

## MALADIE DE PARKINSON

### Un traitement du diabète ralentirait la progression de la maladie de Parkinson, une innovation mondiale attendue depuis plus de 30 ans !

*Dirigée par les professeurs Olivier Rascol, neuro-pharmacologue au CHU de Toulouse et Wassilios Meissner, neurologue au CHU de Bordeaux, tous deux membres du réseau français de recherche clinique NS-PARK\* (FCRIN)\*\* sur la maladie de Parkinson à l'initiative de ce projet, l'étude LixiPark est la première étude clinique multicentrique montrant que le lixisénatide, un médicament déjà développé et commercialisé pour le traitement du diabète de type 2, permettrait de ralentir la progression des symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Une 1<sup>ère</sup> mondiale dans le domaine **qui vient d'être publiée dans le prestigieux New England Journal of Medicine!***



La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative touchant 250 000 personnes en France et 10 millions dans le monde. Processus évolutif s'aggravant de façon progressive avec le temps, elle entraîne principalement la survenue de troubles de la motricité (lenteur du mouvement, raideur des membres, tremblements), source de handicap et de perte d'autonomie chez de nombreux patients. Les symptômes moteurs de cette maladie résultent de la disparition progressive dans le cerveau des neurones dopaminergiques responsables de la fabrication de la dopamine, molécule chimique participant au contrôle des mouvements.

On dispose depuis 50 ans de médicaments comme la L-DOPA, capables de corriger le manque de dopamine, atténuant ainsi l'expression clinique des symptômes. En revanche, ces médicaments ne sont pas efficaces pour enrayer l'aggravation des symptômes au fil des années car ils ne s'attaquent pas à la cause de la maladie (la perte progressive des neurones dopaminergiques) mais à sa conséquence (le manque de dopamine). Des données préliminaires dans des modèles de maladie de Parkinson suggèrent que des médicaments déjà utilisés pour traiter le diabète, tels que les agonistes du récepteur GLP-1 (dont fait partie le lixisénatide), amélioreraient la survie des cellules dopaminergiques et pourraient donc ralentir la progression de la maladie de Parkinson. Il restait à évaluer les effets chez les patients.

L'essai clinique LixiPark a donc étudié le bénéfice potentiel de ce médicament chez des patients atteints de maladie de Parkinson. Aujourd'hui, la première phase de test touche à sa fin et les résultats en sont positifs. Un message d'espoir pour les malades.

Pendant un an, les équipes de 21 centres de recherche du réseau français NS-Park\* ont évalué en double insu versus placebo l'efficacité du lixisénatide chez 156 malades volontaires âgés de 40 à 76 ans, au début d'évolution de la maladie.

Le résultat de l'étude confirme l'hypothèse de départ : après 1 an de suivi, le groupe ayant reçu le placebo a présenté une aggravation du score global des symptômes moteurs de 3 points, alors que le score du groupe traité par le lixisénatide est resté inchangé, sans signe d'aggravation. La différence est significative, et l'interprétation la plus plausible de cette observation est que la perte des neurones dopaminergiques a été plus faible chez les patients ayant reçu le lixisénatide par rapport à ceux ayant reçu le placebo, témoignant d'un effet « neuroprotecteur » du médicament.

*« Depuis 30 ans, nous tentons de comprendre comment ralentir l'aggravation de la maladie de Parkinson. De nombreux chercheurs ont essayé d'apporter des réponses, sans succès chez les malades à ce jour. Dans l'étude LixiPark, nous sommes partis du constat que les sujets diabétiques semblent avoir un risque accru de développer une maladie de Parkinson et que celle-ci semble progresser plus rapidement chez eux. Parallèlement, des tests de laboratoire ont apporté des arguments montrant que des récepteurs impliqués dans les mécanismes du diabète joueraient aussi un rôle dans les mécanismes responsables de la perte de certains neurones du cerveau. Puisque des médicaments comme le lixisénatide étaient déjà disponibles pour traiter le diabète, nous avons pris la décision d'en évaluer les effets chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Comme nous l'espérons, nous avons observé un résultat en faveur d'un effet neuroprotecteur. Il s'agit du premier essai clinique multicentrique à large échelle apportant le signal d'efficacité recherché depuis tant d'années. Un résultat véritablement innovant car nous ne disposons actuellement que de traitements antiparkinsoniens « symptomatiques », masquant l'expression clinique des signes de la maladie mais dénués d'efficacité sur son origine et son aggravation avec les années. Ces premiers résultats positifs sur le ralentissement de la progression de la maladie de Parkinson constituent donc une avancée significative dans la prise en charge future de cette maladie et un enjeu majeur de santé publique »* commentent les Professeurs Olivier Rascol et Wassilios Meissner.

### **Une étude soutenue par de nombreux acteurs publics et privés**

Essai de phase 2 coordonné par les Prs Olivier Rascol (NS-PARK, F-CRIN, CHU et Université de Toulouse) et Wassilios Meissner (NS-PARK, F-CRIN, CHU et Université de Bordeaux), LixiPark a pu voir le jour grâce au soutien et à la contribution de nombreux acteurs publics et privés : le CHU de Toulouse, promoteur de l'étude ; le Centre d'Investigation Clinique de Toulouse qui a coordonné son déroulement ; l'infrastructure nationale de recherche clinique F-CRIN, portée par l'INSERM, par l'intermédiaire de deux de ses 20 composantes : le réseau NS-Park qui a conçu l'essai et recruté les patients et la plateforme Euclid qui a analysé les résultats ; le Ministère du Travail, de la Santé, et des Solidarités qui a financé une partie du projet (PHRC-16-0402) ; Cure Parkinson, une fondation caritative anglaise qui a financé l'autre partie de l'étude ; et le laboratoire Sanofi qui a fourni gracieusement le médicament et le placebo.

Tous deux insistent aussi sur le fait que l'étude LixiPark ne constitue que la première étape d'un long processus avant que l'on ne puisse envisager de traiter « en routine » les patients atteints de maladie de Parkinson avec des médicaments tels que le lixisénatide. D'autres études seront en effet nécessaires pour confirmer l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans cette indication potentielle et mieux en apprécier le rapport bénéfice-risque chez des patients à différents stades de la maladie suivis pendant une durée d'observation supérieure à un an.

#### **\*A propos de NS-PARK(F-CRIN)**

Labellisé F-CRIN en 2014, le réseau NS-PARK (F-CRIN) est un réseau national de recherche clinique sur la maladie de Parkinson et les mouvements anormaux. Il regroupe les investigateurs et cliniciens chercheurs de 27 centres

français dont les 25 centres experts Parkinson français. Sa gouvernance est assurée par un bureau exécutif composé d'un coordonnateur, le Pr Olivier Rascol (Toulouse), d'un co-coordonnateur, le Pr Jean-Christophe Corvol (Paris, Pitié Salpêtrière), auxquels sont associés les Pr David Devos (Lille) et Stéphane Thobois (Lyon). NS-PARK a pour objectif de faciliter la recherche clinique dans le domaine de la maladie de Parkinson et des mouvements anormaux et de contribuer au développement de thérapies innovantes pour améliorer la prise en charge des patients atteints de ces pathologies. Le réseau est labellisé et financé par l'infrastructure nationale de recherche clinique F-CRIN. Il reçoit également un soutien financier annuel de l'Inserm et du ministère de la Santé dans le cadre du plan Maladie Neurodégénératives de la DGOS (plan MND).

### **\*\*A propos de F-CRIN**

Créée en 2012, portée par l'INSERM et financée par l'ANR et le ministère de la Santé, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une infrastructure d'excellence au service de la recherche clinique française. Elle a pour but de renforcer la compétitivité de la recherche clinique française à l'international, d'identifier et labelliser les réseaux de recherche, faciliter la mise en place d'essais cliniques académiques ou industriels, et développer l'expertise des acteurs de la recherche clinique, en mutualisant les savoir-faire, les objectifs et les moyens. L'organisation, qui dispose d'une unité de coordination nationale localisée à Toulouse, a déjà labellisé et fédère actuellement 16 réseaux d'investigation clinique ciblant des maladies d'importance en termes de santé (Maladie du motoneurone/maladie de Charcot, Sepsis, Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, Asthme Sévère, Maladies cardiovasculaires, Sclérose en Plaques, Obésité, Troubles psychotiques, Dermatite atopique, Maladies de la rétine, Maladies Cardiorénales, Thrombose, Vaccinologie, Parkinson et maladies du mouvement, Pédiatrie, Accidents cérébrovasculaires), 3 réseaux d'expertise et de méthodologie (Maladies Rares, Dispositifs Médicaux, Epidémiologie) et une plateforme de supports sur mesure offrant l'ensemble des services nécessaires à la conduite des essais cliniques. Au total, F-CRIN associe une collectivité de plus de 1400 professionnels en recherche clinique. F-CRIN bénéficie du soutien de l'INSERM, du ministère de la Santé, de plusieurs CHU, d'Universités de Fondations et d'industriels. Pour plus d'informations : <https://www.fcrin.org/>

**Contact presse - EVE'VOTREDIRCOM - servicepresse@votredircom.fr – 06 62 46 84 82**