

Le déprényl, traitement de première intention dans la maladie de Parkinson

m/s a annoncé dans un flash (n° 7, vol. 5, p. 254) la parution de résultats obtenus chez des malades parkinsoniens à l'aide d'un traitement de première intention au déprényl. Cette réussite thérapeutique, évaluée sur quelques dizaines de malades [1], serait en effet de première importance si elle était confirmée par l'étude multicentrique DATATOP actuellement en voie d'achèvement et qui porte, elle, sur 800 patients. Il s'agirait en effet d'un véritable traitement préventif de la maladie, fondé sur la compréhension de mécanismes physiopathologiques intervenant dans un modèle expérimental développé chez le primate et dont l'intérêt général serait, par là-même, validé. Les essais de traitement utilisant cette molécule, inhibiteur sélectif de la monoamine-oxydase B, découlent en effet directement des recherches concernant les effets neurotoxiques du MPTP (1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine) (voir m/s n° 2, vol. 1, p. 104 ; n° 4, vol. 2, p. 222 et n° 4, vol. 3, p. 243). L'histoire de ces recherches remonte au début des années 1980, lorsque des héroïnomanes américains ont présenté un syndrome de Parkinson aigu à la suite d'une injection contaminée de drogue synthétique [2]. Le MPTP a été rapidement mis en cause et, en quelques années, on a identifié les principaux mécanismes de son action neurotoxique préférentielle sur les neurones dopaminergiques de la substance noire (*pars compacta*) à l'origine des voies nigro-striées. Le MPTP n'est pas, lui-même, neurotoxique, mais il est catabolisé *in vivo* en MPP+ (1-méthyl-4-phényl pyridinium) [3], un cation qui bloquerait la chaîne respiratoire mitochondriale. L'action préférentielle — mais non exclusive — du MPP+ sur les neurones dopaminergiques de la substance noire *compacta* dépendrait de la forte affinité de la molécule

pour les sites de recapture de la dopamine et de son interaction privilégiée avec la neuromélanine, un pigment protéique présent dans les mêmes neurones [4]. La transformation de MPTP en MPP+ est donc indispensable à la neurotoxicité du produit.

Elle s'effectue en deux étapes, catalysées par la monoamine oxydase B (MAO-B) (figure 1). C'est la mise en évidence de cette action indispensable de la MAO-B qui a conduit à l'élaboration du traitement par le déprényl, et les pre-

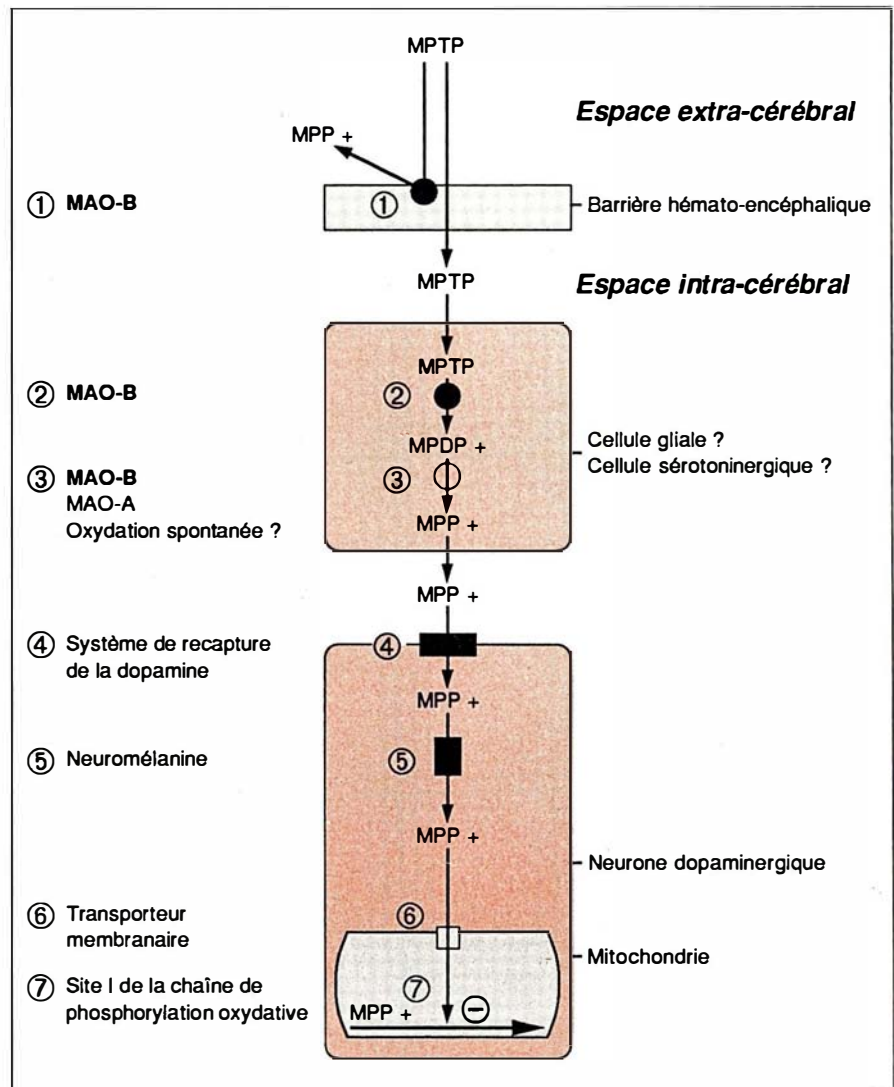


Figure 1. Schéma des principales étapes que l'on suppose impliquées dans la biotransformation du MPTP en MPP+.

miers résultats publiés semblent justifier le raisonnement. Tetrud et Langston [1] sont partis du postulat selon lequel la mort neuronale dans la maladie de Parkinson pourrait être liée à un mécanisme comparable à celui dévoilé dans le « modèle MPTP ». Le blocage de l'activité enzymatique, empêchant la formation du catabolite toxique, serait ainsi un traitement préventif de la maladie. Le traitement palliatif bien connu de la maladie de Parkinson est la prise de L-dopa. La dopathérapie, cependant, induit systématiquement, à terme, d'importants troubles secondaires. La première prise de L-dopa est donc, en règle générale, retardée aussi longtemps que possible. Les études des effets du déprényl — contre placebo — ont donc porté sur la possibilité de retarder cette première prise de L-dopa, et le développement de la maladie, en traitant en première intention les patients présentant une maladie à son début. Sur un total de 51 malades (25 dans le groupe placebo et 26 dans le groupe déprényl), les résultats ont été tout à fait significatifs statistiquement ($p < 0,002$) en faveur du déprényl. La première prise de L-dopa a été retardée, en moyenne, de 40 à 83 % par an sur trois ans. Cet effet n'est pas lié à l'action du déprényl comme anti-dépresseur, les scores de dépression pour les deux groupes étant restés comparables tout au long de l'essai. Le déprényl n'a, par ailleurs, entraîné aucun trouble secondaire particulier chez les patients.

Les résultats obtenus par Tetrud et Langston justifient sans doute, d'ores et déjà, l'utilisation du déprényl comme traitement de première intention dans la maladie de Parkinson. Ils présentent, par ailleurs, un intérêt majeur quant à la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie de Parkinson, et au-delà peut-être de bien d'autres maladies neurodégénératives. Langston [5] a en effet suggéré que la maladie de Parkinson pourrait être liée à l'accumulation du MPTP — qui est un polluant industriel — dans l'atmosphère. L'action du déprényl est un nouvel argument, même s'il n'est qu'indirect, en faveur

d'une hypothèse toxique de l'origine de la maladie que suggérait déjà l'analogie de structure entre le MPTP et des insecticides comme le paraquat dont le rôle pathogène a été mis en cause dans certains syndromes parkinsoniens. On pourrait alors envisager d'éradiquer la maladie en supprimant ce type de pollution. Par delà le syndrome parkinsonien, la validation du modèle expérimental « MPTP » pourrait avoir des répercussions importantes sur d'autres maladies neurodégénératives. Le mécanisme en jeu dans la mort neuronale était, jusqu'à présent, une énigme majeure posée par l'ensemble de ces maladies. La solution éventuelle du problème dans la maladie de Parkinson ouvrirait, à n'en pas douter, de nouvelles pistes dans la lutte menée contre la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique, pour ne prendre que ces deux exemples.

Philippe Hantraye

Cnrs URA 1285, Service Frédéric Joliot, CEA, 91406 Orsay, France.

Marc Peschanski

Inserm U.161, 2 rue d'Alésia, 75014 Paris, France

RÉFÉRENCES

1. Tetrud JW, Langston JW. The effect of Deprenyl (Selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989; 245: 519-22.
2. Langston JW, Ballard PA, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of heparidine-analog synthesis. *Science* 1983; 219: 979-80.
3. Sayre LM, Arora LA, Iacofano LA, Harik SI. Comparative toxicity of MPTP, MPP+ and 3,3-dimethyl-MPDP+ to dopaminergic neurone of the rat substantia nigra. *Eur J Pharmacol* 1986; 124: 171-4.
4. Lindquist NG, Lyden-Sokolowski A, Larsson BS. Accumulation of a parkinsonism-inducing neurotoxin in melanin-bearing neurone: autoradiographic studies on H-MPTP. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 59: 161-4.
5. Langston JW. MPTP: insights into the etiology of Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1987; 26: 2-10.