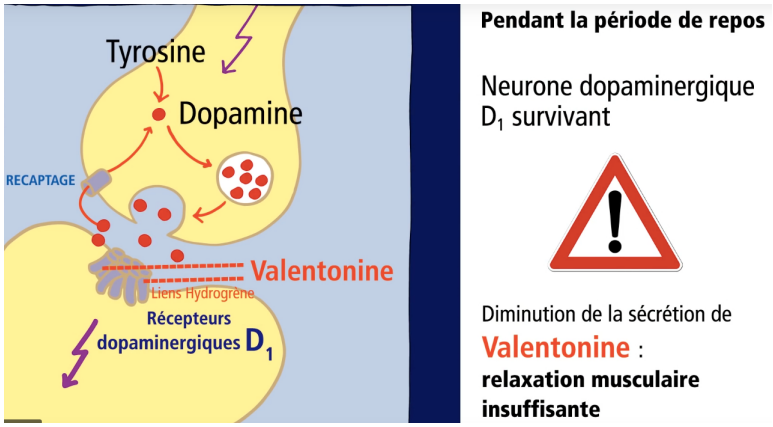
**Connexion directe entre les neurones dopaminergiques D1 et les neurones GABA-ergiques**



- **La Valentonine provoque une activation des récepteurs $D_1$ dopaminergiques**, par déformation allostérique (voir paragraphe IV, et figure 8) ; ce qui les rend plus sensibles à la dopamine. **Cette activation des récepteurs $D_1$ dopaminergiques, qui s'effectue sans modification des concentrations de dopamine dans la fente synaptique**, a pour conséquence le relâchement des fibres musculaires pendant la nuit, lorsque l'organisme est en mode sommeil.

Figure 9

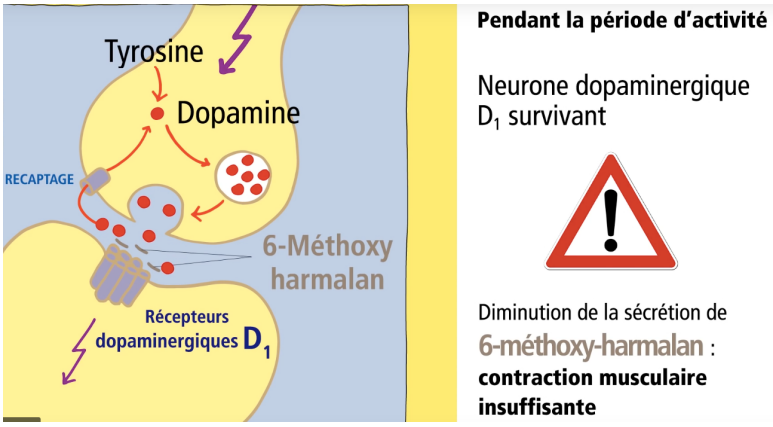
**Dans la maladie de Parkinson, pendant le sommeil, la concentration de VLT, au niveau des fentes synaptiques des neurones $D_1$ dopaminergiques survivants, est insuffisante pour compenser l'incapacité des neurones détruits**




- **Le 6-Méthoxy-Harmalan**, en raison de sa configuration stéréochimique analogue à celle de la dopamine (voir paragraphe IV, et figure 9), va se placer au niveau des récepteurs $D_1$ dopaminergiques et empêcher, par simple antagonisme, une partie des molécules de dopamine d'atteindre les sites actifs de ces récepteurs. **Il provoque ainsi une désactivation des récepteurs $D_1$ dopaminergiques**, qui a pour conséquence une contraction des fibres musculaires pendant la journée, lorsque l'organisme est en mode veille. **Cette désactivation s'effectue toujours sans modification des concentrations de dopamine dans la fente synaptique.**

Figure 10

**Dans la maladie de Parkinson, pendant la journée, la concentration de 6-MH, au niveau des fentes synaptiques des neurones $D_1$ dopaminergiques survivants, est insuffisante pour compenser l'incapacité des neurones détruits**



Ce mécanisme, extrêmement subtil, était totalement inconnu jusqu'à la découverte du système Veille-Sommeil. Comme les scientifiques savaient que la maladie de Parkinson était due à une destruction des neurones dopaminergiques, ils ont imaginé d'administrer la L-dopa pour augmenter les concentrations de dopamine au niveau des noyaux gris striés et de la substance noire, dans le but, assez simpliste, il faut l'avouer, d'augmenter la transmission des influx nerveux dans les neurones dopaminergiques.

Or**, la maladie de Parkinson n'est pas due à un manque de dopamine dans les neurones dopaminergiques, mais à un manque de neurones dopaminergiques**, ce qui n'est pas du tout la même chose. En effet, la libération de dopamine dans les fentes synaptiques des neurones dopaminergiques survivants (phénomène d'exocytose), déclenchée par les influx nerveux, est tout à fait normale.

**En réalité, les troubles parkinsoniens sont dus à un manque des 2 hormones régulatrices, la Valentonine et le 6-Méthoxy-Harmalan, dont les concentrations, au niveau des neurones dopaminergiques survivants, sont insuffisantes pour qu'ils assurent, à eux seuls, l'alternance des processus dopaminergiques de relaxation musculaire, pendant les 8 heures du mode sommeil, et de contraction musculaire, pendant les 16 heures du mode veille** (voir figures 9 et 10).

Augmenter les concentrations de dopamine, pour les neurones dopaminergiques survivants, n'a aucun sens, d'autant plus que les neurologues l'administrent 24 h sur 24.

**L'administration de dopamine sous forme de L-dopa, ou d'agonistes dopaminergiques, qui agissent pendant 24 heures, de même que l'implantation d'électrodes dans le cerveau au niveau des neurones dopaminergiques de la substance noire, dans le but d'augmenter la transmission des influx nerveux, ne sont donc pas des solutions valables**. Ces traitements sont voués à l'échec, d'autant plus qu'avec ces traitements on réalise une activation des neurones dopaminergiques pendant 24 heures, alors qu'il ne faut les activer que pendant la nuit, lorsque l'organisme est en mode sommeil. On ne traite donc qu'une partie du problème, avec énormément d'effets secondaires, dus au manque de spécificité de la dopamine et des agonistes dopaminergiques.

Il faut donc retenir que **la maladie de Parkinson n'est pas due à un manque de dopamine, mais à des manques simultanés :**

**- de neurones dopaminergiques,** qui ont été détruits essentiellement par des métaux lourds, **aluminium** des **vaccins** et des **pansements gastriques anti-acides**, et 2 autres métaux lourds tels que le **mercure**, le **plomb**, ainsi que par des agents extérieurs (pesticides, notamment les produits utilisés en agriculture, solvants neurotoxiques), et l'exposition aux ondes des radiations électromagnétiques, etc. ;

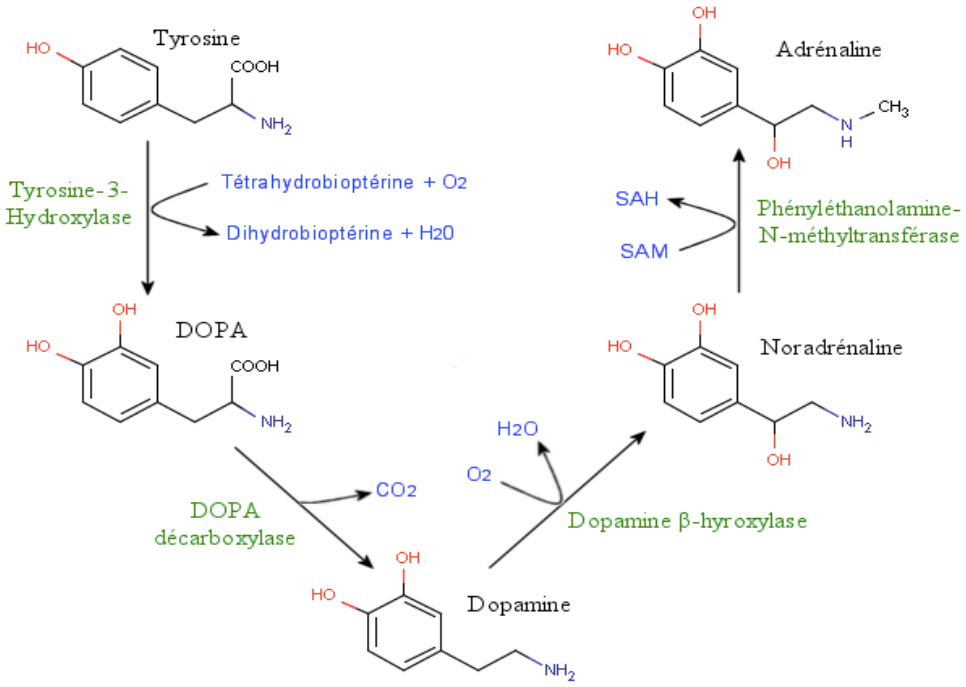
**- et des 2 hormones pinéales régulatrices : la VLT, et le 6-MH,** lorsque les sécrétions de ces deux hormones ne sont plus suffisantes pour que les neurones survivants puissent compenser les neurones détruits.

La découverte de ce mécanisme de régulation du système dopaminergique de contraction/relaxation des fibres musculaires, justifie le **traitement substitutif de la maladie de Parkinson, par administration des 2 hormones régulatrices manquantes** : **la Valentonine et le 6-Méthoxy-Harmalan**, par voie transdermique, sous forme d'un **patch mixte, appliqué au coucher et enlevé le matin au réveil**. Ces patchs délivreront, dans la circulation sanguine, pendant la nuit, sur une période d'environ 8 heures, des quantités de VLT et de 6-MH capables d'augmenter le fonctionnement des neurones dopaminergiques survivants, donc variables en fonction de l'importance de la destruction des neurones dopaminergiques et de la sécrétion pinéale chez les patients. Ceci, dans les mêmes conditions que leur sécrétion physiologique par la glande pinéale pendant la nuit.

## 3- Le traitement de la maladie de Parkinson par la L-dopa et les agonistes dopaminergiques est délétère et totalement irrationnel

**3-1-** Tout d'abord, il faut rappeler que la **L-dopa** (L- dihydroxy-phényl-alanine) est un acide aminé biosynthétisé à partir de la Tyrosine (para hydroxy-phénylalanine), non seulement **dans les neurones dopaminergiques,** où elle **est le précurseur de la dopamine** , mais aussi **dans les neurones noradrénergiques**, où elle **est le précurseur de la noradrénaline** (voir figure 11, et Annexe I).

**Figure 11**
**La L-dopa est le précurseur de la dopamine dans les neurones dopaminergiques, et de la noradrénaline dans les neurones noradrénergiques**




**Dans ces conditions l'administration de L-dopa va augmenter**, dans les mêmes proportions, à la fois **les concentrations de dopamine** dans les fentes synaptiques des neurones dopaminergiques, et **les concentrations de noradrénaline** dans les fentes synaptiques des neurones noradrénergiques (voir **Annexe I**). **De la même façon que pour tous les récepteurs**

**dopaminergiques**, **il s'en suit un nombre considérable d'effets indésirables dus à la mise en jeu de tous les récepteurs noradrénergiques de l'organisme**. Ainsi, entre autres effets indésirables, l'augmentation de noradrénaline, qui suit l'administration de L-dopa, dans les fentes synaptiques des récepteurs $\alpha_2$ noradrénergiques, va provoquer une baisse de la pression artérielle. C'est la raison pour laquelle il faut administrer des médicaments vasopresseurs à de nombreux malades, traités par la L-dopa, et victimes d'hypotensions orthostatiques. Pour corriger ces manifestations on utilise le plus souvent la Midodrine (Gutron$^{R}$), médicament vasopresseur, antihypotensif.

**3-2- Il faut souligner l'inutilité des inhibiteurs de la L-dopa-décarboxylase**

On peut se demander à quoi servent les inhibiteurs de la L-dopa-décarboxylase, (Bensérazide, Carbidopa), systématiquement utilisés en association avec la L-dopa (Modopar$^{R}$, Sinemet$^{R}$, Stalevo$^{R}$), puisque cette enzyme, capable de décarboxyler tous les acides aminés, sans spécificité, est uniquement présente dans les neurones dopaminergiques, noradrénergiques (voir figure 11), et sérotoninergiques, ainsi que dans la glande pinéale ; mais absente dans le sang circulant ni partout ailleurs dans l'organisme. Elle est indispensable pour les biosynthèses de la dopamine (neurones dopaminergiques) et de la noradrénaline (neurones noradrénergiques), à partir de la L-Tyrosine, ainsi que pour la biosynthèse de la sérotonine dans les neurones sérotoninergiques et dans la glande pinéale à partir du L-Tryptophane.

Cette enzyme est capable de décarboxyler tous les acides aminés. Si , comme le prétendent les laboratoires pharmaceutiques utilisateurs de ces inhibiteurs de la L-dopadécarboxylase, cette enzyme était présente dans la circulation sanguine, on ne pourrait plus se nourrir, puisque tous les acides aminés, qui proviennent des protéines de notre alimentation, et qui servent à nous construire, selon le code génétique, seraient détruits.

La L-dopa est présente dans le Mucuna Pruriens, et les **gélules de Mucuna qui contiennent 100 mg de L-dopa ont la même activité, dans le traitement de la maladie de Parkinson, que le Modopar$^{R}$ qui contient 100 mg de L-dopa et 25 mg de Benzérazide. Même chose pour le Sinemet$^{R}$ et le Stalevo$^{R}$ avec la Carbidopa.** En réalité ces inhibiteurs ont été introduits dans ces 3 médicaments antiparkinsoniens, par les laboratoires pharmaceutiques, car ils leur ont permis de prendre des brevets de protection intellectuelle, et d'augmenter les prix de leurs médicaments, par rapport aux extraits de Mucuna Pruriens, dont ils ne pouvaient pas avoir le monopole. De plus la toxicité propre à ces inhibiteurs inutiles vient s'ajouter à la toxicité de la L-dopa, de sorte que les extraits de Mucuna Pruriens sont plus actifs et moins toxiques que le Modopar$^{R}$, le Sinemet$^{R}$ ou le Stalevo$^{R}$. Et on est extrêmement surpris de constater que les extraits de Mucuna Pruriens qui contiennent de la L-dopa, soient rangés dans la catégorie des compléments alimentaires, en vente libre en dehors des pharmacies.

**3-3-** Enfin, **le fait d'administrer la L-dopa et les agonistes dopaminergiques,** pendant les 24 heures du cycle biologique, **conduit à une activation continue des récepteurs dopaminergiques des noyaux gris striés et de la substance noire, avec un relâchement musculaire permanent**. Ce schéma posologique va à contre sens du véritable objectif thérapeutique, qui consiste à provoquer le relâchement musculaire lorsque l'organisme est en mode sommeil, et, à l'inverse, la contraction musculaire lorsqu'il est en mode veille.

## 4- Le traitement de la maladie de Parkinson par les patchs mixtes

Avec les patchs transdermiques mixtes, l'administration concomitante de VLT et de 6-MH vient s'ajouter à la sécrétion endogène de la VLT et du 6-MH, ce qui permet d'accroitre le fonctionnement des neurones survivants, et de compenser la perte de neurones dopaminergiques $D_1$.

**Désormais, la maladie de Parkinson sera traitée par application d'un patch mixte (VLT + 6-MH),** qui permettra de délivrer à l'organisme, pendant la période d'application, des doses identiques de VLT et de 6-MH, comprises entre 10 et 160 microgrammes. Les doses administrées devant être suffisantes pour permettre aux neurones survivants de compenser l'incapacité des neurones détruits, quels que soient la destruction neuronale et la sécrètion des 2 hormones pinéales.

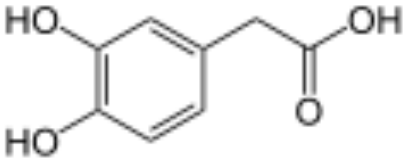
**Mais ce traitement ne pourra trouver son efficacité totale qu'après un sevrage complet de la L-dopa et autres agonistes dopaminergiques** qui s'opposent à l'action thérapeutique de la VLT et du 6-MH.

## Annexe I

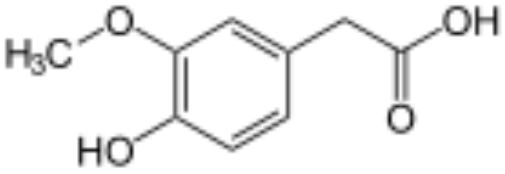
## L'administration de L-dopa provoque une augmentation considérable des libérations de dopamine et de noradrénaline au niveau des récepteurs dopaminergiques et des récepteurs noradrénergiques, respectivement.

Les dosages des 3 neurotransmetteurs, la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine ont été effectués chez une patiente, atteinte de la maladie de Parkinson et traitée par le Sinemet LP (100 mg de lévodopa / 25 mg de carbidopa) à raison de 3 comprimés par jour (matin, midi, et soir).
Comme ces neurotransmetteurs n'existent pas dans le sang puisque, dès qu'ils sont libérés au niveau des espaces synaptiques des neurones correspondants, et après stimulation des récepteurs situés sur le versant post synaptiques des neurones, ils sont :
- soit recaptés par le neurone pré-synaptique ;
- soit instantanément métabolisés en subissant notamment une désamination oxydative sous l'action des enzymes mono-amine-oxydases (M.A.O.).
Dans ces conditions on ne peut mesurer que les métabolites de ces 3 neurotransmetteurs, dont on mesure par CLHP les quantités excrétées dans les urines. Ainsi, on mesure les taux de leurs métabolites urinaires :

- **la 3,4 dopac** (acide 3,4-dihydroxy-phénylacétique) et le **le HVA** (Homo Vanillic Acid), acide homovanillique, **métabolites de la dopamine**, dont les quantités excrétées dans les urines, rendent compte, indirectement, de la quantité de dopamine libérée dans les espaces synaptiques de tous les récepteurs dopaminergiques $D_1$, $D_2$, $D_3$, $D_4$, $D_5$, de l'organisme.

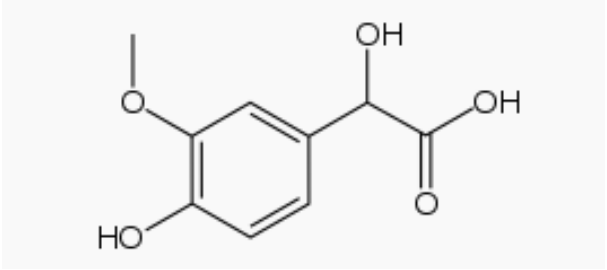



**3,4-Dihydroxyphenyl-acetic acid (DOPAC)**



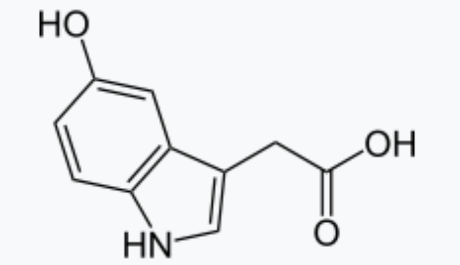

**Homovanillic acid (HVA)**

- **le VMA** (Vanyl Mandelic Acid *: (R,S) 2-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) acetic acid)*), acide vanillyl-mandélique, **métabolite de la noradrénaline**, dont les quantités excrétées dans les urines, rendent compte, indirectement, de la quantité de noradrénaline libérée dans les espaces synaptiques de tous les récepteurs noradrénergiques $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta_1$, $\beta_2$, $\beta_3$, de l'organisme.




**Vanillyl Mandelic Acid (VMA)**

- **le 5-HIAA** (acide 5-hydroxy-indolacétique), **métabolite de la sérotonine** (5-HT : 5-Hydroxy-Tryptamine), dont les quantités excrétées dans les urines, rendent compte, indirectement, de la quantité de sérotonine libérée dans les espaces synaptiques de tous les récepteurs sérotoninergiques de l'organisme. Parmi ceux-ci, les mieux connus sont les récepteurs sérotoninergiques 5-$HT_1$ (sous types 5-$HT_{1A}$, 5-$HT_{1B}$, 5-$HT_{1D}$, 5-$HT_{1E}$, 5-$HT_{1F}$), 5-$HT_2$ (sous types 5-$HT_{2A}$, 5-$HT_{2B}$, 5-$HT_{2C}$), 5-$HT_3$, 5-$HT_4$, 5-$HT_{5A}$, 5-$HT_6$ et 5-$HT_7$.




**5-Hydroxy-Indol-Acetic-Acid (5-HIAA)**

Cet examen ne présente habituellement qu'un intérêt limité, car il rend compte, seulement, des quantités de neurotransmetteurs libérées au niveau de l'ensemble des récepteurs dopaminergiques, noradrénergiques et sérotoninergiques de l'organisme. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions, en reliant des variations quantitatives des excrétions urinaires de leurs métabolites à des dysfonctionnements neurologiques. Mais, dans le cas qui nous intéresse, les **augmentations considérables des excrétions urinaires des métabolites de la dopamine et de la noradrénaline, multipliées par 5, pour la noradrénaline** (**109,57 µg/g de créatinine,** alors que l'échelle des excrétions normales est comprise entre 15,70 et 34,30 µg/g de créatinine) **et multipliées par 10 pour la dopamine** (**1 783,24 µg/g de créatinine**, alors que l'échelle des excrétions normales est comprise entre 116,20 et 230 µg/g de créatinine). Ces résultats (voir figure 12) montrent clairement **que l'administration de L-dopa provoque simultanément des augmentations importantes de la dopamine et de la noradrénaline, au niveau de leurs récepteurs respectifs**, ce qui est normal puisque la L-dopa est le précurseur de ces 2 neurotransmetteurs dans les neurones dopaminergiques et noradrénergiques (voir figure 10). Par contre la libération de sérotonine au niveau des récepteurs n'est pas modifiée, ce qui est logique puisque le précurseur de la sérotonine, dans les neurones sérotoninergiques, et la glande pinéale, n'est pas la L-dopa, mais le 5-hydroxy-tryptophane.

**Figure 12**

**Évaluations des quantités de dopamine, noradrénaline et sérotonine libérées au niveau de leurs récepteurs, d'après les mesures des excrétions urinaires de leurs métabolites.**
(Résultats reproduits avec l'autorisation de madame Fernande M., atteinte de la maladie de Parkinson, et traitée par la L-dopa)

**NEUROTRANSMETTEURS**
Dosage par HPLC

| | Résultats | | Valeurs normales |
|---|---|---|---|
| CREATININE URINAIRE | 0,158 | g/l | |
| DOPAMINE | **1 783.24** | µg/g.creat | (116,20–230,00) |
| 3,4 DOPAC ( Acide dihydrophénylacétique ) | 2,32 | mg/g.créat | (0,70–4,00) |
| HVA | **34,70** | mg/g.créat | (2,43–5,20) |
| NORADRENALINE | **109,57** | µg/g.créat | (15,70–34,30) |
| VMA ( Acide Vanillmandélique ) | 2,84 | mg/g.créat | (2,10–3,85) |
| ADRENALINE | 3,27 | µg/g.créat | (1,27–6,10) |
| SEROTONINE | 95,11 | µg/g.créat | (61,50–116,80) |
| 5 HIAA ( Acide 5 OH indolacétique ) | **1,27** | mg/g.créat | (2,03–4,06) |