

Le venin d'abeille dans le traitement de la maladie de Parkinson

Andreas Hartmann
INSERM UMR 1127 &
Centre d'Investigation Clinique
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

**21^{ème} congrès national de l'Apiculture
Clermond-Ferrand, 28 octobre 2016**

Centre d'Investigation Clinique
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

UPMC
PARISUNIVERSITAS

Instituts
thématiques  **Inserm**
Institut national
de la santé et de la recherche médicale


ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS


ICM
Institut du Cerveau
et de la Moelle épinière

Mireille l'Abeille

Antoon Krings



GALEIMARD JEUNESSE / GIBOULEES

Cas clinique

- Patient avec MPI (né en 1947) diagnostiqué en 1995
- Désensibilisation au venin d'abeille débutée en 2004
- Après 6 mois: UPDRS III ↓ 70% après injections mensuelles de venin d'abeille (30-60 min après injection)
- Arrête son traitement antiparkinsonien pendant 2 semaines post-injection
- A 600 mg d'équivalent lévodopa juste avant la prochaine injection (1200 mg *avant* la cure de désensibilisation)
- Arrêt des fluctuations motrices, des chutes ou de la somnolence
- Vérifié par placebo
- H & Y III -> II

Venin d'abeille

Classe de composés	Composés	Pourcentage de masse sèche	nmol par piqûre
Enzymes	Phospholipase A2	10-12	0,23
	Hyaluronidase	1-2	0,03
	Phosphomonoestérase acide	1,0	-
	α -D-glucosidase	0,6	-
	Lysophospholipase	1,0	0,03
Polypeptides	Mélicitine	40-50	10-12
	Mélicitine-F	0,01	0,003
	Apamine	3	0,75
	Peptide dégranulant les mastocytes	2	0,6
	Sécapine	0,5	0,13
	Tertiapine	0,1	0,03
	Tertiapine	-	-
	Inhibiteur de protéase Procamine A et B	1,4	2,0
Basses masses moléculaires	Histamine	0,66-1,6	5-10
	Dopamine	0,13-1	2,7-5,5
	Noradrénaline	0,1-0,7	0,9-4,5

Canaux SK/Ca²K⁺

- ✓ Participent à l'après-hyperpolarisation des neurones dopaminergiques (Wolfart et al., J. Neurosci., 2001)
- ✓ Jouent un rôle majeur dans la transition du mode de décharge tonique vers un mode « burst » (Waroux et al., Eur. J. Neurosci., 2005)
- ✓ Peuvent être bloquée spécifiquement par l'apamine
- ✓ Sous-unités SK3 exprimées dans les neurones dopaminergiques de la substance noire



FRANCE
PARKINSON



THE MICHAEL J. FOX FOUNDATION
FOR PARKINSON'S RESEARCH

Bee Venom and Its Component Apamin as Neuroprotective Agents in a Parkinson Disease Mouse Model

Daniel Alvarez-Fischer^{1,2,3,4,5,8,9*}, Carmen Noelker^{1,2,3,4,5*}, Franca Vulinović⁸, Anne Grünewald⁸, Caroline Chevarin⁶, Christine Klein⁸, Wolfgang H. Oertel⁵, Etienne C. Hirsch^{1,2,3,4}, Patrick P. Michel^{1,2,3,4}, Andreas Hartmann^{1,2,3,4,7*}

April 2013 | Volume 8 | Issue 4 | e61700

International Journal of Neuropsychopharmacology (2014), 17, 1295–1306. © CINP 2014
doi:10.1017/S1461145714000236

SK channel blockade reverses cognitive and motor deficits induced by nigrostriatal dopamine lesions in rats

Lin Chen^{1†}, Thierry Deltheil^{1†}, Nathalie Turle-Lorenzo¹, Martine Liberge¹, Corinne Rosier¹, Isabelle Watabe², Leam Sreng³, Marianne Amalric^{1‡} and Christiane Moure^{1‡}

RESEARCH ARTICLE

Bee Venom Alleviates Motor Deficits and Modulates the Transfer of Cortical Information through the Basal Ganglia in Rat Models of Parkinson's Disease

Nicolas Maurice^{1*}, Thierry Deltheil², Christophe Melon¹, Bertrand Degos^{3,4},
Christiane Murre², Marianne Amalric², Lydia Kerkerian-Le Goff¹

1 Aix Marseille Université, CNRS, IBDM UMR 7288, Marseille, France, 2 Aix Marseille Université, CNRS, LNC UMR 7291, Marseille, France, 3 INSERM, CNRS, Collège de France, CIRB UMR 7241 U-1050, Paris, France, 4 APHP, Département des Maladies du Système Nerveux, Centre Expert Inter-Régional Ile de France de la Maladie de Parkinson, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

✉ These authors contributed equally to this work.

* nicolas.maurice@univ-amu.fr



L'étude

Nombre de sujets nécessaire : 40 patients

Durée de participation de chaque sujet : 13 mois maximum

Durée de la période d'inclusion : 24 mois

Durée totale de la recherche : 37 mois

Durée de la période d'exclusion : un mois après la dernière injection du produit.

Méthologie

Étude monocentrique, contrôlée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'effet d'une thérapie par venin d'abeille contre placebo chez les patients parkinsoniens avec traitement symptomatique concomitant au stade Hoehn et Yahr 1,5-3, après 11 mois de traitement.

Critère d'évaluation 1°

Quantifier la magnitude d'un **potentiel effet symptomatique** à long terme suite à l'injection de venin d'abeille, évaluée grâce à l'évolution du score moteur de l'échelle UPDRS (UPDRS III) avant et après injection à M11.

Critères d'évaluation 2°

1. Étudier l'influence d'une thérapie par venin d'abeille (100 µg/mois) sur la **progression de la maladie de Parkinson**. Cette progression sera évaluée grâce à l'évolution du score moteur de l'échelle UPDRS (UPDRS III). Une mesure annexe sera **l'évolution des doses concomitantes du traitement dopaminergique**.
2. **Corréler la progression des symptômes avec la dénervation nigrostriatale observée par imagerie SPECT (DaTSCAN)**. La dénervation du striatum sera examinée avec une gammacamera 3 têtes en utilisant un ligand DAT (Amersham™) qui estime la perte de synapses dopaminergiques. Ces données d'imagerie seront corrélées avec les données cliniques obtenues à l'aide de l'UPDRS III.
3. Quantifier l'évolution (apparition, progression ou régression) de **fluctuations motrices** sur la durée de l'étude suite au traitement par venin d'abeille. Cette évolution sera évaluée grâce à l'évolution du score de fluctuations motrices de l'échelle UPDRS (UPDRS IV).

Critères d'inclusion

- Patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique d'après les critères de la Parkinson's Disease Society Brain Bank (Hughes *et al.*, 1992)
- Age > 40 ans (exclusion de formes juvéniles)
- Stade Hoehn and Yahr 1,5-3 en « off »
- DaTSCAN pathologique
- IRM excluant des formes secondaires ou atypiques de syndromes parkinsoniens
- Négatifs à l'intradermoréaction pour le venin d'abeille

Critères de non-inclusion

- Maladie de Parkinson au stade Hoehn & Yahr $< 1,5$ ou > 3
- **Intradermoréaction positive contre le venin d'abeille**
- **IgE positifs au venin d'abeille**
- **Allergie connue au venin d'abeille**
- Contre-indications au traitement par venin d'abeille Alyostal[®]
- Syndrome parkinsonien atypique (vérifié par IRM)
- Insuffisance rénale ou hépatique ou anomalie significative sur le bilan sanguin ou l'ECG effectué lors de l'étude
- DaTSCAN normal

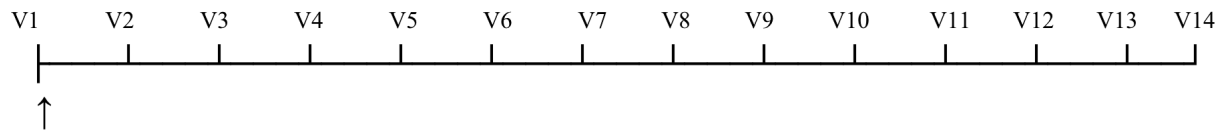
Déroulement

Inclusion

Randomisation (réalisé par l'investigateur entre V1 et V2)

↓ Première injection

↓



↑
Sélection

a. Suivi des patients

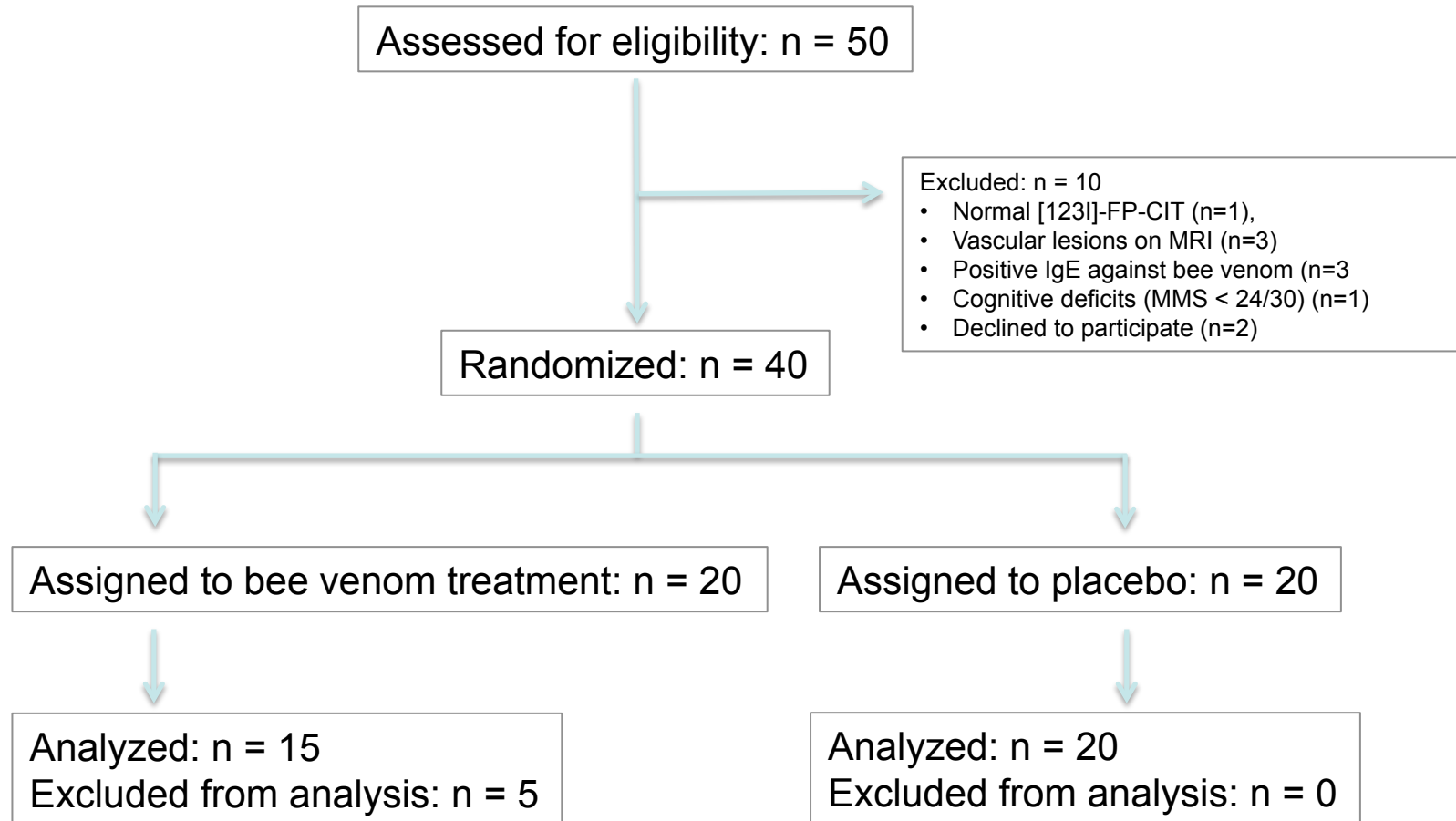
La chronologie et le contenu des visites sont résumés en annexe 1

i. Chronologie des visites

- V1 : visite de sélection et SPECT
- V2 : visite de première injection (M0)
- V3 – V13 : visites de suivi
- V14 (12 mois après randomisation = M12) : visite de fin d'étude et SPECT

Mois	M - 1	M0	M1 – M11	M12
N° de la visite	V1	V2	V3 – V13	V14
Description	Visite de sélection	Visite d'inclusion avec 1 ^{ère} injection	Visites de suivi	Visite de fin d'étude
Contenu				
Signature du consentement	+			
Examen clinique, taille	+			+
ECG	+	+	+	+
Bilan sanguin	+	+	+	+
Intradermoréaction au venin d'abeille	+			
Détermination des IgE au venin d'abeille	+		+ à V3, V5, V7, V9 et V11	+
Poids et signes vitaux	+	+	+	+
Vérification des co-traitements	+	+	+	+
Vérification des antécédents médicaux et chirurgicaux	+			
MMS	+			+
BREF	+			+
PDQ-39		+		+
UPDRS I - IV	+	+	+	+
Schwab & England	+	+	+	+
Echelle ségmentale	+	+	+	+
Vidéo UPDRS III		+	+(V13 uniquement)	
Recueil effets indésirables		+	+	+
Hoehn & Yahr	+	+	+	+
SPECT	+			+
IRM	+			
Injection venin d'abeille/placebo		+	+	

Study flowchart



Résultats (1)

	Placebo (Median ; IQR)	Bee venom (Median ; IQR)
Age (years)	63.3 ; 8	60.3 ; 15
Time since diagnosis (years)	5.6 ; 4	5.9 ; 4.4
Time since first symptoms (years)	6.3 ; 5.1	6.2 ; 5
BREF	17 ; 0.5	17 ; 1.5
MMS	30 ; 2	29 ; 2
UPDRS I	1 ; 1	1 ; 2
UPDRS II	10.5 ; 7	9.5 ; 5
UPDRS III (off)	29 ; 16	25 ; 11
UPDRS IV	3 ; 2.5	3.5 ; 3.5
Schwab and England scores		
- 70	2 (10%)	0
- 80	13 (65%)	9 (45%)
- 90	4 (20%)	9 (45%)
-100	1 (5%)	2 (10%)
Hoehn and Yahr stages		
- 2	7 (35%)	6 (30%)
- 2.5	11 (55%)	14 (70%)
- 3	2 (10%)	0
PDQ-39 – summary index	22.6 ; 20	24.7 ; 12.7
Mean LED	512 ; 450	391 ; 306

Résultats (2)

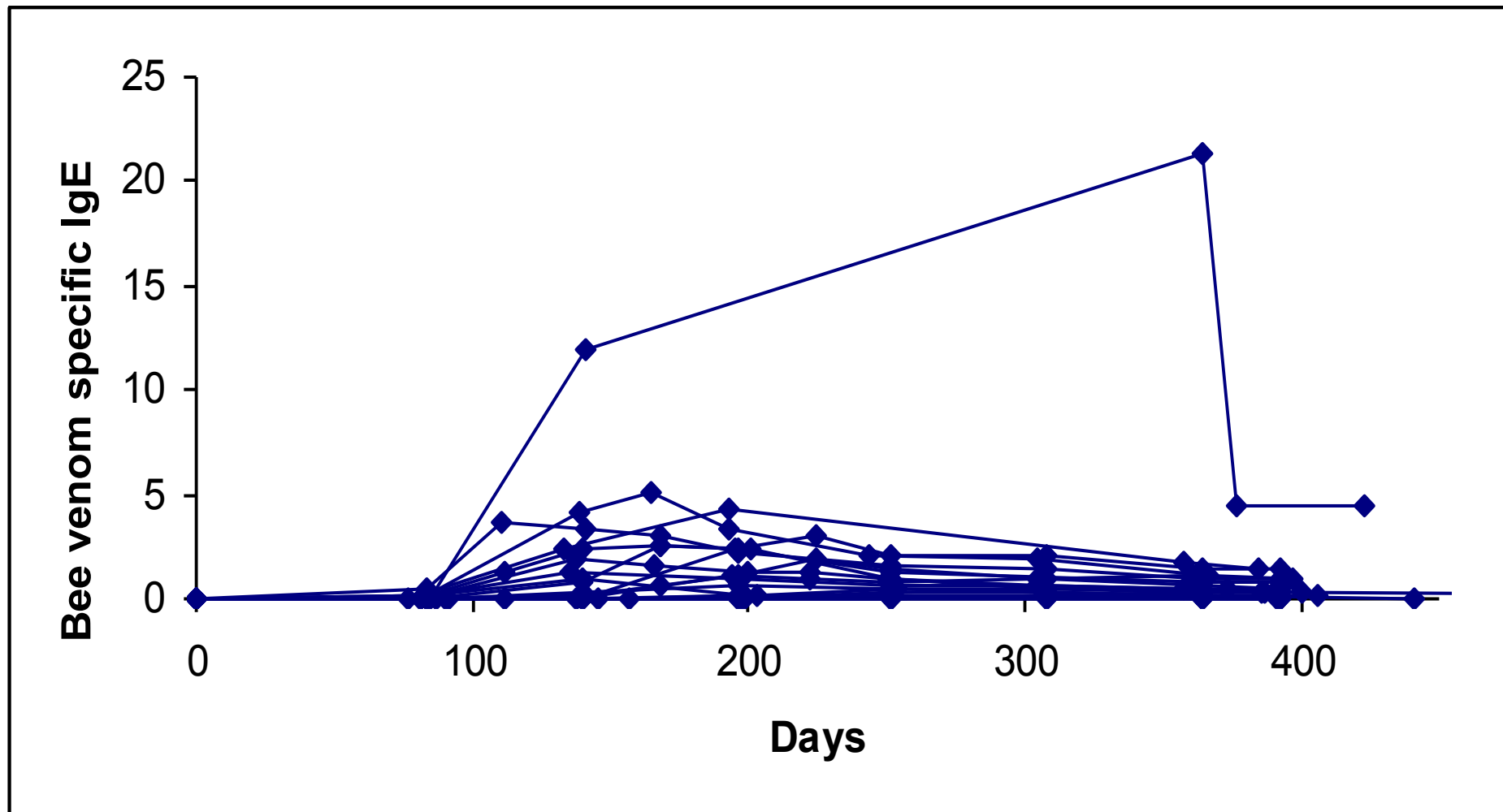
	Placebo (median ; IQR)	Bee venom (median ; IQR)	P-value
UPDRS III at V13 before-after injection (difference)	1 ; 4.5	1 ; 2	0.86
UPDRS III before injection V2-V13*	- 0.11 (0.08)	-0.03 (0.08)	0.23
UPDRS I before injection V2-V13*	-0.03 (0.02)	-0.015 (0.018)	0.67
UPDRS II before injection V2-V13*	-0.087 (0.04)	0.013 (0.04)	0.08
UPDRS IV before injection V2-V13*	0.009 (0.02)	- 0.023 (0.02)	0.32
BREF V1-V14 (difference)	0 ; 1	0 ; 0.5	0.22
MMS V1-V14 (difference)	0 ; 2	0 ; 1	0.13
LED V1-V14 (difference)	52 ; 129	0 ; 162.7	0.22
PDQ-39 Total score V1-V14 (difference)	-1.5 ; 9.2	2.2 ; 13.5	0.6

	LED increased	LED decreased	LED unchanged
Placebo	16 (80%)	3 (15%)	1 (5%)
Bee venom	9 (45%)	5 (25%)	6 (30%)

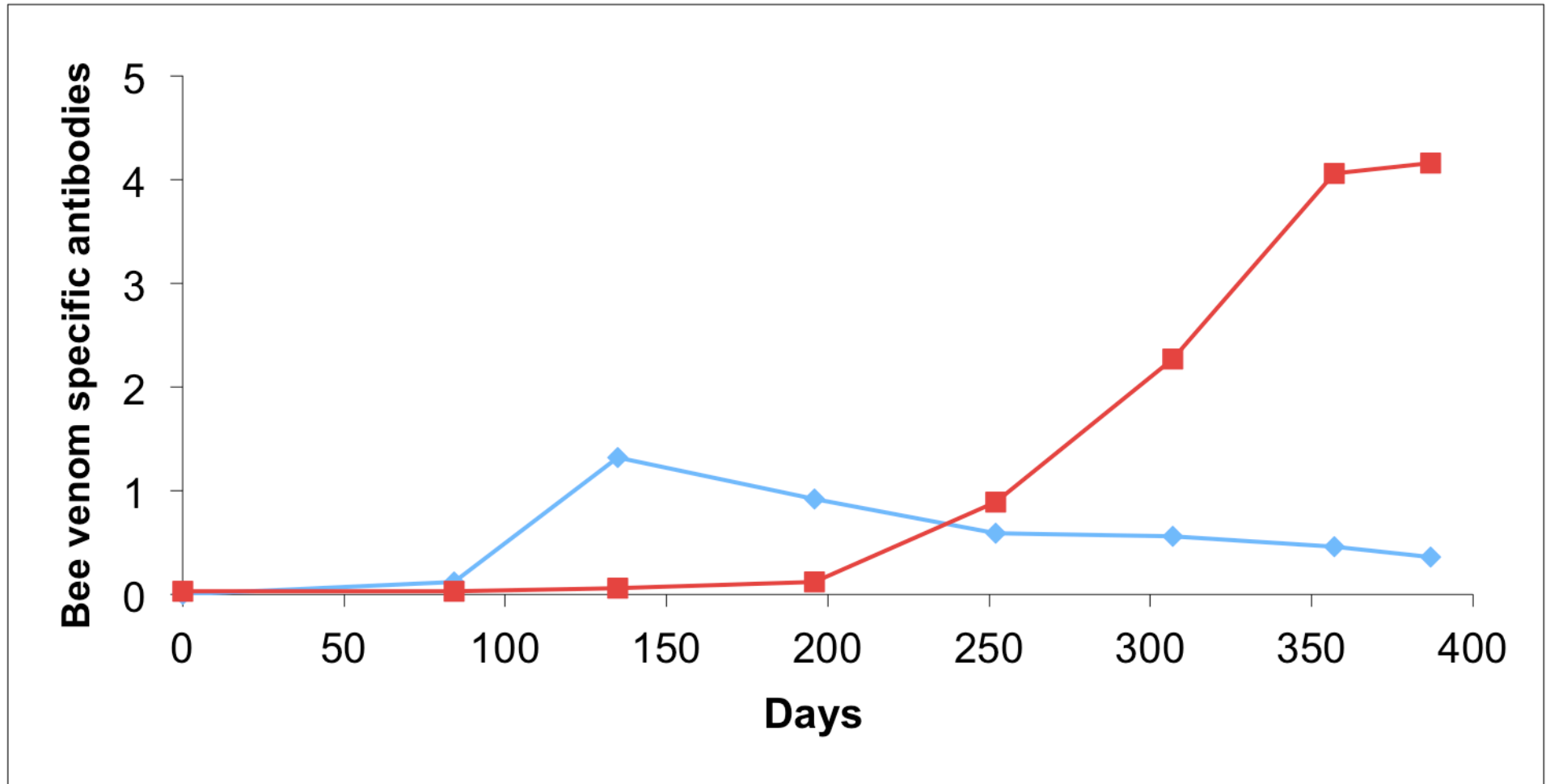
Résultats (3)

Region	Placebo (mean ± standard deviation)	Bee venom (mean ± standard deviation)	P-value
Caudate (right hemisphere)	-0.111 ± 0.194	-0.093 ± 0.193	0.56
Caudate (left hemisphere)	-0.121 ± 0.210	-0.079 ± 0.188	0.41
Anterior putamen (right hemisphere)	-0.115 ± 0.215	-0.108 ± 0.206	0.97
Anterior putamen (left hemisphere)	-0.062 ± 0.138	-0.037 ± 0.198	0.62
Posterior putamen (right hemisphere)	-0.019 ± 0.163	-0.067 ± 0.170	0.62
Posterior putamen (left hemisphere)	-0.026 ± 0.202	-0.010 ± 0.194	0.99

Résultats (4)



Résultats (5)



Conclusions

- Safety/tolérance: OK
- Pas d'effets symptomatiques ou neuroprotecteurs significatifs
- Doses des traitements concomitants ?
- Puissance de l'étude ?
- Stade H&Y des patients inclus ?
- Venin d'abeille: fréquence d'administration ?

Mireille 2 ?

- **Augmenter** le nombre de patients : 100/100
- Recruter des patients **moins évolués** : 3-5 ans après début de la MP ?
- Etude **multicentrique** : combien de centres ?
- Augmenter la **fréquence d'administration** du venin d'abeille : 1x/semaine
- **Simplifier** le protocole :
 - Moins de visites : M0, M4, M8, M12 (plus visite de screening)
 - Pas de DaTSCAN en fin d'étude (à l'inclusion ?)
 - Pas d'ECG, fréquence cardiaque, bilans sanguins
 - Evaluation cognitive plus fine (MOCA)
 - Evaluation des fluctuations motrices plus fine (Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS))
 - Anxiété/dépression
 - Eveil



MERCI
POUR
VOTRE
ATTENTION

Et merci à...

- ✓ Nos patients
- ✓ *France Parkinson*
- ✓ Programme *Booster* APHP
- ✓ Le personnel soignant du CIC
- ✓ CIC, URC, Pharmacie Centrale, Médecine Nucléaire, Allérgologie (Tenon), AGEPS, Neuroradiologie