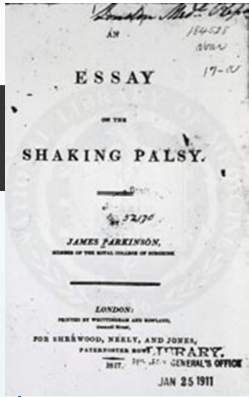


Réunion Park'autrement du 22 juin 2024

Les nouvelles thérapeutiques

Dr Claire Thiriez, neurologue

Médecin référent du CEP de Caen



James Parkinson
1817

Un peu d'histoire...

1912-1919 : lésions
de la MP

1960-1970 : rôle
de la dopamine et
traitement par la L-dopa

~ 1950 : chirurgie
stéréotaxique

à partir de 1997 :
formes génétiques

1990-2003 : greffes
de neurones

années 2000 :
mécanismes

1993 : stimulation
cérébrale profonde

2000-... : thérapie
génique, essais de
neuroprotection



Les thérapies actuelles

Les traitements: introduction

Prédisposition
génétique ?

Facteurs
environnementaux ?

Causes

*mécanismes de
la mort neuronale*



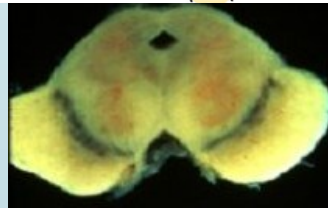
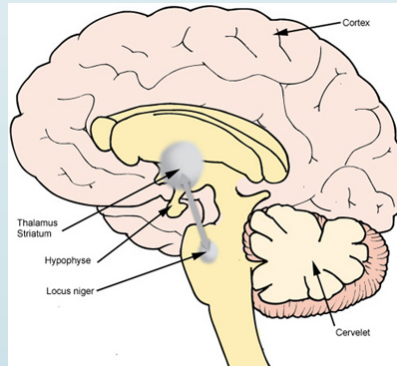
Lésions
neuronales

*Manque de dopamine dans
certaines zones du cerveau*



Symptômes

Dégénérescence
de neurones de la
substance noire

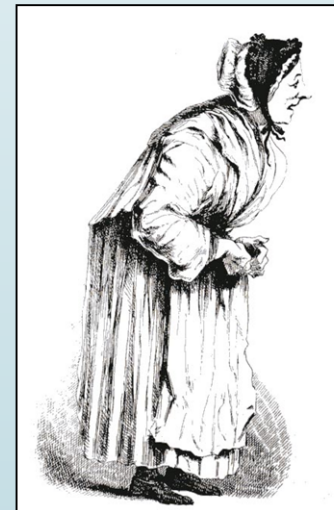


Tremblement
de repos

Rigidité

"Akinésie"
pauvreté du geste, lenteur,
faible amplitude,
fatigabilité

+/- troubles axiaux



Les traitements: généralités

*mécanismes de
la mort neuronale*

Causes



Lésions
neuronales

*Manque de dopamine dans
certaines zones du cerveau*



Symptômes



Le traitement de la maladie de Parkinson est à
l'heure actuelle symptomatique

Traitements symptomatiques efficaces avec
des limites

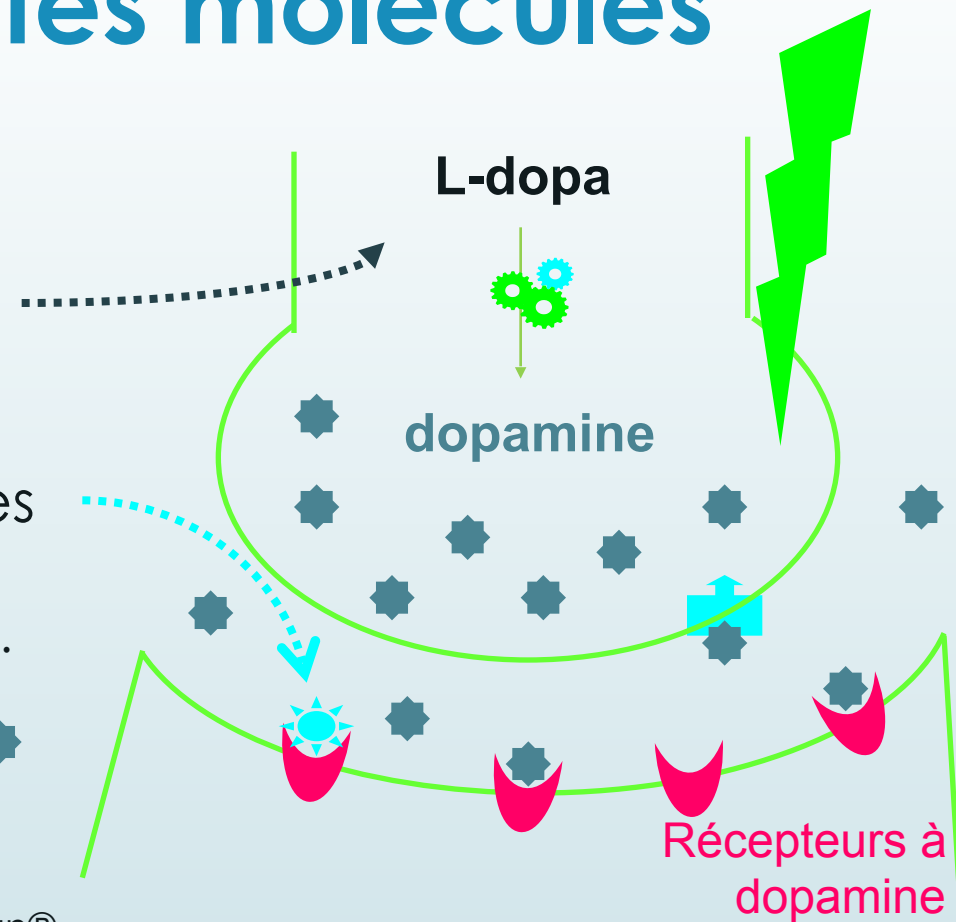
- Médicaments antiparkinsoniens
- Chirurgie fonctionnelle

Les différentes molécules

- L-dopa (Modopar®, Sinemet®) précurseur de la dopamine.

- Agonistes dopaminergiques (Sifrol®, Neupro®, Trivastal®, Réquip®) miment l'action de la dopamine.

- Inhibiteurs d'enzymes (Comtan®, Stalevo®, Azilect®) diminuent la dégradation de la dopamine.



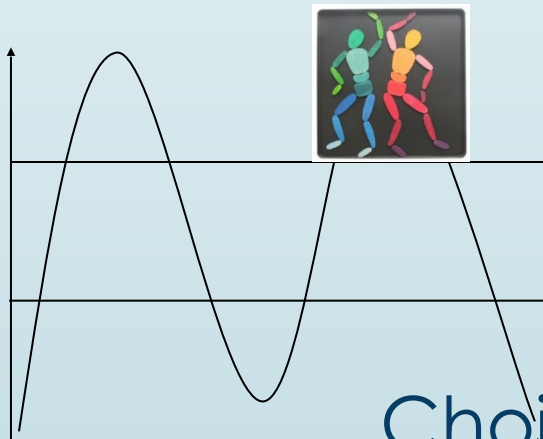
- Autres :
 - anticholinergiques (Artane®, Parkinane®): anti tremblement.
 - Mantadix®: anti-dyskinétique.

Effets indésirables des médicaments dopaminergiques



Plus fréquents avec la L-dopa

- Dyskinésies
- Fluctuations (motrices/non-motrices)



Plus fréquents avec les agonistes

- Nausées
- Somnolence
- Trouble du contrôle des impulsions
- Hallucinations
- hTA ortho



Choix du traitement initial



ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

VOUS et ...
vos médicaments dopaminergiques
(maladie de Parkinson, syndrome des jambes sans repos, hyperprolactinémie)

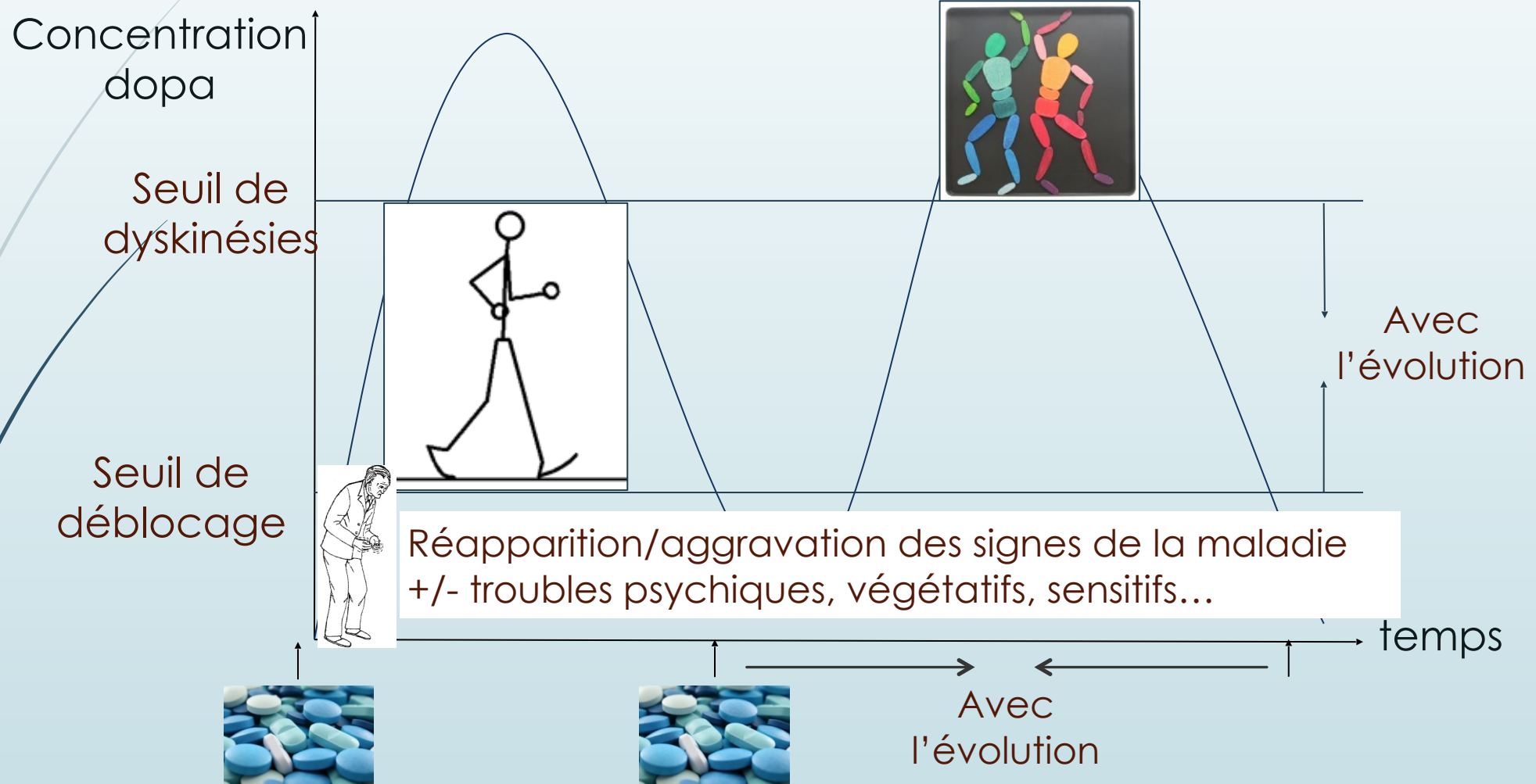
Q'EST CE QUE LA MALADIE DE PARKINSON ?

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative du système nerveux central atteignant spécifiquement les neurones producteurs de dopamine, substance naturelle intervenant dans le contrôle des mouvements mais aussi dans celui de la motivation, de l'humeur et des émotions. Cette maladie se traduit principalement par une rigidité, un tremblement au repos et une lenteur des mouvements.

QUELS MÉDICAMENTS EXISTENT POUR LUTTER CONTRE LA MALADIE DE PARKINSON ?

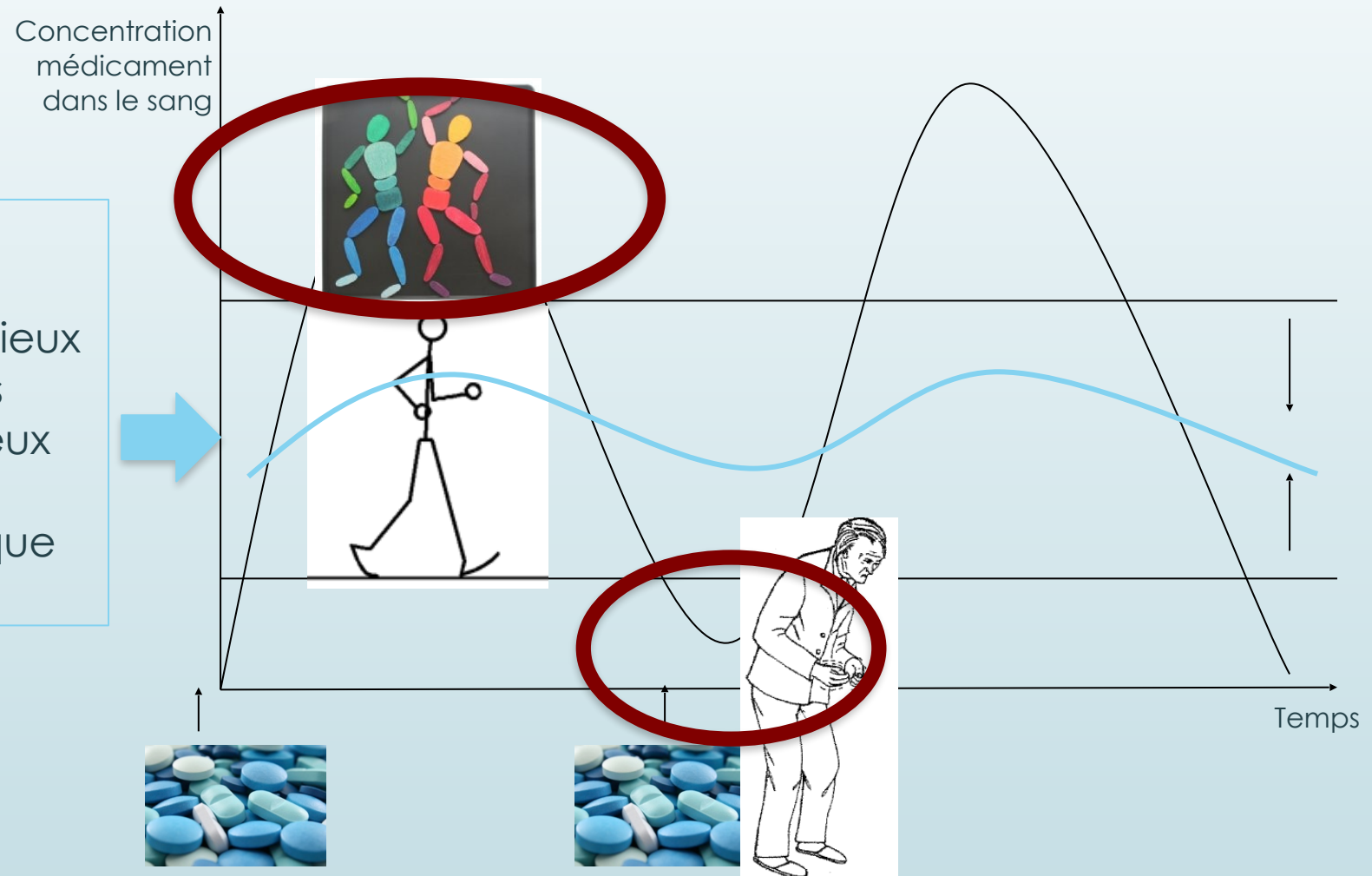
Deux types de médicaments existent pour compenser le déficit en dopamine : la Lévodopa (ou L-DOPA, transformée en dopamine dans le cerveau) et les agonistes dopaminergiques (imitent les effets de la dopamine et permettant de rétablir la transmission défaillante). Principalement utilisés dans la maladie de Parkinson pour améliorer la mobilité et atténuer les conséquences de la maladie sur la vie quotidienne, les médicaments dopaminergiques peuvent aussi être utilisés dans le syndrome des jambes sans repos et dans l'hyperprolactinémie (trouble hormonal).

Les complications motrices: fluctuations d'efficacité et dyskinésies

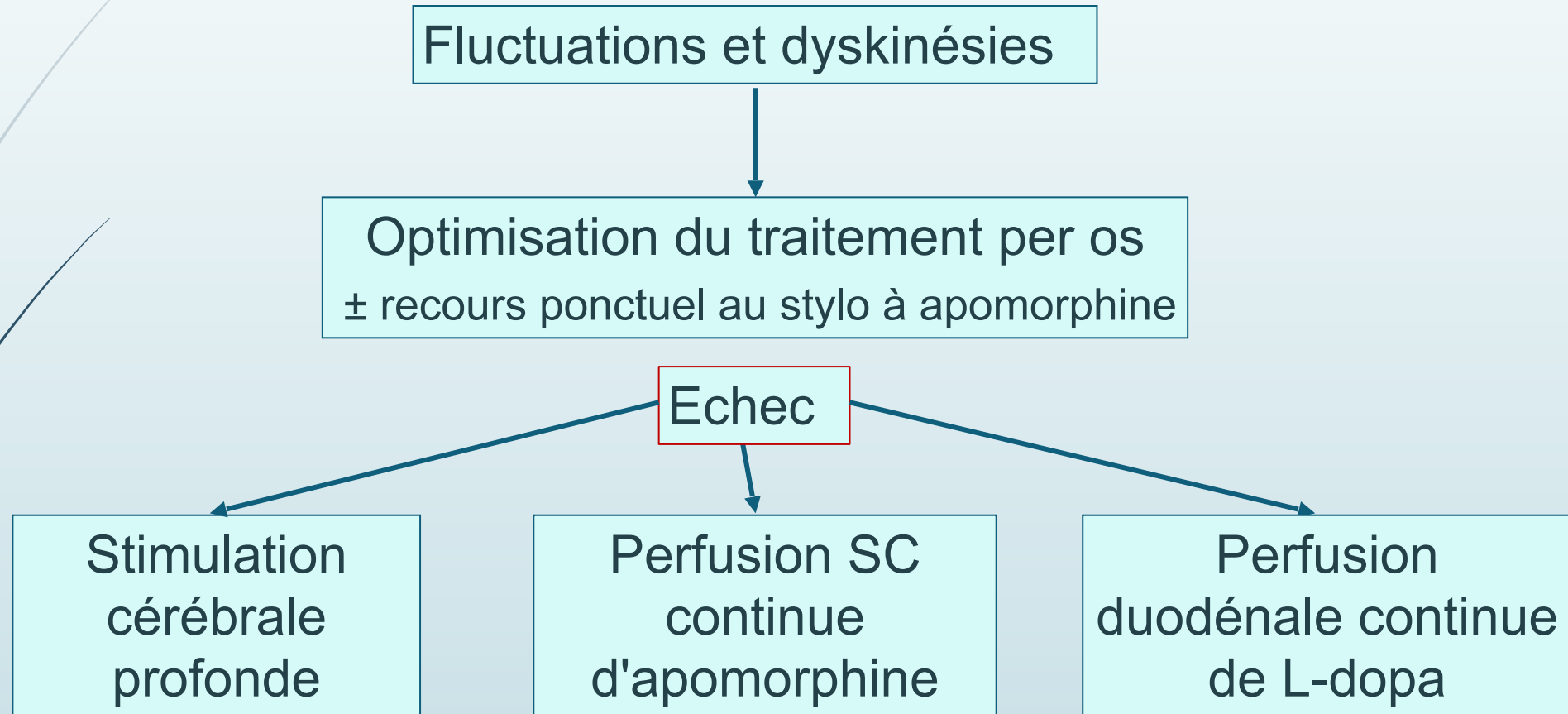


Traitement des fluctuations d'efficacité et dyskinésies

1. Analyser les horaires +++
2. Adapter au mieux les traitements médicamenteux
3. « Stimulation dopaminergique continue »

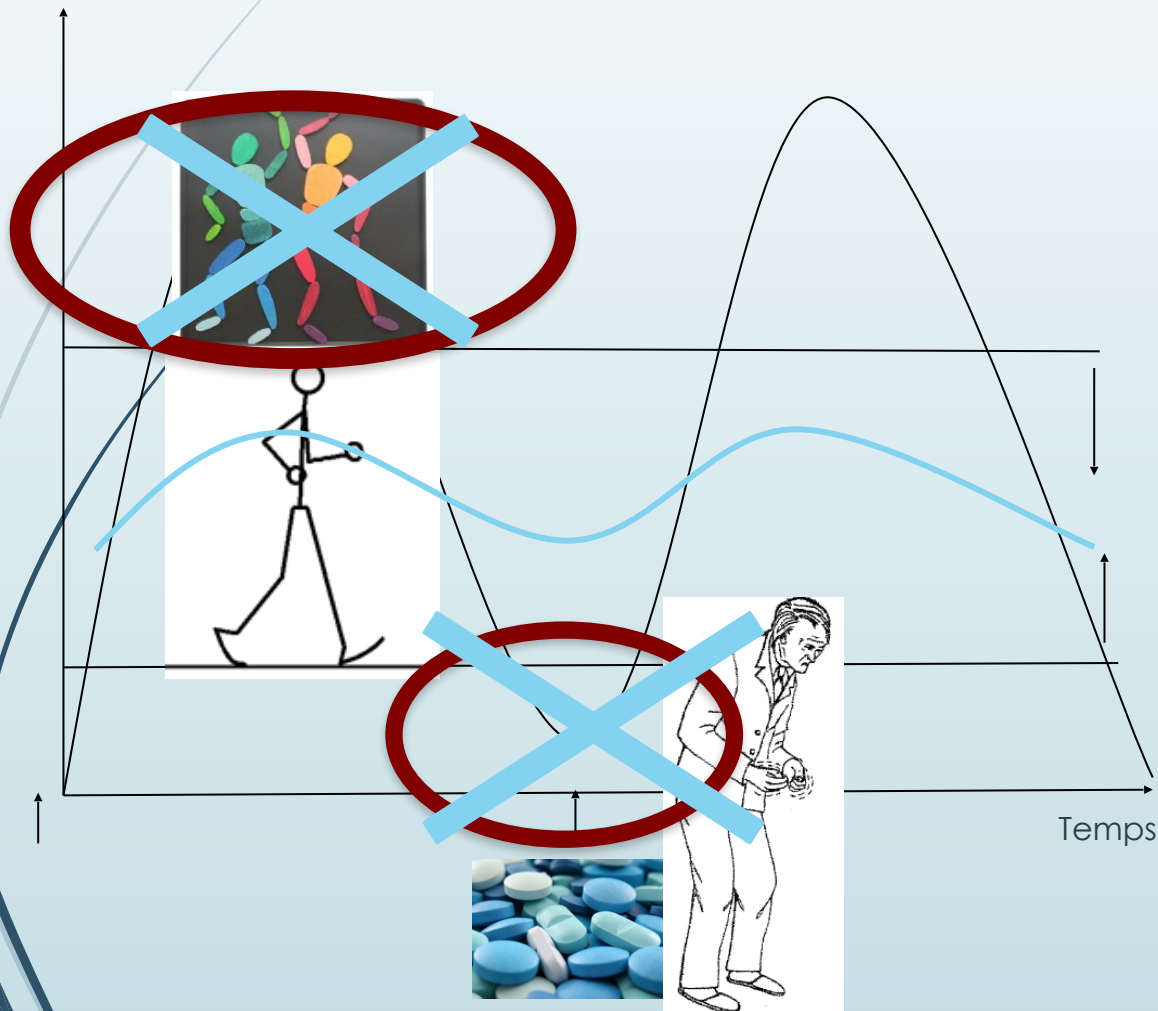


Les traitements de seconde ligne (ou par dispositif)



Les traitements de seconde ligne

Grands principes: indications et buts



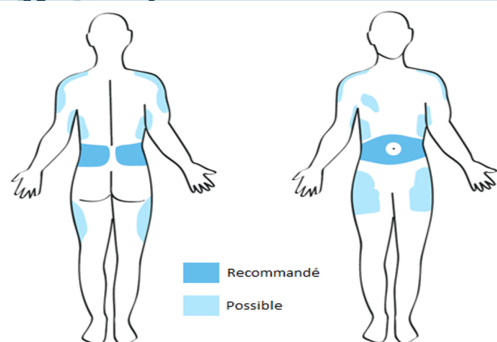
- Stimulation dopaminergique continue
- But= Aplanir les montagnes russes = diminuer dyskinésies et blocages
 - > Etre ON sans dyskinésies le plus souvent possible
- Ne fera pas mieux que le meilleur effet de la dopa

L'injection sous-cutanée continue d'apomorphine

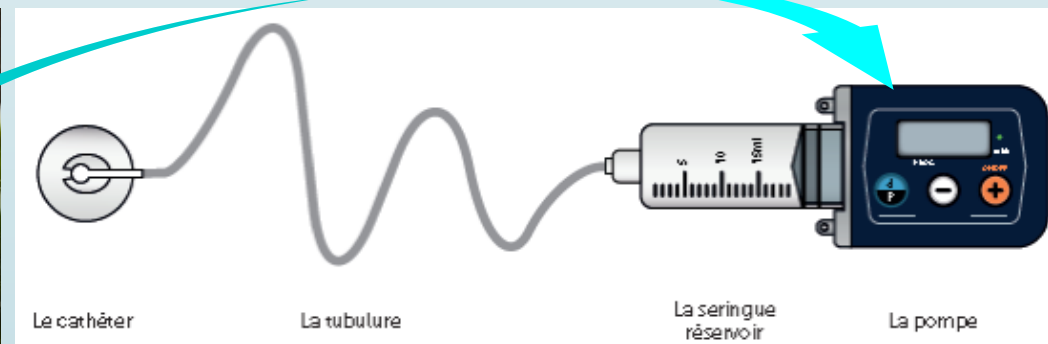
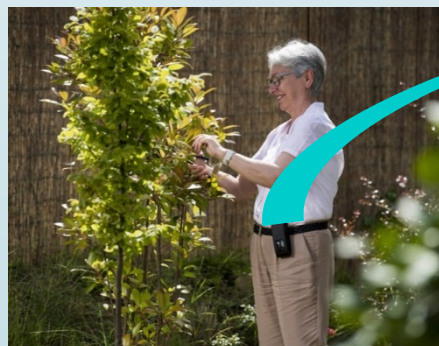
- Agoniste dopaminergique efficace, action rapide mais courte
- Utilisation au stylo (déblocage) ou pompe sous-cutanée continue sur journée ou 24h/24 +/- bolus
- Instauration +/- à l'hôpital (~ 5 jours) avec augmentation progressive des doses, et adaptation parallèle des autres traitements; puis retour à domicile avec prestataire, passages infirmiers. Autonomisation possible.
- Effets indésirables : **nausées**, hypotension orthostatique, hallucinations, somnolence, **nodules sous-cutanés**.



Images ASDIA

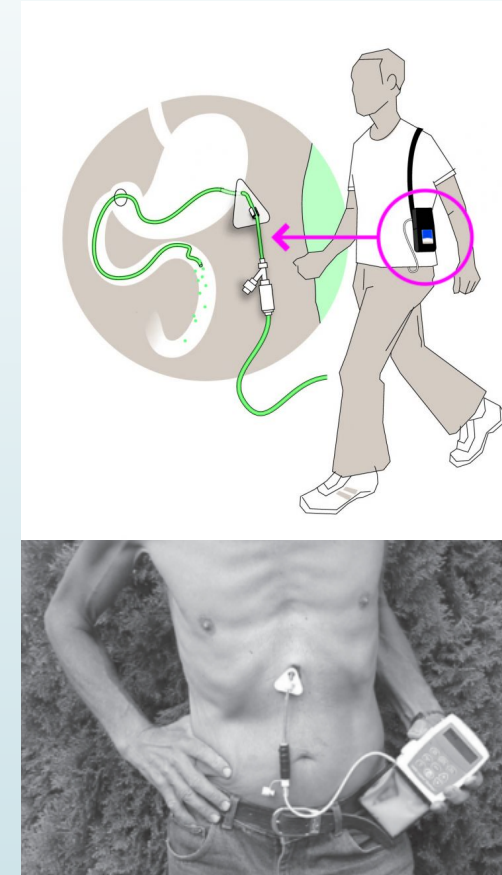


■ Recommandé
■ Possible



Injection duodénale continue de Duodopa®

- Gel de L-dopa
- Administration continue en direct dans le tube digestif via une gastrostomie sur <math>< 16\text{h}/24</math>
- Indication théorique similaire à l'apokinon et à la stimulation cérébrale profonde.
- Mise en place en hospitalisation dans des centres spécialisés, sous anesthésie générale; changements de sonde
- Procédure invasive, complications liées au geste ou au matériel



Stimulation cérébrale profonde

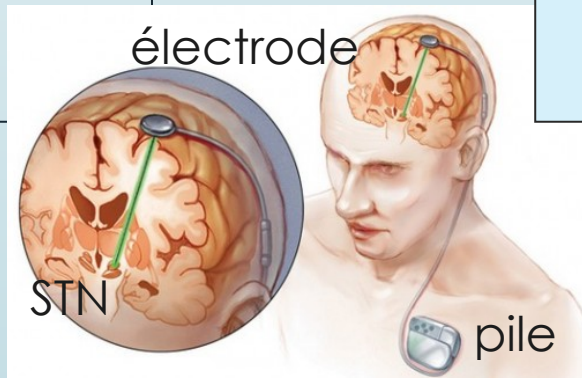
C'est efficace:

- amélioration franche des signes parkinsoniens, fluctuations, dyskinésies
- amélioration de la qualité de vie
- réduction du traitement > 50%

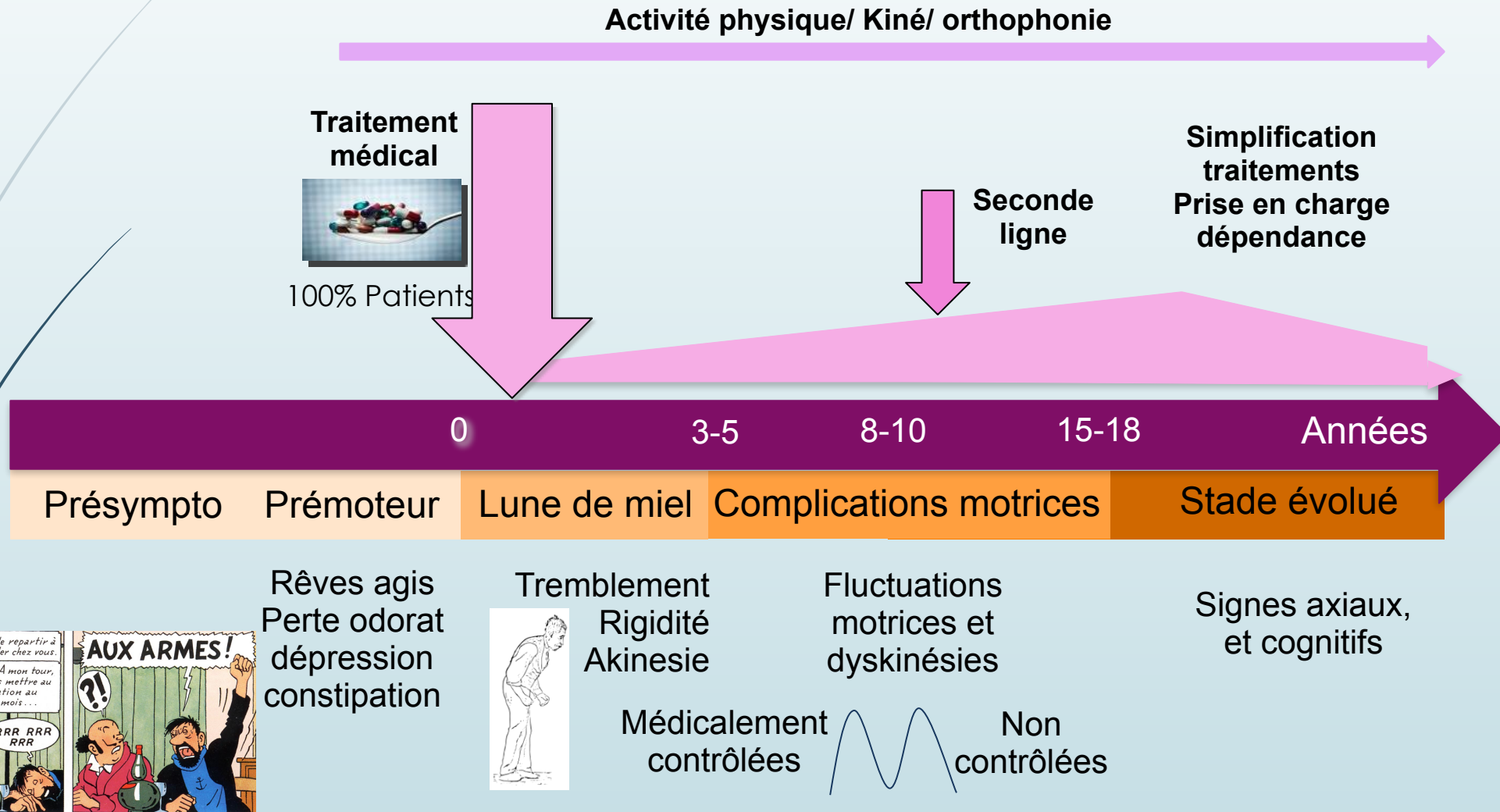


Mais l'intervention :

- ne guérit pas
- a peu/pas d'action sur le défaut d'équilibre/parole
- s'adresse à des patients sélectionnés (~ 10% patients)
- n'est pas sans risque (1-3% complications graves)



Traitements en fonction de l'évolution





Les perspectives thérapeutiques

Traitements de la MP : perspectives

*mécanismes de
la mort neuronale*

Causes



Lésions
neuronales

*Manque de dopamine dans
certaines zones du cerveau*



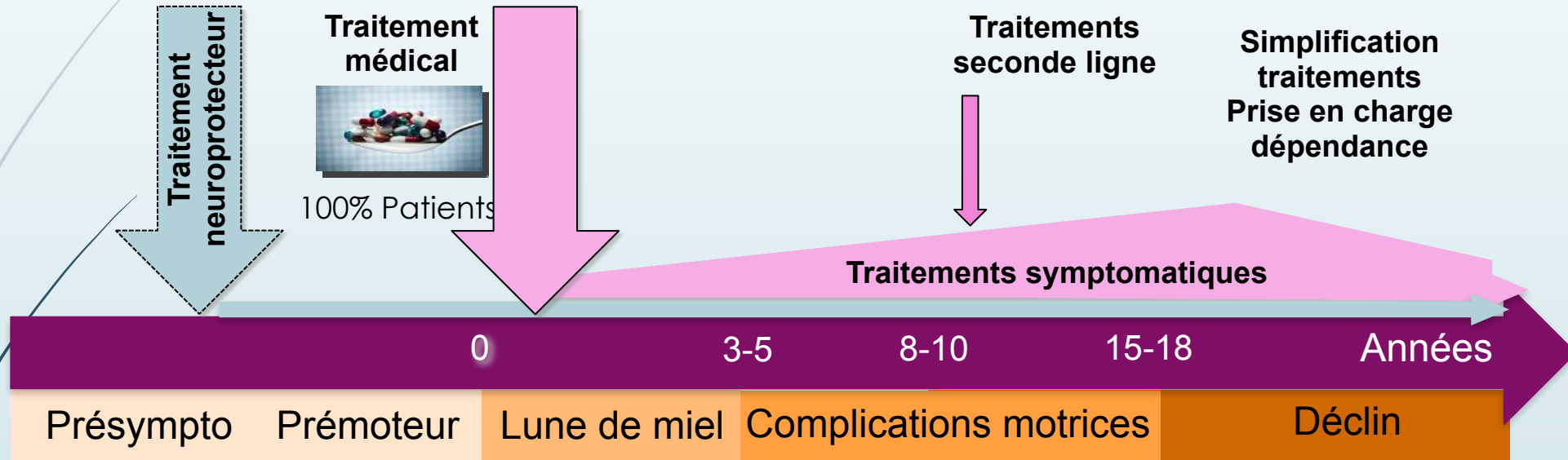
Symptômes

Traitements
neuro-protecteurs

Traitements
symptomatiques



Traitements en fonction de l'évolution



Présympto

Prémoteur

Lune de miel

Complications motrices

Déclin

Rêves agis
Perte odorat
dépression
constipation

Tremblement
Rigidité
Akinesie

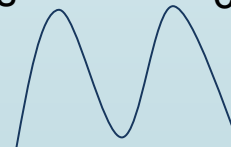
Fluctuations
motrices et
dyskinésies

Signes axiaux,
Déclin axial et
cognitif



Médicalement
contrôlées

Non
contrôlées



Les différentes étapes de la recherche

Recherche pré-clinique

- Etudes in vitro
- Etudes in vivo (modèle animal)

Recherche clinique

- **Phase I:** 1^{ère} administration homme; peu, volontaires sains
- Tolérance

> 10 ans

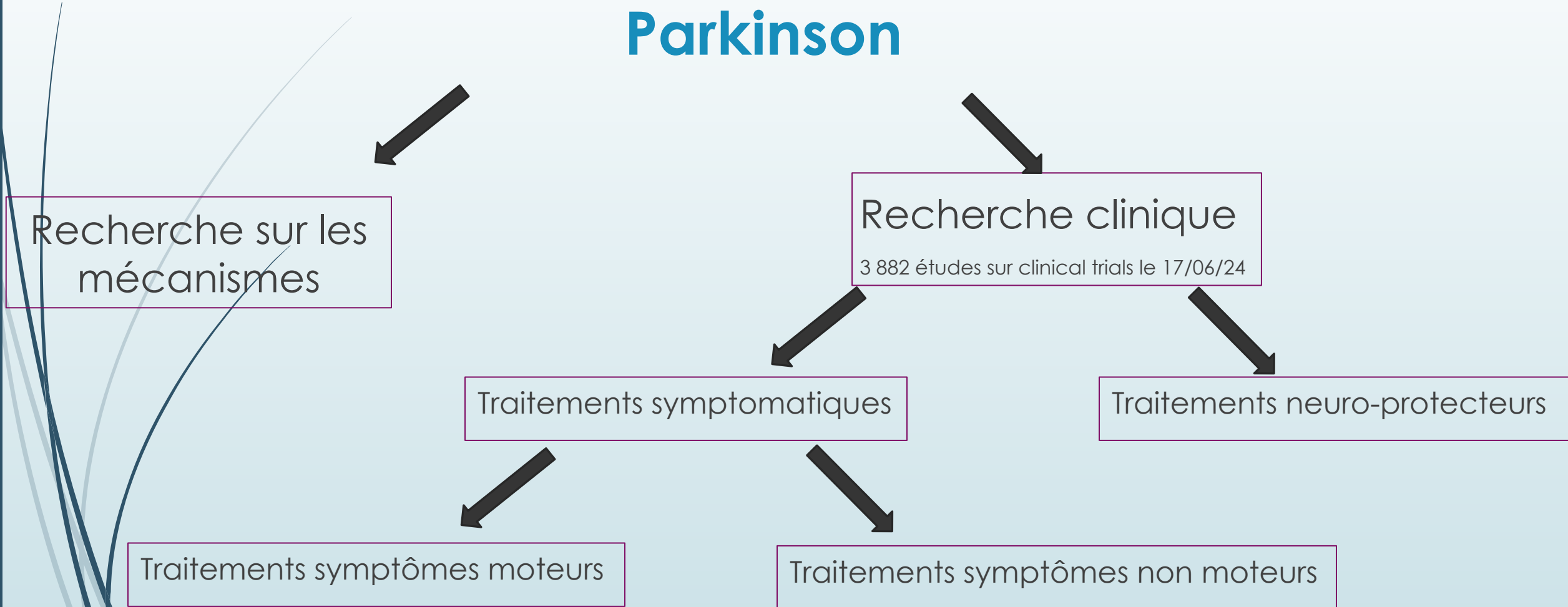
- Recherches de cibles
- Etude molécules

- **Phase III:** grands groupes de patients
- Comparaison placebo ou molécule de référence

Commercialisation

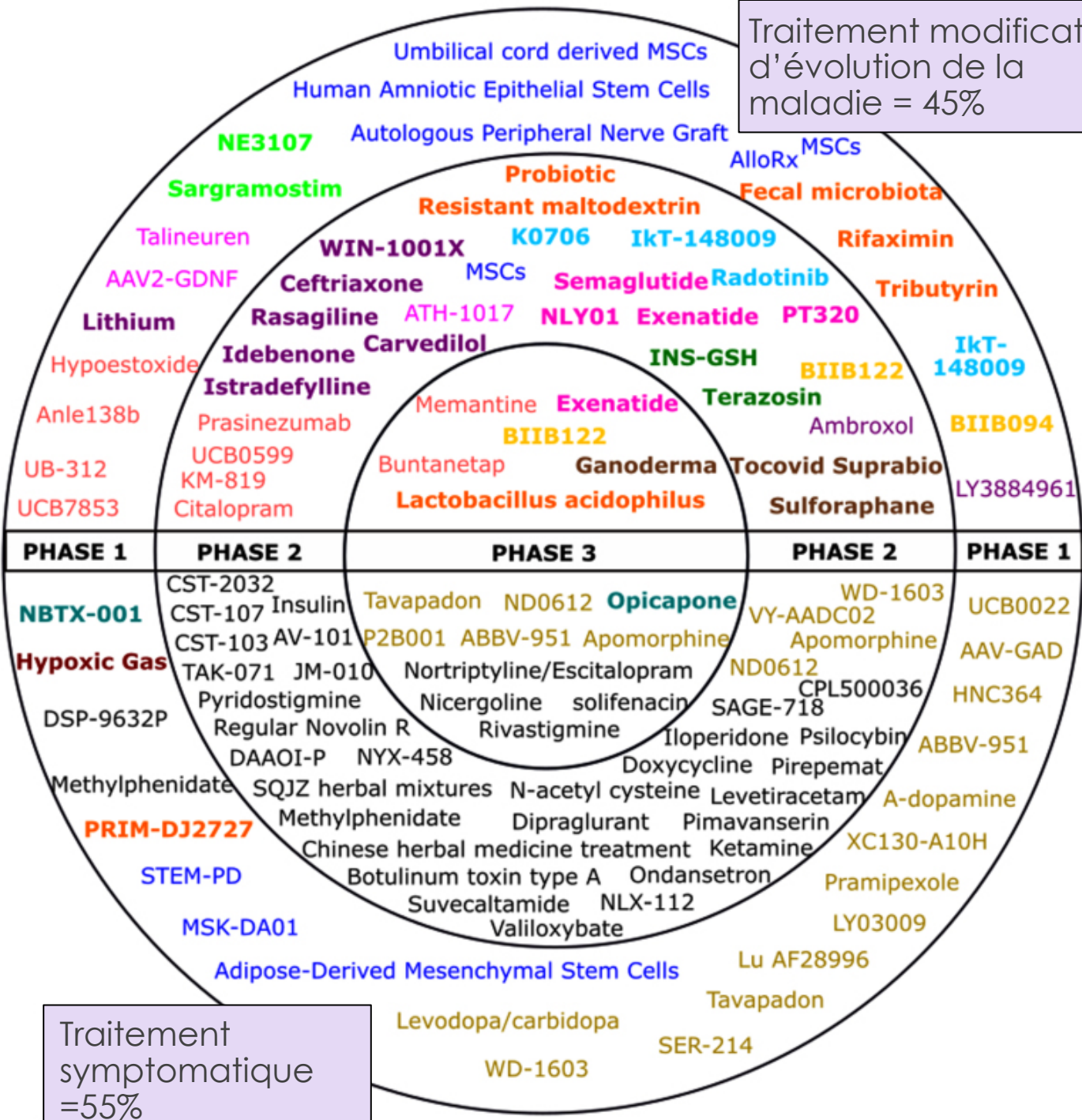
- Autorisation de mise sur le marché
- Négociations tarifaires
- Phase IV
- Pharmacovigilance

La recherche dans la maladie de Parkinson



Traitement modificateur d'évolution de la maladie = 45%

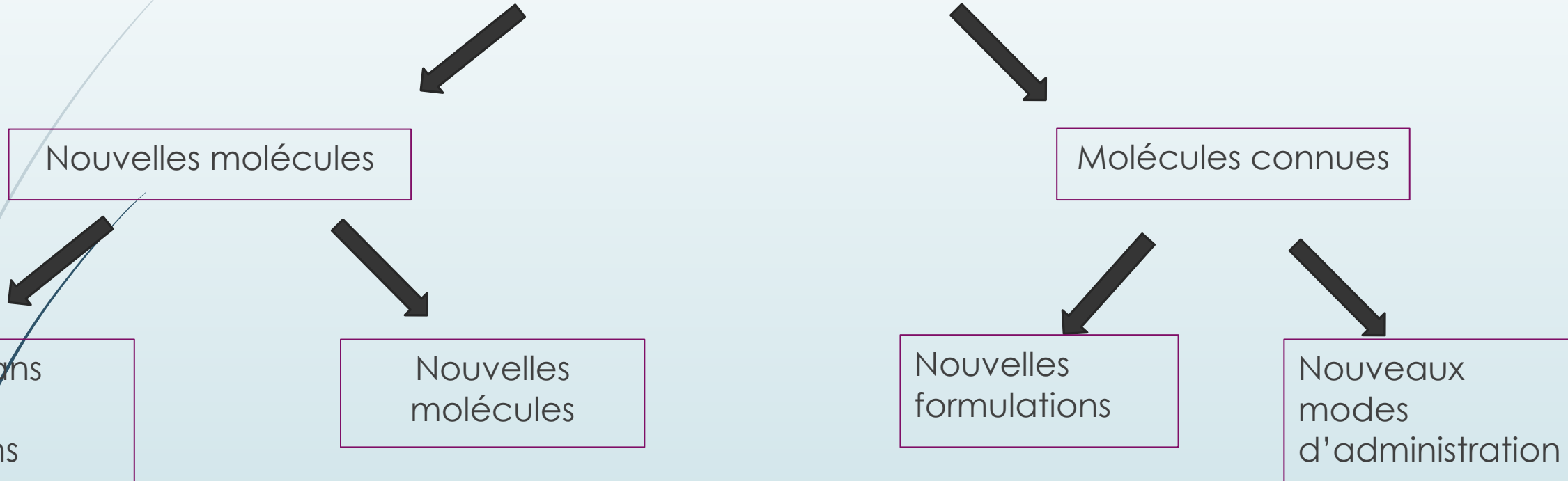
139 études cliniques thérapeutiques en cours



Traitement symptomatique = 55%

Antiinflammatory	Energy and mitochondria	Microbiome/GIT
Antioxidant	GBA	Neurotrophic factors
Cell therapy	GLP1-R agonists	Non-dopaminergic symptom relief
DMT Other	Kinase inhibitors	ST Other
Dopaminergic symptom relief	LRRK2	Targeting aSN

Les traitements symptomatiques



Focus sur: La dopa

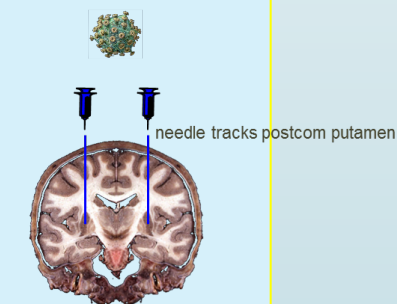
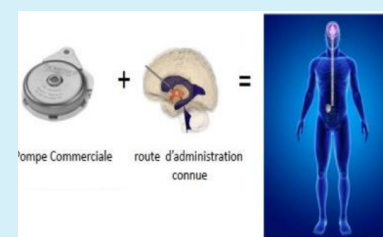
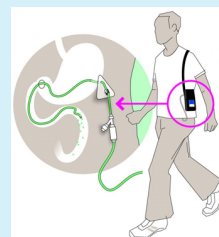
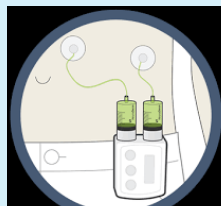
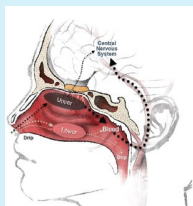
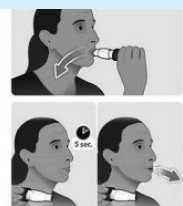
► Anti-parkinsonien le plus efficace et le mieux toléré

► Mais limites:

- Absorption digestive
- Durée de vie courte dans le sang
- > Fluctuations d'efficacité et dyskinésies

► Comment dépasser les limites:

- Amélioration des formes orales: « vraies » libérations prolongées
- Autres voies d'administration:



Inhalé

Intra-nasal

Sous-cutané

Intra-jéjunale

Intra-ventriculaire

Thérapie génique

Deux nouvelles pompes à venir

Recherche pré-clinique

- Etudes in vitro
- Etudes in vivo (modèle animal)

Recherche clinique

- **Phase I:** 1^{ère} administration homme; peu, volontaires sains
- Tolérance

Commercialisation

- Autorisation de mise sur le marché
- Négociations tarifaires

> 10 ans

- Recherches de cibles
- Etude molécules

- **Phase III:** grands groupes de patients
- Comparaison placebo ou molécule de référence

- Phase IV
- Pharmacovigilance

Focus sur: La dopa (2)

Deux nouvelles pompes à venir en France (seconde ligne)

I. Pompe à L-Dopa sous-cutanée: Scyova®

- Enfin les avantages de la dopa (moins d'effets secondaires liés au produit) en administration continue sans geste invasif
- Traitement 24h/24, plusieurs débits possibles
- Tolérance cutanée à voir...



Focus sur: La dopa (2)

Deux nouvelles pompes à venir en France (seconde ligne)

II. Pompe à L-Dopa + entacapone intra-jéjunale (Lécigimon®)

► Intérêt:


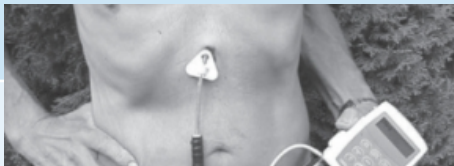
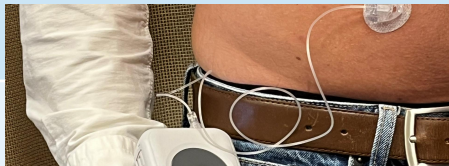

- Entacapone prolonge durée de vie de la dopa
- Besoin de moins de dopa
- Moins de produit
- Pompe moins lourde, moins grosse
- Pompe avec plus de fonctionnalités

Toujours besoin gastrostomie

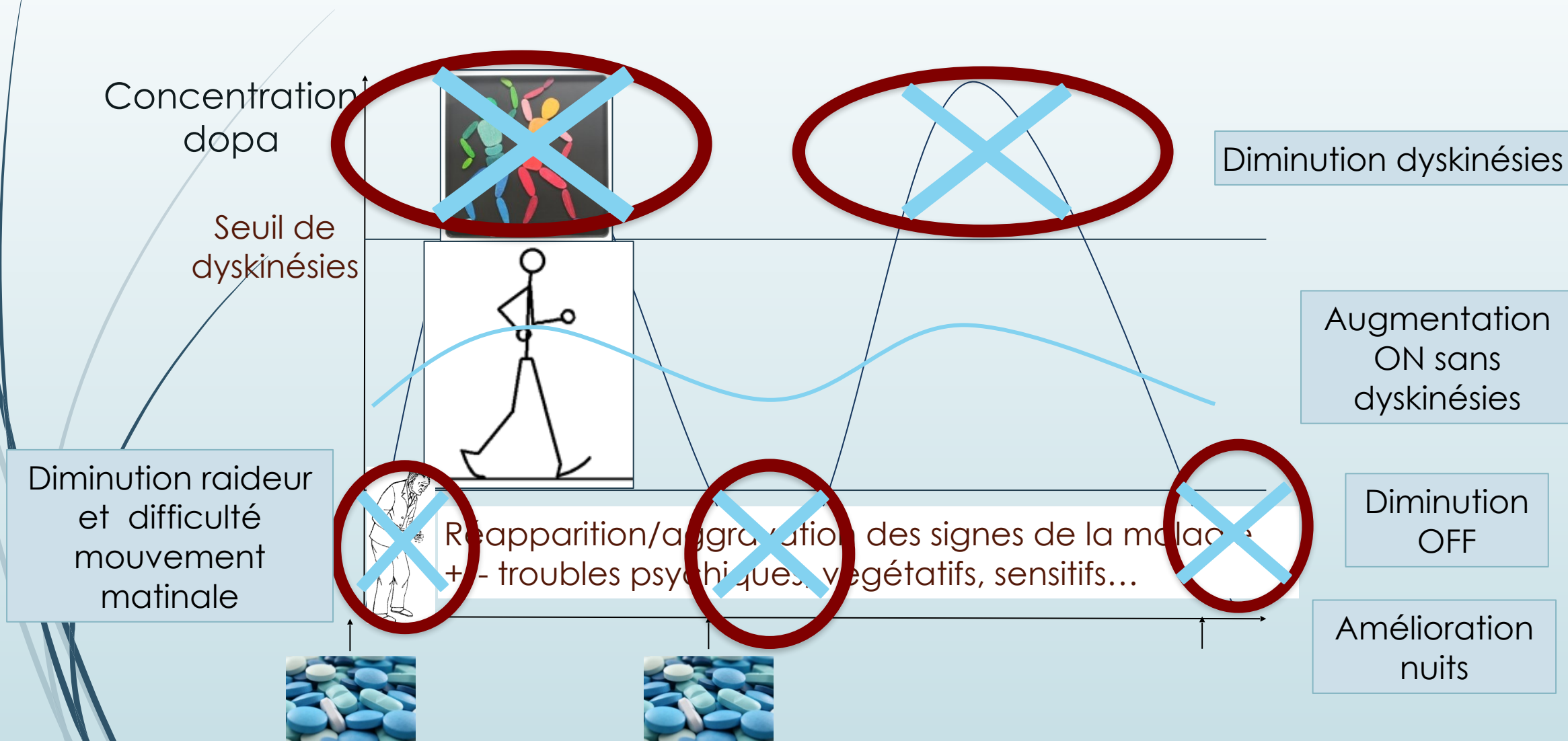


Nyholm et Jost 2022

Bientôt (si tout va bien): les pompes:

	Apokinon/dopaceptin®	Duodopa®	Scyova®	Lécigimon®
Molécule	Apomorphine	L-dopa	FosLevodopa	L-dopa+entacapone
Administration	Sous-cutanée	Gastrostomie	Sous-cutanée	Gastrostomie
Bénéfice	Amélioration fluctuations et dyskinésies			
Avantages	Simplicité d'installation Pompe Pas de geste invasif	Monothérapie Dopa	Monothérapie Installation Dopa Pompe	Monothérapie Dopa Pompe
Inconvénients	Tolérance cutanée Effets secondaires produit (somnolence, hypotension orthostatique, hallu. +/- addictions)	Lié gastrostomie Pompe	Tolérance cutanée	Lié à gastrostomie
Photo				

Les pompes: résultats

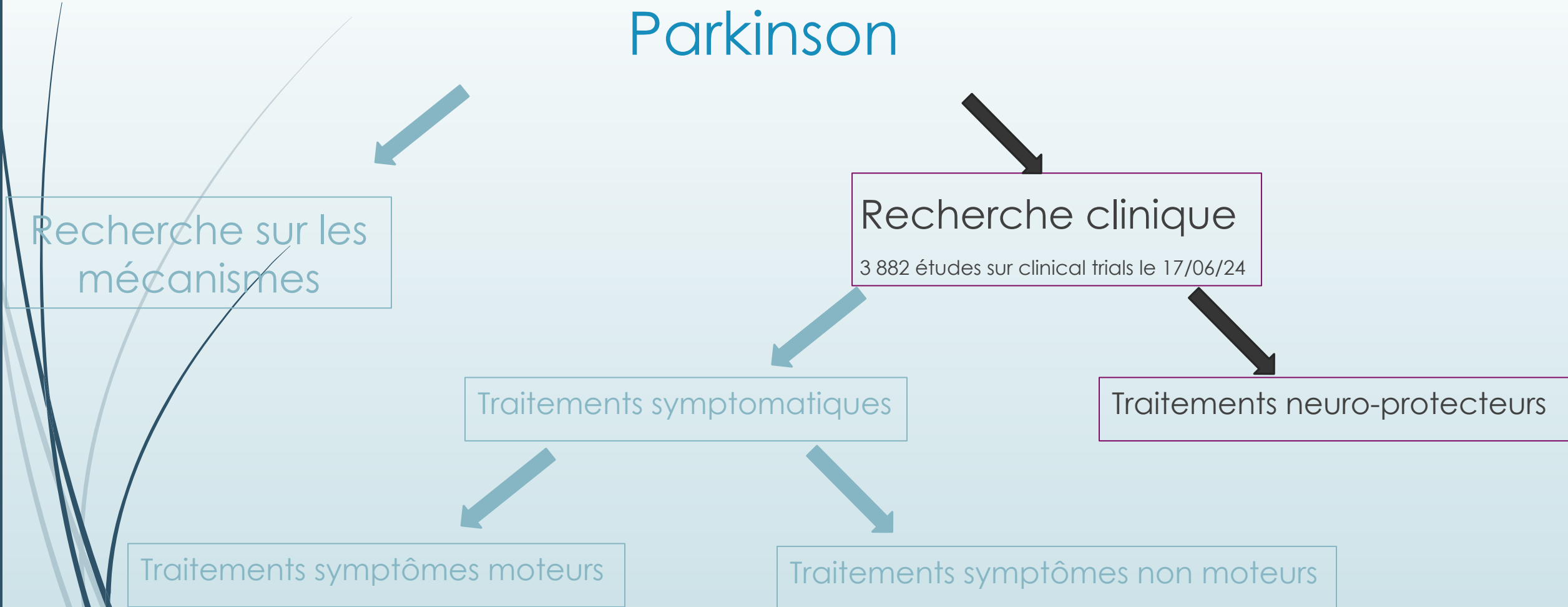


Focus sur: le cannabis



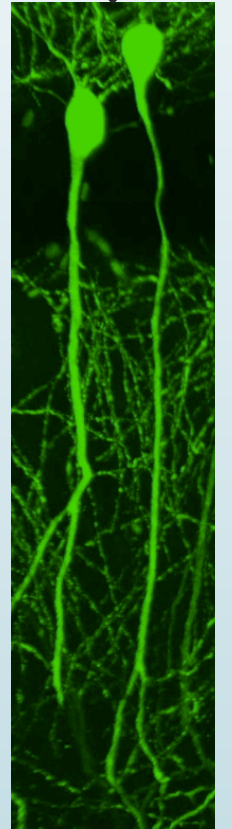
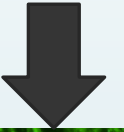
- Cannabis >110 composés biologiquement actifs dont CBD et THC
- Haute densité de récepteurs au cannabis dans cerveau
- Très nombreuses études de qualité variable, peu de patients, des substances différentes, et ciblant des symptômes différents
- 75-300 mg/j CBD; ou association THC
- Signes moteurs? Etudes randomisées négatives; Dyskinésies?
- Signes non moteurs: sommeil, douleur, anxiété (THC; Peball et al 2020)
- Effet neuroprotecteur?
- Eff: somnolence, vertiges, hypotension, nausées, pertes d'équilibre, confusion...

La recherche dans la maladie de Parkinson



La neuroprotection

- Quelle cible ?
- Un effet séduisant mais difficile à démontrer ++
- Plusieurs essais, peu de certitudes
 - ✓ Activité physique?
 - ✓ Azilect®?
 - ✓ Chélateurs du fer?
 - ✓ Nicotine?
 - ✓ Anticorps ciblant des molécules potentiellement délétères.
 - ✓ Lumière « presque infra-rouge »



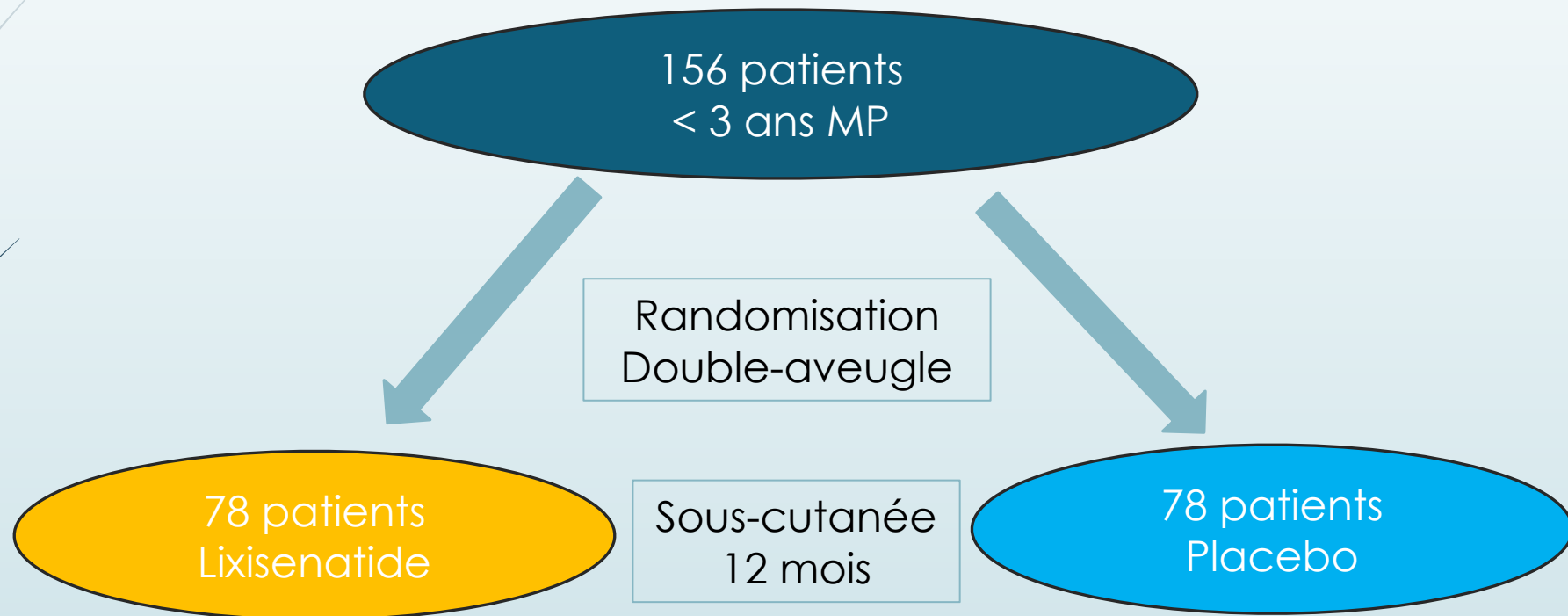


Focus sur: Le lixisenatide

- Une étude française récente, Meissner et al, 2024
- Participation des différents Centres Experts Parkinson, réseau NS'Park
- Produit: lixisénatide, agoniste GLP1, utilisé dans le diabète
- Pourquoi: diabète= un facteur de risque de MP
Les patients traités par agonistes GLP1 diminuent leur risque de MP
- Des arguments chez la souris

- Etude de phase 2, multicentrique, randomisé, double aveugle

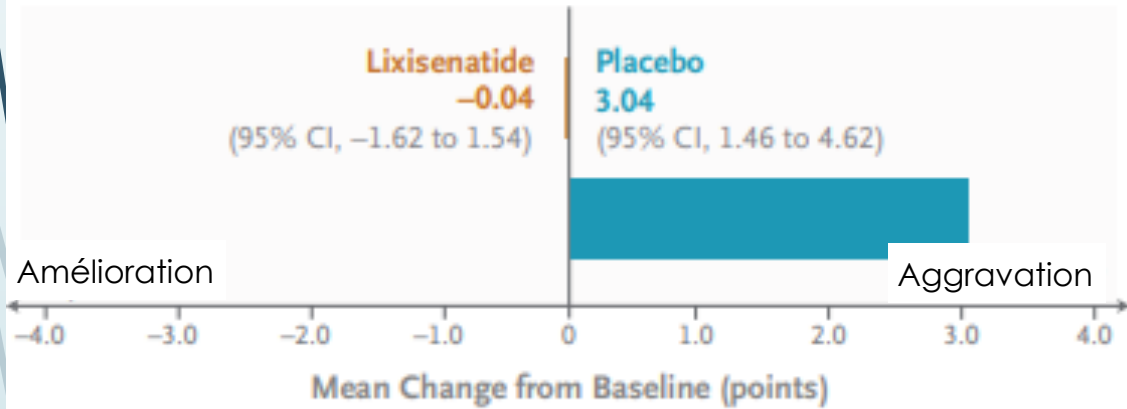
Focus sur: Le lixisenatide (2)



Focus sur: Le lixisenatide

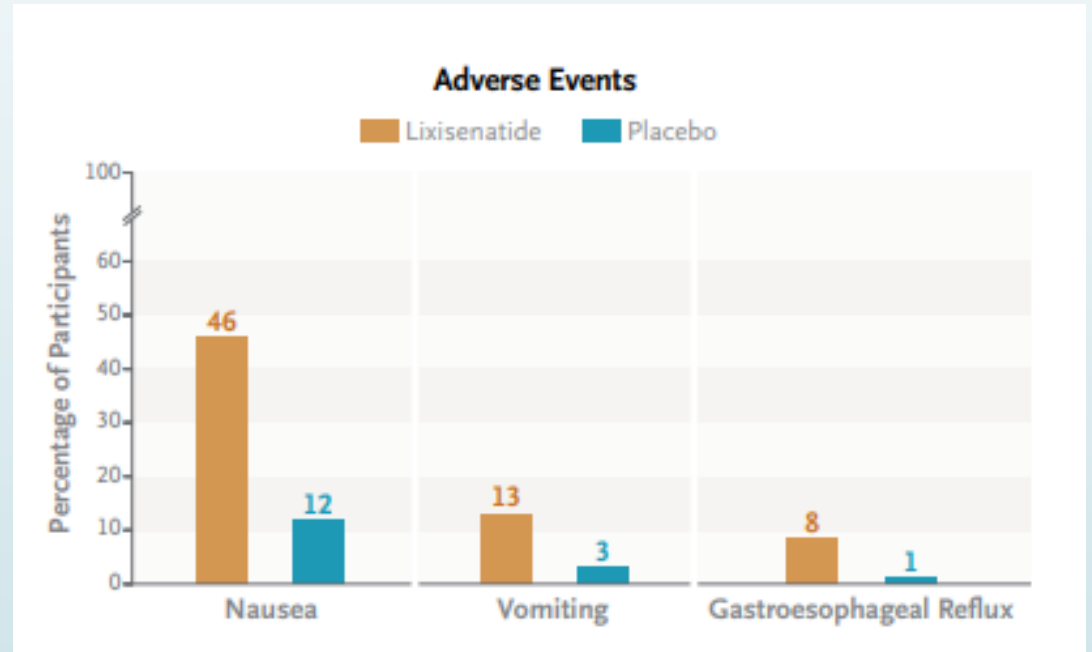
Change in MDS-UPDRS Part III Score

Difference, 3.08 (95% CI, 0.86 to 5.30); P=0.007



Adverse Events

Lixisenatide Placebo





La recherche en pratique pour VOUS

- Les Centres experts Parkinson, notamment de Caen et de Rouen participent à la recherche clinique
- Réseau national NS'Park
- Base de donnée nationale: cohorte NS'Park
- Participation à des essais cliniques, inter-régionaux, nationaux, internationaux
- Site Fox Trial Finder
- Recherche de volontaires en permanence; profil très ciblé, et différent pour chaque étude
- Demande du temps
- Apporte: +/- du bénéfice, un suivi plus rapproché, de la gratification



Les études du CEP de Caen

- ▶ ACTIFPARK:
 - ▶ Éducation thérapeutique à l'activité physique en début de maladie
- ▶ DOLHYPARK:
 - ▶ Intérêt de l'hypnose dans les douleurs liées à la maladie de Parkinson
- ▶ NS'PARK BIOLOGIQUE
 - ▶ Suivi et prélèvement génétique chez des patients <3 ans évolution ou ayant des parents atteints de MP

Les études du CEP de Caen

- ▶ INTRANCE:
- ▶ Duodopa/lecigimon
- ▶ ▲ On recherche des patients sous duodopa ▲
- ▶ (Amiens)
- ▶ Intérêt de la thermothérapie par laser dans le tremblement résistant
- ▶ D'autres études en cours d'ouverture...

Messages pour la maison

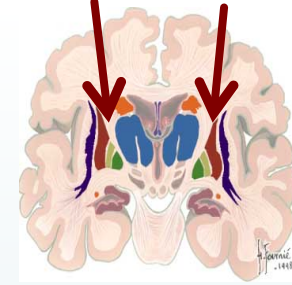


- Une maladie fréquente > beaucoup d'axes de recherche
- Un processus long, beaucoup d'appelés et peu d'élus
- Traitements symptomatiques troubles moteurs et non moteur
- Traitements neuroprotecteurs
- Qu'espérer:
 - Bientôt, deux nouvelles pompes (« seconde lignes »)
 - Et beaucoup d'études, toujours
- Pourquoi pas participer?

Merci de votre attention

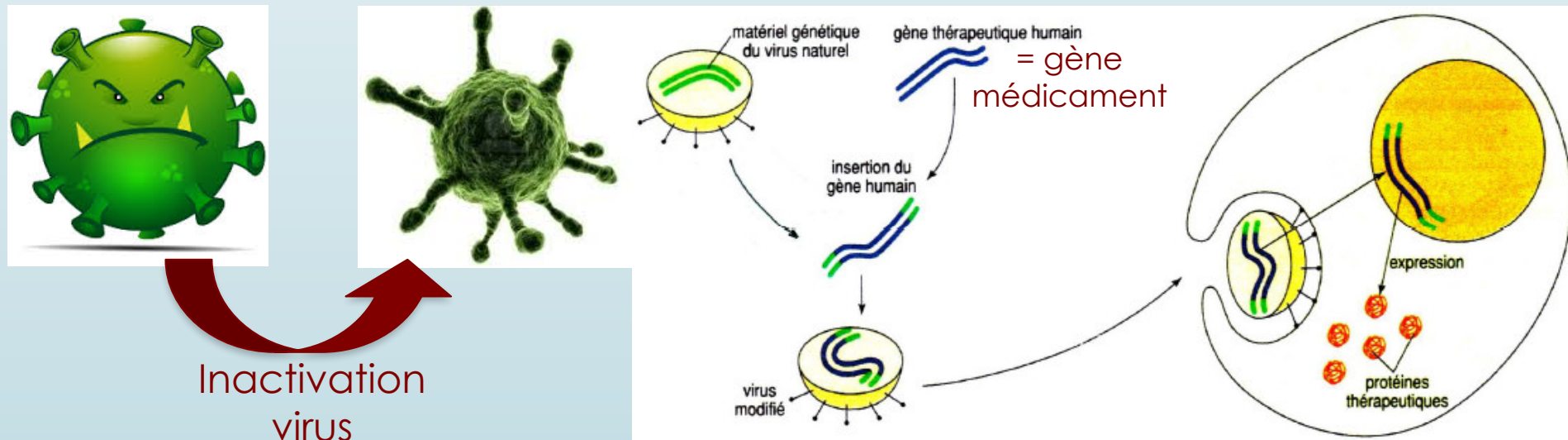


Focus sur: les biothérapies



= Ensemble des thérapeutiques basées sur l'emploi de molécules, cellules, tissus, ou organismes issus du vivant.

- 1) Infusion de facteurs de croissance.
- 2) Greffes de neurones foëtaux et de cellules souches.
- 3) Thérapie génique.





Le fer et la maladie de Parkinson

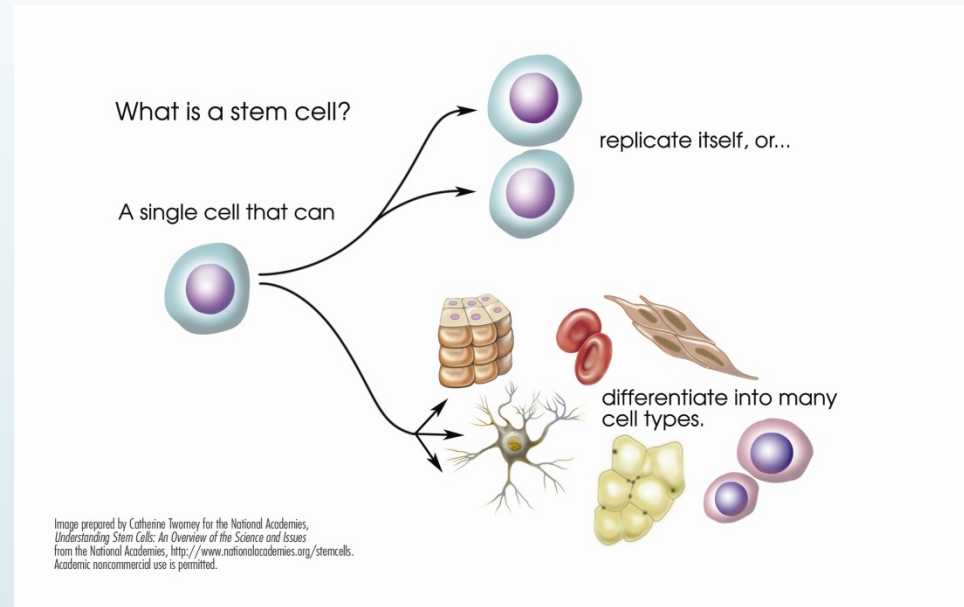
- Surcharge en fer dans certaines régions du cerveau : rôle dans le "stress oxydatif" ?
- Essai de la défériprone
 - chélateur du fer
 - étude pilote à Lille, chez un petit nombre de patients, sur un an : réduction de la charge en fer (IRM), effet ralentisseur de la maladie possible
 - essais contrôlés en cours



Focus sur: la lumière proche infra-rouge?

- Contexte: la lumière proche infra-rouge a un effet protecteur des cellules in vitro et chez l'animal
- But: délivrer de la lumière proche infra-rouge sur zones concernées par dégénérescence maladie de Parkinson: la substance noire
- Nécessité d'implantation de fibres optiques dans les ventricules du cerveau; pile
- Etude en cours, Grenoble: 14 patients (dont 7 traités par NIR), début de maladie, suivi 4 ans

Focus sur: les biothérapies: les cellules souches



- greffes de cellules foétales : trop de problèmes...
- choix du type de cellules souches non résolu
- encore expérimental