

FAIRPARK II : communiquer de l'équipe de recherche

La maladie de Parkinson (MP) touche plus de 6 millions de personnes dans le monde. Elle se caractérise par la perte de cellules cérébrales (neurones) qui produisent de la dopamine – un neurotransmetteur essentiel au contrôle du mouvement. Les traitements médicamenteux qui remplacent la dopamine améliorent les symptômes mais ne ralentissent pas la perte des cellules nerveuses ni l'aggravation progressive de la maladie.

Le fer s'accumule dans le cerveau des personnes ayant une MP et des niveaux excessifs de fer ont été impliqués dans la perte des neurones produisant la dopamine. Il a été démontré dans des modèles expérimentaux que la réduction de l'excès de fer par des médicaments chélateurs empêchent ses effets toxiques et limite cette mort neuronale. Cependant, le fer est également important pour le bon fonctionnement de nombreux processus biologiques, y compris la production de la dopamine elle-même. Le fer peut donc avoir des effets à la fois bénéfiques et néfastes.

La déféripone est un chélateur du fer qui a la capacité de l'éliminer des zones surchargées tout en le redistribuant aux zones qui en ont besoin. Il est utilisé pour traiter la surcharge en fer d'une maladie rare des globules rouges (appelée "thalassémie") depuis de nombreuses années. Deux essais cliniques antérieurs portant sur un petit nombre de patients parkinsoniens ont suggéré que le traitement par la déféripone administré en plus des médicaments habituels de remplacement de la dopamine, comme la L-DOPA, réduisait l'accumulation de fer dans le cerveau et améliorait le handicap moteur.

L'étude multicentrique européenne FAIRPARK-II avait pour objectif d'étudier l'effet de la déféripone sur la progression de la MP. L'étude, financée par le programme Européen H2020, promue par le CHU de Lille, a été coordonnée par le Pr Devos avec le soutien stratégique du réseau NS-PARK réunissant l'ensemble des centres experts français sur la maladie de Parkinson labellisé par l'Infrastructure nationale de recherche clinique F-CRIN, de l'Organisation européenne de recherche clinique ECRIN, et d'Inserm Transfer. Ses résultats viennent d'être publiés dans le New England Journal of Medicine.

L'étude FAIRPARK-II a recruté 372 personnes atteintes de la MP dans 23 centres européens afin de déterminer si la déféripone pouvait ralentir la progression de la maladie lorsqu'elle est administrée au tout début de la maladie, avant même le début des médicaments de remplacement de la dopamine, à un stade où il reste davantage de neurones dopaminergiques.

Les personnes participant à l'étude ont reçu soit de la déféripone (30 mg/kg/jour) par voie orale, soit un placebo pendant 9 mois. Les patients et les médecins ne connaissaient pas les traitements administrés pendant toute la durée de l'étude.

L'analyse des résultats a montré que la déféripone réduisait les niveaux de fer dans les zones du cerveau importantes pour le contrôle des mouvements. En utilisant les échelles d'évaluation clinique standard de la MP, il a été observé une détérioration des mouvements et de la qualité de vie chez les patients prenant le placebo au cours des 9 mois. De manière surprenante et contrairement à l'hypothèse de l'étude, les personnes traitées par déféripone ont vu leur état se détériorer de manière légèrement mais significativement plus importante que le groupe placebo au cours des 9 mois. Par contre, les marqueurs de perte des neurones dopaminergiques n'étaient pas différents entre les deux groupes, montrant bien que la déféripone n'a pas précipité la perte des neurones, mais a vraisemblablement eu un effet délétère sur les symptômes moteur sans modifier la perte neuronale.

Ces résultats contrastent fortement avec les 4 autres essais indépendants impliquant environ 240 personnes atteintes de MP, où aucune aggravation des symptômes n'a été observée. La

différence majeure entre ces essais et l'étude FAIRPARK est que dans les 4 autres études tous les participants recevaient déjà des médicaments de remplacement de la dopamine, comme la L-DOPA, en plus de la déféprone. C'est sans doute là que se situe l'explication de ces résultats contradictoires.

Lorsqu'une personne est diagnostiquée comme souffrant de la MP, elle a déjà perdu environ 50 % des neurones produisant de la dopamine dans son cerveau. Les neurones restants doivent donc être plus actifs pour maintenir la production de dopamine et faciliter le mouvement. Comme indiqué plus haut, le fer facilite la synthèse de la dopamine en servant de cofacteur important à l'enzyme clé, la tyrosine hydroxylase, qui catalyse la première étape de la synthèse de la dopamine. Par conséquent, dans les premiers stades de la MP, l'accumulation de fer peut aider les neurones à compenser la synthèse de la dopamine même si, avec le temps, l'accumulation de fer devient toxique. L'élimination du fer aux stades précoces peut donc se faire au détriment de la synthèse de la dopamine, d'où une légère détérioration du contrôle des mouvements chez les patients prenant de la déféprone, mais sans accentuation de la perte neuronale. Au contraire, les essais précédents ont montré que la déféprone pourrait la ralentir. Dans ces essais les effets de la déféprone sur la synthèse de la dopamine étaient compensés par le traitement par la L-DOPA, le précurseur de la dopamine, et elle n'avait donc pas d'effet délétères sur les symptômes.

L'étude FAIRPARK II a permis de mieux comprendre le rôle complexe du fer dans la maladie de Parkinson : un rôle positif dans les phénomènes compensateurs en augmentant la synthèse de dopamine au tout début de la maladie, et un rôle délétère, accélérant la perte neuronale du fait de son accumulation à des stades plus tardifs. La piste de son élimination par des chélateurs du fer comme la déféprone n'est donc pas abandonnée, bien au contraire ! Il faudra cependant à l'avenir tester son efficacité en conjonction avec le traitement dopaminergique (par la L-DOPA) dans la maladie de Parkinson. La déféprone est par ailleurs actuellement testée dans d'autres maladies neurodégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique, les syndromes parkinsoniens ou la maladie d'Alzheimer.

Nous poursuivons donc nos recherches car les traitements neuroprotecteurs sont l'un des plus grands besoins des personnes atteintes de la maladie de Parkinson ou de toute autre maladie neurodégénérative.

Note de bas de page

Financé par la subvention Horizon 2020 de l'Union européenne, n° 633190, médicament fourni par Apopharma/Chiesi ; numéro ClinicalTrials.gov, NCT02655315.