



Paris, le 14 mai 2007.

Information presse

Ataxie de Friedreich : premiers résultats dans le traitement des troubles neurologiques

Une équipe de chercheurs de l'Unité Inserm 781 « Génétique et épigénétique des maladies métaboliques, neurosensorielles et du développement » dirigée par Arnold Munnich (hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP), en collaboration avec Ioav Cabantchik (Université Hébraïque de Jérusalem), vient d'obtenir des résultats prometteurs dans le traitement des atteintes neurologiques de l'ataxie de Friedreich, la plus fréquente des ataxies héréditaires. La coordination des mouvements, la parole ainsi que certains troubles sensitifs se sont améliorés sous l'effet de la défériprone, une molécule qui piège le fer accumulé de façon anormale dans certaines régions du cerveau. Ces résultats positifs, obtenus dès la phase I/II d'un essai financé et promu par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et sa délégation Interrégionale à la recherche Clinique, offrent des perspectives thérapeutiques à court terme pour cette maladie gravement invalidante.

Ces travaux réalisés au sein de l'Unité Inserm 781 et financés par l'AFM, grâce aux dons du Téléthon, sont consultables sur le site Internet de la revue *Blood*. Grâce à l'AP-HP, au-delà de la promotion et de l'organisation de cet essai clinique, la valorisation industrielle des résultats de cette phase I/II a d'ores et déjà été engagée.

L'ataxie de Friedreich est la plus fréquente des ataxies héréditaires : elle touche 1 personne sur 50 000 en Europe. Un européen sur 120 serait porteur de l'anomalie génétique à l'origine de cette affection transmise sur le mode récessif. Cette anomalie a été identifiée en 1996 : il s'agit d'une expansion importante du triplet GAA (100 à 2 000 répétitions) dans un gène situé sur le chromosome 9 codant pour une protéine appelée « frataxine ».

Cette maladie neurodégénérative est due à l'atteinte de certaines cellules du système nerveux. Elle se traduit avant tout par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements volontaires (ataxie). Une atteinte cardiaque (cardiomyopathie), des troubles ostéo-articulaires (scoliose, pieds creux) et un diabète sont parfois associés.

En 1997, l'équipe d'Arnold Munnich a mis en évidence le mécanisme de la maladie : un déficit de protéine conduisant à une accumulation anormale de fer dans les mitochondries, sièges de la respiration cellulaire et de la production d'énergie. Ce trop-plein de fer conduit à la formation de radicaux libres d'oxygène, toxiques pour la cellule. En 1999, cette équipe avait mené un premier essai clinique basé sur l'administration de l'idébénone¹. Financé et promu par l'AP-HP grâce notamment au programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), cet essai avait débouché sur des premiers résultats encourageants, en réduisant la cardiomyopathie. Ce traitement n'avait cependant pas eu d'effet sur les atteintes neurologiques. Les chercheurs ont donc tenté de les réduire à l'aide d'une molécule qui élimine le surplus de fer, un chélateur de fer.

¹ Cette molécule aurait une action anti-oxydante en neutralisant les radicaux-libres libérés par les mitochondries.

Grâce à une séquence d'imagerie par résonance magnétique (IRM) mise au point pour mesurer la quantité de fer en un point précis, les chercheurs ont pu mettre en évidence l'accumulation anormale de fer au niveau du cervelet, le centre nerveux régulateur de la fonction motrice. Forts de cette information, ils ont donc opté pour un chélateur de fer qui traverse la barrière séparant le cerveau de la circulation sanguine : la déféripone.

Pendant 6 mois, chaque malade a absorbé quotidiennement deux doses de déféripone. Au terme de l'essai, pour 8 des 9 patients, les troubles neurologiques se sont améliorés du fait de la diminution de quantité de fer dans le cervelet. Ces améliorations ont d'abord concerné des troubles sensitifs et sphinctériens, comme l'incontinence ou la constipation, puis l'exécution des mouvements et la parole, et enfin les déplacements ainsi que l'équilibre. Des résultats très positifs qui n'étaient pas attendus à ce stade si précoce de l'essai clinique.

Prochainement, un essai randomisé multicentrique en double aveugle sera lancé sur le plan international, en coopération avec la firme canadienne Apo Pharma.

La déféripone pourrait à l'avenir être utilisée dans le traitement d'autres pathologies plus communes, comme les anémies dues à des maladies inflammatoires chroniques, en raison de sa capacité à rediriger le trop-plein de fer dans les zones du corps qui en manquent.

➤ Pour en savoir plus

Source

“Selective iron chelation in Friedreich Ataxia. Biological and clinical implications. Nathalie”

Boddaert¹, Kim Hanh Le Quan Sang², Agnès Rötig², Anne Leroy-Willig³, Serge Gallet⁴, Francis Brunelle¹, Daniel Sidi⁵, Jean-Christophe Thalabard², Arnold Munnich², Z. Ioav Cabantchik⁶.

¹ Pediatric Radiology Unit, ERM0205, ⁵ Pediatric Cardiology Unit, ² Medical Genetic Clinic and Research Unit Inserm 781. Hôpital Necker-Enfants Malades and Université Paris V René Descartes, 75743 Paris Cedex 15, France.

³ U2R2M, CNRS UMR 8081, Université Paris Sud, 91405 Orsay, France.

⁴ Pediatric Unit, Hôpital de Montluçon, 03113 Montluçon Cedex, France.

⁶ Institute of Life Sciences and Charles E. Smith Laboratory of Psychobiology, Hebrew University, Jerusalem 91904, Israel.

Blood (on line)

Contact chercheur

Arnold Munnich

Unité Inserm 781 – Hôpital Necker à Paris (AP-HP)

Tél. : 01 44 49 51 51

E-mail : munnich@necker.fr

Plus d'infos sur la maladie

Association Française de l'Ataxie de Friedreich (AFAF)

12, place Brisset - 02500 Hirson

Tél. : 03 23 58 61 65