



# LA NEWSLETTER DU RESEAU PARKINSON SUD-EST

## EDITORIAL

Chers amis, chers collègues,

Voici déjà notre 3ème Newsletter, pour aborder et développer de nouvelles thématiques dans le cadre de notre Réseau PSE.

Nous allons traiter ce mois-ci dans la NL3, les actualités thérapeutiques récentes dans la MP, en regroupant quelques articles dans ce domaine (Nouvel ICOMT, IACE et troubles de la marche, Sérotonine et dyskinésies...). Par ailleurs, quelques données épidémiologiques seront également abordés (Acide urique et risque de MP). Les syndromes parkinsoniens liés aux neuroleptiques font l'objet d'une publication de 7 cas, avec vérifications neuropathologiques, apportant des éclairages sur leur physiopathologie, ainsi que leur prise en charge.

Notre prochaine Newsletter s'intéressera aux aspects cognitifs de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés pour clôturer l'exploration de différents domaines de la MP (Aspects neuropathologiques (NL1), Exercice physique et rééducation (NL 2), Pharmacologiques (NL3) et Cognitifs (NL4)) et une synthèse sur le Cannabis à visée thérapeutique dans la MP sera traitée prochainement par Christelle Baunez.

Le mois prochain se tiendra notre assemblée générale annuelle du RPSE, où j'aurai l'occasion de revenir sur cette newsletter, en expliquant les thématiques abordées, sa composition et les liens avec notre site internet du réseau. En effet, la plupart des articles faisant l'objet d'un résumé dans notre NL, sont disponibles en version intégrale sur le site du RPSE.

Les contributions de tous sont les bienvenues, en fonction des idées de chacun des membres du réseau (études, manifestation, articles...) ; elles permettront ainsi à cette NL de répondre à vos attentes et de se pérenniser...

Amicalement à toutes et à tous.

Dominique Gayraud



## Aspects pharmacologiques et études récentes dans la MP.

(D Gayraud, CHIA Aix en Provence)



Cette année 2016 n'a pas été marquée par de véritables avancées thérapeutiques majeures mais par quelques nouvelles pistes pharmacologiques intéressantes (ICOMT, IACE, Eltoprazine) que j'ai rapporté dans cette NL. Elle a aussi montré les limites actuelles de piste prometteuse (Preladenant, Antagoniste Adenosine).

- **Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial.** Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. *Lancet Neurol.* Volume 15, No. 2, p154-165, February 2016. Il s'agissait d'une **étude randomisée en double aveugle contre placebo et un comparateur actif**. Les auteurs ont évalué l'effet de l'**opicapone (un inhibiteur de troisième génération de la catéchol-O-méthyltransférase)** associé à la lévodopa chez les patients porteurs d'une **maladie de Parkinson présentant des fluctuations de fin de dose**. L'étude comportait **600 patients randomisés et 590 inclus dans l'analyse finale**. Le **traitement par l'opicapone (25, 50 mg) était supérieur au placebo** (différence moyenne par rapport à l'inclusion ( $p=0,0015$ ) et **non inférieure à l'entacapone** ( $p=0,0051$ ). Les **effets indésirables les plus fréquents étaient des dyskinésies**, une insomnie et une constipation. En **conclusion, l'addition de 50 mg d'opicapone au traitement par lévodopa chez les patients parkinsoniens avec des fluctuations de fin de dose permet de simplifier le traitement en permettant de diminuer la posologie totale de lévodopa, en augmentant l'intervalle entre deux prises, en réduisant le nombre de prises** pour maximiser le bénéfice.

- **Intérêt de la rivastigmine sur les troubles de l'équilibre dans la maladie de Parkinson: Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPOND): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.** Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JC, Whone AL, Ben-Shlomo Y. *Lancet Neurol.* 2016 Mar;15(3):249-58. Cet **essai randomisé s'est intéressé à l'effet potentiel de la modulation cholinergique** par le biais des IACE (Rivastigmine) sur les **troubles de la marche dans la maladie de Parkinson**. L'étude était **randomisée 1:1 rivastigmine** (3 mg par jour augmentés jusqu'à 12 mg/ en deux prises sur 12 semaines) **versus placebo** en double aveugle, ont été inclus **130 patients parkinsoniens ayant chuté au moins une fois dans l'année précédente et capables de marcher 18 mètres sans aide**. Le **critère principal était la différence de variabilité du temps de marche objectivé par un accéléromètre sur une distance de 18 mètres** entre les deux groupes à **32 semaines**. La **marche était étudiée dans trois conditions : normale**, avec une **double tâche simple** (fluence verbale avec une seule lettre) et une **double tâche complexe** (fluence verbale avec deux lettres alternativement). A **32 semaines**, les **patients traités par rivastigmine** ( $n=55$ ) avaient une **réduction, respectivement, de 28% et 21% en condition normale et double tâche simple**, mais pas lors de la double tâche complexe versus placebo. Le **groupe rivastigmine a moins chuté que le groupe placebo**, sans effet sur le *freezing*. Ces résultats encourageants demandent à être confirmés par une étude de phase III.

- **Eltoprazine prevents levodopa-induced dyskinesias by reducing striatal glutamate and direct pathway activity.** Paolone G, Brugnoli A, Arcuri L, Mercatelli D, Morari M. *Mov Disord.* 2015 Nov;30(13):1728-38. Des **données cliniques et précliniques impliquent le système sérotoninergique dans la genèse des dyskinésies induites par la L Dopa**. L'**eltoprazine, un agoniste mixte 5HT1 a et b**, a montré son efficacité sur les dyskinésies induites par la L Dopa chez l'animal et également chez l'homme. Dans cette étude, le **modèle expérimental était le rat lésé avec la 6-hydroxydopamine**, traité de façon chronique par la L Dopa. L'**eltoprazine atténuait dans ce modèle de façon significative l'expression et le développement des dyskinésies induites par la L Dopa**. L'effet était **médié par la prévention de l'augmentation nigrale et striatale du glutamate lors de la stimulation dopaminergique**. De nouvelles études chez l'homme seront intéressantes pour confirmer cette piste et l'implication des récepteurs 5 HT dans la modulation des dyskinésies induites par la L Dopa.

- **Preladenant as an Adjunctive Therapy With Levodopa in Parkinson Disease: Two Randomized Clinical Trials and Lessons Learned.** Hauser RA, Stocchi F, Rascol O, Huyck SB, Capece R, Ho TW, Sklar P, Lines C, Michelson D, Hewitt D. *JAMA Neurol.* 2015 Dec;72(12):1491-500. Le preladenant est un antagoniste des récepteurs adénosine 2A qui a montré dans un essai de phase IIb contrôlé *versus* placebo une réduction du temps OFF. **Deux essais de phase III randomisés en double aveugle, preladenant *versus* placebo**, ont été menés sur 12 semaines chez des patients parkinsoniens traités par lévodopa avec fluctuations motrices. L'objectif primaire était les modifications du temps OFF entre l'inclusion et S12. Le preladenant était par ailleurs bien toléré (tendance à la constipation). Cependant, dans les 2 essais, le **Preladenant n'était pas supérieur au placebo pour réduire le temps OFF.**

- **Acide urique et maladie de Parkinson. Prospective study of plasma urate and risk of Parkinson disease in men and women.** Gao X, O'Reilly ÉJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. *Neurology.* 2016 Feb 9;86(6):520-6. Dans cette étude cas-témoins, basée sur 90214 volontaires de trois cohortes américaines, les auteurs ont identifié 388 nouveaux cas de patients parkinsoniens (202 hommes et 186 femmes), depuis le prélèvement sanguin, qui ont été appariés à 1267 témoins. La maladie de Parkinson était confirmée par l'analyse du dossier. Les auteurs ont observé que les hommes, mais pas les femmes, qui avaient des taux d'acide urique plus élevés avaient moins de risque de développer une maladie de Parkinson, suggérant un possible effet protecteur de l'acide urique sur le risque de maladie de Parkinson ou sur la progression de la maladie pendant sa phase préclinique.

- **Syndrome parkinsoniens des neuroleptiques : quoi de neuf ? Neuroleptic-induced Parkinsonism: Clinicopathological study.** Shuaib UA, Rajput AH, Robinson CA, Rajput A. *Mov Disord.* 2016 Mar;31(3):360-5. Cette étude s'intéressait à la **problématique des syndromes parkinsoniens liés aux neuroleptiques**, la plus commune des causes iatrogènes. **Très peu de cas autopsiques** ont été rapportés dans la littérature jusqu'à présent. Sept observations étaient étudiées, avec à chaque fois une vérification neuropathologique. **Six patients étaient sous neuroleptiques classiques, et un sous Metoclopramide.** Trois cas furent traités par Levodopa pour lutter contre le syndrome parkinsonien. Dans **deux cas, le syndrome parkinsonien régressa à l'arrêt** du traitement, et les **données autopsiques révélèrent une maladie de Parkinson préclinique.** Dans **quatre autres cas, le traitement neuroleptique fut maintenu** jusqu'au décès. Chez ces patients, **aucun argument neuropathologique n'était retrouvé en faveur d'une maladie de Parkinson.** En conclusion, **cette étude montre de façon remarquable que la régression des symptômes après l'arrêt des neuroleptiques n'élimine pas une maladie de Parkinson sous-jacente.** L'intérêt d'une imagerie de type Dat Scan reste donc indispensable dans ce cadre pour écarter une MP même si les symptômes régressent à l'arrêt du traitement.

⚠ **Vous pourrez retrouver les analyses plus complètes de ces articles sur le site du Réseau Parkinson Sud-Est.**

### Etudes pharmacologiques dans le Réseau Parkinson Sud-Est :

#### - **Maladie de Parkinson :**

- **M Parkinson de Novo :**
  - Etude Fairpark : neuroprotection par chélation du Fer (Desferiprone) chez des patients de novo naïfs de tout traitement, durée de 9 mois, dans la MP. Marseille.
- **M Parkinson à un stade précoce/lune de miel (en cours) :**
  - Etude Prémansky (influence de l'Amantadine à un stade précoce sur la survenue des dyskinésies). Marseille, Aix en Provence.
- **M Parkinson avancée/fluctuations motrices (en cours) :**
  - Etude B7601003, Pfizer- PF-06649751 étude sur les fluctuations motrices dans la MP. Aix en Provence.
  - Etude Oxydopa (douleurs dans la MP), Dr Viallet, Dr Gayraud, Aix en Provence, Montpellier.
  - Evaluation de l'effet de l'apomorphine en continu la nuit sur les troubles du sommeil chez le patient parkinsonien insomniaque APOMORPHEE. Dr V. Cochen De Cock (Montpellier), Pr E.Flammand-Roze (Paris). ⚠ **Résumé de l'étude sur le site du RPSE.**
  - Amantadine à libération prolongée Etude ADAMAS 302,304 : Montpellier.
  - Levodopa inhalée pour les épisodes off (Etude CIVITAS). Marseille, Nîmes, Montpellier.
  - Etude SKY : évaluation effet desferiprone dans la maladie de Parkinson débutante (< 3 ans). Montpellier
  - Naftazone : CLEVEXEL (Naftazone), patients dyskinétiques et fluctuants, étude courte mais nécessité d'une hospitalisation de 3 jours. Marseille.

#### - **Syndromes Parkinsoniens Atypiques :**

- **Atrophie Multi-Systématisée (AMS) :**
  - DOPS-AMS (Threo-DOPS), patients AMS avec hypotension orthostatique, durée de l'étude: 3 mois. Marseille.
- **Paralysie Supra-Nucléaire progressive (PSP) :**
  - RIVA-PSP (rivastigmine), PSP avec chutes mais toujours ambulatoires, durée de l'étude: 6 mois. L'essai doit débuter en juillet. Marseille.

#### - **Autres :**

- **Tremblement du chef :**
  - PHRC (Allergan), Toxine Botulinique et tremblement du chef : Marseille, Nîmes, Aix en Provence.

### Etudes non pharmacologiques dans le Réseau Parkinson Sud-Est : ⚠ **Résumé de ces études sur le site du RPSE.**

- **La Luminothérapie dans la maladie de Parkinson :** Effet sur les symptômes moteurs, le sommeil, les rythmes circadiens et l'humeur. Coordonnée par le CHU de Strasbourg, en cours à Montpellier Clinique Beau Soleil.
- **Exploration en NIRS de l'amélioration du mouvement pendant le trouble du comportement en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson.** Montpellier Clinique Beau Soleil. (Début des inclusions Janvier 2016)

### Informations diverses du RPSE :

- Colloque à Paris sur la rééducation fonctionnelle, à Paris le 18/11/2016 de 9h à 17h30, Maison des Associations et de la Solidarité, 75013 Paris.

Pour toute question ou remarque sur cette newsletter, pour la faire évoluer, contacter par mail le rédacteur ([dgayraud@ch-aix.fr](mailto:dgayraud@ch-aix.fr)) ou le Réseau ([reseauparkinsonsudest@gmail.com](mailto:reseauparkinsonsudest@gmail.com))