

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 15 Octobre 2024

Agonistes du GLP1, quel impact dans la maladie de parkinson?

Dre Vanessa Fleury, Neurologie

L'[article du jour](#) est une étude qui teste l'utilisation d'un agoniste GLP-1 (Lixisenatide) dans les stades précoces de la maladie de Parkinson.

Contexte

A ce jour, il n'existe pas de traitement neuroprotecteur pour la maladie de Parkinson. Ce sont les antidopaminergiques qui sont utilisés pour combler à la perte de dopamine.

Les personnes avec un diabète de type 2 sont plus à risque de développer la maladie. Parmi eux, la prévalence est plus faible lorsqu'ils sont traités par agoniste GLP-1.

Il existe une association entre la résistance à l'insuline cérébrale et l'agrégation d' α -synucléine, marque physiopathologique de la maladie de Parkinson.

6 agonistes GLP-1 sont en cours d'étude dans la maladie de Parkinson.

Ceux-ci ont une action multi-systémique, sur le cerveau, le cœur, le foie, le pancréas et sur le système digestif.

- Pancréas: \uparrow la sécrétion d'insuline et \downarrow la sécrétion de glucagon
- Cerveau: \downarrow la neuro-inflammation et \downarrow apoptose

Méthodologie

essai de phase 2 en France, sur 21 centres, en double aveugle, randomisé 1:1 et contrôlé par placebo.

Inclusion: Parkinson < 3 ans, 40 à 73 ans, stable sous dopaminergiques depuis > 1 mois. \rightarrow pas de modification de traitement dans les 6 premiers mois de l'étude

Exclusion: stade avancé, Complications motrices, troubles cognitifs, diabète, sous GLP-1, pathologies digestives comme pancréatite, BMI trop faible.

Intervention: injection sous cutanée le Lixisenatide ou placebo 1x/j pendant 12 mois, en plus de leur traitement dopaminergique. La dosage passe de 10 μ g à 20 μ g après 14j.

Évaluations: 6 mois et 12 mois sur le plan moteur et non moteur, et des effets secondaires. Puis à nouveau après 2 mois de wash-out, sans le traitement dopaminergique.

Résultats

Sur les 78 personnes incluses, 74 ont terminé l'étude.

Efficacité: le groupe traité montre une stabilisation de la sévérité motrice, alors que le groupe placebo s'aggrave. Il y a une différence de 3 points sur 132. C'est légèrement en dessous de la valeur cliniquement significative fixée par les auteurs (3,25).

Issues secondaires

Moteur: L'évaluation à 14 mois après 2 mois sans traitement montre que la différence de 3 points du score moteur est maintenue.

Dosage dopaminergique: les patients sous Lixisénatide prennent 4 mg en plus, ce qui est mineur.

Effets secondaires

- nausées: 46 % → diminution du dosage à 10 µg pour 36% des patients totaux.
- Vomissements 13%, reflux gastro-oesophagien 8%, perte de poids 8%

Un seul événement d'effet indésirable grave a eu lieu: 1 pancréatite.

Conclusions des auteurs

- Réduction de la progression de l'incapacité motrice à 1 an
- MAIS: amélioration modeste et inférieure au seuil cliniquement significatif et il n'y a pas d'amélioration sur le plan non moteur.
- Nausées fréquentes qui nécessitent la baisse du dosage dans 30% des cas.
- Besoin: essai sur une plus grande population et suivi prolongé.

Discussion

- La différence observée est-elle liée à un effet symptomatique ou neuroprotecteur?
→ pas possible de répondre car il n'y a pas d'imagerie (DatScan?), le suivi est court, et le Lixisenatide augmente le taux de dopamine dans l'espace synaptique chez l'animal.

La prescription de GLP-1 n'est donc pas recommandée chez des patients non-diabétiques, car le bénéfice est faible et les effets secondaires potentiellement plus élevés.

Par contre, c'est plutôt recommandé pour les patients diabétiques, à la place d'un autre traitement.

