

## Info-recherche...

par: Massimo Pandolfo

traduit par Fanny Chagnon

Allocution du Dr Massimo Pandolfo, lors de l'Assemblée générale annuelle de l'Association Canadienne de l'Ataxie de Friedreich le 6 novembre 1999.

Bonsoir tout le monde,

C'est maintenant un rendez-vous annuel, c'est la quatrième fois je pense que je viens vous faire une mise à jour de l'état de la recherche. Je vais donc vous faire un petit résumé de où nous en sommes avec la recherche, particulièrement des essais pour les traitements, car nous en sommes déjà au point d'essayer des traitements.

Je pense que vous savez tous que la maladie est une conséquence d'une mutation dans le gène de la frataxine et que la maladie est la conséquence d'une quantité insuffisante de cette protéine. Ceci cause une anomalie du métabolisme du fer.

En effet, on retrouve une accumulation de fer dans une structure qui se trouve dans chaque cellule, appelée mitochondrie. L'accumulation de fer dans cette structure cause un déficit en énergie dans la cellule et il cause un dommage oxydatif. Ceci est causé par la production de substances toxiques appelées radicaux libres qui peuvent endommager plusieurs structures dans la cellule.

Depuis un an, la recherche a clairement démontré que ces processus avaient lieu dans la maladie humaine, c'est-à-dire le déficit d'énergie et l'accumulation de fer dans les mitochondries et le dommage oxydatif. Certains médicaments ont été essayés pour voir si ils peuvent corriger ces défauts. Le premier médicament a été essayé à Salt Lake City et il s'appelle Desferral ou Desferrioxamine. Il réduit les niveaux de fer dans l'organisme. Les résultats ne sont pas encore disponibles, mais il semble qu'il y ait des effets positifs au niveau de la cardiomyopathie, mais il est vraiment trop tôt pour conclure quoi que ce soit.

D'un autre côté, ce médicament est difficile à utiliser puisqu'il a beaucoup d'effets secondaires et toxiques. Pour le moment, le meilleur choix est de l'essayer dans un centre très spécialisé comme celui de Salt Lake City et attendre les résultats avant de décider si il y a une place pour le Desferral dans le traitement de l'Ataxie de Friedreich. Un autre médicament, l'idebenone, a été essayé par un groupe français. Peut-être en avez-vous déjà entendu parler, le dernier Eldorado en parle. L'idebenone ressemble à une substance naturelle appelée Coenzyme Q. Le Coenzyme Q est présent dans toutes les cellules, en particulier dans les mitochondries, les mêmes structures où se trouve la frataxine et les mêmes structures qui sont endommagées par les radicaux libres.

Le rôle de l'idebenone et du Coenzyme Q est un rôle d'antioxydant. L'idebenone peut donc empêcher les dommages causés par le fer. Dans un système en laboratoire, un biochimiste français a démontré l'efficacité de l'idebenone à protéger contre les dommages causés par le fer. Suite à ces résultats encourageants, il a été décidé de tenter de donner ce médicament aux patients pour voir s'il y a un résultat.

Un petit nombre de patients a commencé à prendre de l'idebenone en France et en Italie. En Italie le médicament est disponible commercialement contrairement à ici. Les résultats avec quatre patients français viennent d'être publiés et sont très encourageants, en particulier sur la cardiomyopathie. La maladie cause une hypertrophie du cœur qui est diminuée de façon sensible chez les patients prenant de l'idebenone. Les dimensions du cœur étaient dans les limites de la normale après quelques mois de traitements.

Moi, j'ai suivi trois patients en Italie qui prenaient ce médicament. J'ai fait ce suivi par email j'ai aussi vu deux patients à l'occasion d'un voyage que j'ai fait en Italie cet été. C'est difficile en ce moment de juger l'effet de l'idebenone sur la maladie neurologique sur la coordination.

J'ai l'impression qu'il y a un effet, qu'au minimum il y a un ralentissement de la progression. Un des patients avait une hypertrophie cardiaque et l'échocardiographie a montré une amélioration sensible. Ce médicament est très prometteur, ce n'est peut-être pas la solution mais il fait quelque chose sur la maladie cardiaque et peut-être sur la maladie neurologique.

Suite à cette expérience préliminaire, nous avons décidé de commencer une étude clinique pilote qui aura lieu à Montréal. Une partie de l'étude aura lieu au CHUM et nous pensons recruter une dizaine de patients. Je viens de recevoir l'autorisation du comité éthique du CHUM, alors le projet est autorisé. On a des fonds qui viennent pour la plupart de votre association et nous avons aussi reçu une donation d'une famille de Boston.

Nous avons donc pu acheter le médicament, puisque nous n'avons pas de collaboration du fabricant, il faut l'acheter. On a assez de médicament pour commencer l'étude qui est prévue pour un an. Nous pensons recruter une dizaine de patients au CHUM et une autre dizaine au Centre Marie-Enfant. Ces patients seront des adolescents et seront suivis par le Dr Michel Vanasse de l'Hôpital Ste-Justine, que la plupart d'entre vous connaissez. Ce sera une étude ouverte, c'est-à-dire qu'on donnera le médicament à tous les patients et chaque patient sera son propre contrôle.

Les patients seront évalués au point de vue clinique, cardiaque et neurologique au début de l'étude, puis après 3, 6, 9 et 12 mois. Le but de cette étude est premièrement de voir si il y a de la toxicité, si le médicament est sécuritaire.

On pense qu'il ne devrait pas y avoir d'effet secondaire puisqu'il s'agit d'un produit naturel, mais il faut le tester quand même avant de le distribuer. Et on va aussi essayer de confirmer que le médicament donne une amélioration du côté neurologique et du côté cardiaque. En même temps que cette étude pilote, il y aura une étude multicentrique, c'est-à-dire qu'elle implique beaucoup de centres cliniques en Amérique du Nord et en Angleterre.

Cette étude commencera à l'automne 2000 quand l'étude pilote sera terminée. Les données de l'étude pilote seront utilisées pour mettre en place l'étude multicentrique. On espère recruter le

plus grand nombre possible de malades. Ces études auront lieu à Los Angeles, Jackson (Mississippi), Philadelphie, Portland (Oregon), Londres en Angleterre et la Clinique Mayo à Rochester (Minnesota).

Ce type d'études nous permettra de recruter un nombre assez grand de patients pour avoir une très bonne évaluation de l'effet de l'idebenone. La structure mise en place nous permettra éventuellement d'évaluer d'autres médicaments. L'idebenone n'est pas le dernier mot, d'autres médicaments fonctionneront peut-être mieux. Un autre point qu'il est important pour vous de savoir est que nous espérons avoir très bientôt un modèle souris de la maladie.

Comme vous le savez peut-être, il n'y pas d'équivalent animal de la maladie. Des chercheurs français ont essayé de créer un modèle animal en utilisant une technique appelée «Knock-out». Ils ont détruit le gène de la frataxine chez la souris mais la destruction complète du gène entraîne la mort des souris dès le premier stage du développement embryonnaire. Ce n'est donc pas un bon modèle. En collaboration avec un chercheur de Salt Lake City, nous avons développé un autre modèle, qui est une copie de la maladie humaine, avec la même mutation génétique que l'on retrouve chez les patients. Nous avons 16 souris qui portent cette mutation à l'état hétérozygote, c'est-à-dire que nous avons seize souris porteuses. Nous allons faire des croisements entre ces souris pour avoir des homozygotes, ce qui devrait être comme la maladie humaine. Nous ne savons pas si ces souris seront viables, si elles seront atteintes de la maladie. La gestation de la souris est de trois semaines et elles se reproduisent dès seize semaines, ça va beaucoup plus vite que chez l'humain.

Donc dès décembre ou janvier, nous devrions avoir des souris homozygotes. Je ne sais pas si ces souris seront un bon modèle de la maladie mais j'ai beaucoup d'espoir. Un modèle animal nous aiderait énormément pour l'étude de la pathogenèse de cette maladie, les processus biochimiques et aussi pour essayer des médicaments. C'est beaucoup plus facile d'essayer des médicaments chez la souris que chez l'homme. J'espère qu'à votre prochaine assemblée, je pourrai vous annoncer les résultats de l'étude pilote et vous parler des études chez la souris. Je pourrai peut-être aussi vous parler des nouveaux médicaments. C'est tout ce que je voulais vous dire ce soir, je vais répondre à vos questions. Merci de votre attention.

Je pensais avoir plusieurs questions après avoir annoncé l'existence de médicaments qui semblent avoir un effet sur le processus dégénératif de la maladie. Ce n'est pas un médicament symptomatique. Le médicament semble très efficace au niveau du cœur. Il y a même une amélioration de la cardiomyopathie. Au niveau neurologique, il ne semble pas y avoir d'amélioration, mais au moins une stabilisation. Un ralentissement ou un arrêt de la maladie serait déjà quelque chose. Quand les essais cliniques auront-ils lieu? Il fallait avoir l'autorisation du comité éthique et de la recherche, c'est fait. Je viens de commander le médicament. Je devrais l'avoir d'ici 5 à 6 semaines. Je vais recruter les patients à la fin novembre début décembre et je voudrais commencer à donner le médicament en décembre ou janvier.

Comment se fera le choix des patients? On a assez de médicament pour traiter une dizaine de patients adultes du CHUM et une dizaine d'adolescents de Marie-Enfant. Je fais une clinique d'ataxie au CHUM avec le Dr Marchand. Je commencerai à recruter les patients qui viendront à la clinique à partir du mois de novembre. On ne peut avoir de médicament pour plus de dix patients, alors nous choisirons des patients qui sont déjà suivis à la clinique.

Puis-je être choisie? Pourquoi pas? Il y a certaines limitations que nous allons voir avec chaque malade. Si vous êtes suivie à la clinique ou que vous prenez un rendez-vous, vous pouvez être prise en considération. Il faudra signer un formulaire de consentement et être bien informé de l'étude (risques etc.). Si vous répondez à tous les critères et que vous signez la formule de consentement, vous pourriez être choisi. Évidemment il y a un problème de nombre, nous ne pouvons prendre plus de dix patients. L'idebenone avait d'abord été développé pour la maladie d'Alzheimer. Mais les résultats ne sont pas convainquant. Il n'y a donc pas d'intérêt pour la compagnie de commercialiser ce médicament. Nous n'avons pas eu de soutien de la compagnie.

J'ai envoyé une requête pour avoir le médicament pour un essai clinique, la réponse a été non. Nous sommes en négociations pour les faire changer d'idée. Quels patients allez-vous recruter au CHUM? Des patients adultes qui utilisent le fauteuil roulant, dont le diagnostic est prouvé par test moléculaire et ils ne doivent pas avoir d'autres maladies, ne pas être enceinte, ne pas allaiter.

Les adolescents doivent marcher. On s'attend à avoir de meilleurs résultats dans ce groupe de patients plus jeunes et ceux qui marchent un peu? Oui si il n'y a pas d'autres maladies. Comme chaque patient sera le contrôle de lui même, ça va.

"Eldorado" hiver 2000