

Utilisation de l'Idebenone dans le traitement de l'Ataxie de Friedreich : résultats obtenus sur 12 mois

Monique Émond¹, Michel Vanasse^{1,2}, Guy Lepage²,
Anne Fournier^{1,2}, Denyse Bernard¹, Louise Chicoine¹,
Sylvie d'Arcy¹, Massimo Pandolfo³,

¹Centre de Réadaptation Marie Enfant de l'Hôpital Sainte-Justine

²Hôpital Sainte-Justine

³CHUM

- Bonjour tout le monde.
- Il me fait plaisir d'être ici cet après-midi pour vous présenter les résultats de la première année de recherche sur les effets de l'idébénone chez les enfants atteints d'Ataxie de Friedreich.
- Ce projet pilote a été réalisé en collaboration par le Centre de Réadaptation Marie Enfant de l'Hôpital Sainte-Justine et le Centre Hospitalier Universitaire de Montréal.

Introduction

- L'Ataxie de Friedreich
 - Maladie héréditaire
 - Troubles
 - équilibre
 - coordination
 - cardiomyopathie
 - ↓frataxine
 - ⇒ ↑ fer dans les cellules
 - ⇒ dysfonction des mitochondries
- L'Idobenone
 - Médicament antioxydant
 - Agit au niveau du SNC
 - sans risque significatif de toxicité



- Introduction

- L'ataxie de Friedreich est une maladie héréditaire qui se manifeste pendant l'enfance ou l'adolescence.
- Elle entraîne des troubles de l'équilibre, de la coordination ainsi que le développement d'une cardiomyopathie.
- Dans cette maladie, la diminution marquée de la synthèse de frataxine entraîne une augmentation de la quantité de fer au niveau des cellules. Ceci résulte en une dysfonction des mitochondries.
- L'idébénone est un produit analogue au coenzyme Q. C'est un agent antioxydant. Des études antérieures chez des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer ou d'ataxie de Friedreich ont permis de voir que cette médication a la capacité d'agir au niveau du système nerveux central sans risque marqué de toxicité.

Objectifs de l'étude

- Évaluer l'efficacité de l'idebenone sur la fonction cardiaque et la fonction motrice globale d'enfants atteints d'Ataxie de Friedreich.
- Déterminer les effets secondaires/toxiques liés à l'utilisation de cette médication.

Méthodologie...

- 11 sujets : 3  8 
- Âge moyen : début : 13,7 ans [9,5-17,7]
 fin : 14,7 ans [10,6-18,8]
- Dose d'Idebenone : 4.8 mg/kg/jour [4.3-5.6]
- Durée du suivi : 12 mois
- Évaluations: base et tous les 3 mois

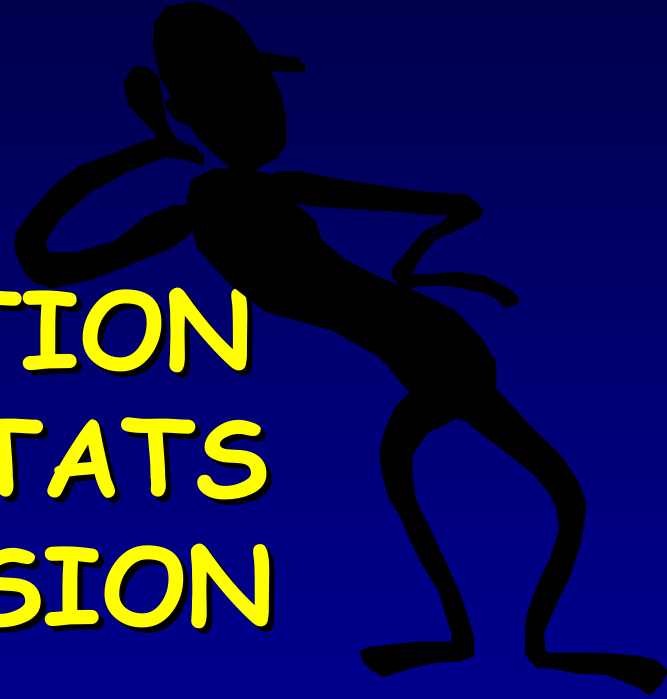
- 11 sujets : 3 garçons et 8 filles
- Dont l'âge moyen est indiqué sur cette diapositive.
- Chacun d'eux recevaient en moyenne 4.8 mg/kg/jour d'Idebenone.
- La durée de la première phase de l'étude est de un an.
- Les sujets étaient évalués au début et à tout les trois mois.

...Méthodologie...

- Tests sanguins : Métabolisme du fer
ALT-AST
FSC
Glycémie
Protoporphyrine IX
Malondialdéhyde
- Évaluation en cardiologie + ECG-Échographie
- Évaluation physique : Physiothérapie et ergothérapie
- Évaluation neurologique : Échelle d'ataxie
Échelle d'incapacité

- À chaque visite les sujets devaient se soumettre à plusieurs tests sanguins, une évaluation de la condition cardiaque, une évaluation physique en physiothérapie et ergothérapie et puis une évaluation neurologique.
- Aujourd'hui nous allons discuter des résultats obtenus à l'évaluation physique, cardiologique ainsi que des résultats obtenus au niveau du dosage des Malondialdéhydes.
- Précisons qu'au niveau des autres tests sanguins aucune particularité n'a été observée.
- Mentionnons également que les évaluations neurologiques pour la population enfant n'ont pas encore été analysées.

**PRÉSENTATION
DES RÉSULTATS
ET DISCUSSION**



Résultats...

- Effets secondaires : Nil

Statut fonctionnel	Début	Fin
	3 Fmanuel	4Fmanuel
	3 Amb. Tardive	2 Amb. Tardive
	5 Ambulants	5 Ambulants

- D'abord, il est important de dire qu'il n'y a pas d'effets secondaires rapportés que ce soit au niveau des tests de laboratoire ou au niveau des tests cliniques.
- Le statut fonctionnel des sujets était répartie comme suit au début de l'étude : 3 sujets effectuaient leurs déplacements en fauteuil roulant manuel ; 3 sujets se trouvaient dans la phase d'ambulation tardive (i.e. qu'ils avaient besoin du support d'une aide technique pour effectuer la plupart de leurs déplacements) et 5 sujets étaient ambulants sans aide technique. À la fin de l'étude, un des sujets est passé du stade d'ambulation tardive au stade de déplacements en fauteuil roulant manuel. Les autres sujets sont demeurés au même stade fonctionnel.

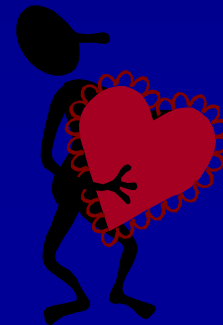
...Résultats...

	n/ e	gain	stable	per t e
mar che	3	3	3	2
m. inf		5	3	3
m. sup.			11	
langage		4	6	1

- Sur ce tableau, on peut voir d'un côté les quatre grandes catégories de l'évaluation physique c'est-à-dire les tests évaluant la fonction motrice à la marche, l'équilibre et la coordination au niveau des membres inférieurs, la coordination aux membres supérieurs ainsi que le test PATA pour évaluer le langage. De l'autre côté, on retrouve une appréciation globale des résultats obtenus chez les 11 sujets de l'étude :
- les 3 sujets avec la note «n/e» sont ceux qui effectuent leurs déplacements en Fmanuel ; 3 sujets ont, sur 12 mois, amélioré leur vitesse de marche et 3 sujets qui sont demeuré stable. Seul 2 sujets ont démontré une perte fonctionnelle significative à la marche.
- Pour évaluer la fonction des membres inférieurs, 15 tests ont été compilés (par exemple tâche où le sujet devait actionner le plus rapidement possible deux compteurs distant de 25 cm pendant une période de 30 secondes) : 5 sujets présentent une amélioration, 3 sujets sont relativement stables et 3 présentent une perte fonctionnelle plus franche.
- Pour la fonction des membres supérieurs les résultats obtenus du côté du bras dominant pour 5 tests ont été compilés : ici, les 11 sujets ont une fonction stable.
- Au niveau du test de langage, tous sont stable ou amélioré sauf 1 sujet qui présente une difficulté accrue à s'exprimer.

Résultats : cardiologie

- Réduction de la masse cardiaque chez tous (le score Z diminue de façon significative de 2.32 ± 2.55 à 1.40 ± 2.42 $p=0.001$)
- ↓ 10% chez les 5 sujets présentant au départ une masse > 100 g/m² ($p<0.002$)
- N'entraîne pas de trouble au niveau de la fonction cardiaque



- Au niveau des tests en cardiologie, mentionnons que tous les sujets présente une diminution de la masse cardiaque. Précisons que pour 5 des 6 enfants présentant au départ une masse cardiaque supérieure à $100\text{g}/\text{m}^2$ c'est-à-dire chez ceux présentant une cardiomyopathie plus importante, une diminution de 10% de la masse a été mesurée. Ce résultat est statistiquement significatif. Ajoutons que la médication n'entraîne pas de problème au niveau de la fonction cardiaque.

Résultats: Malondialdéhyde (MDA)

- Reflète la dysfonction des mitochondries
- Base : - tous ont des niveaux MDA $> N$
- Fin : - 10 enfants ont des niveaux MDA $> N$
et $> \text{base}$
 - Le sujet 8 a un niveau MDA normal

- Le dosage des Malondialdéhydes dans le plasma sanguin (MDA) est une mesure donnant l'information par rapport au mauvais fonctionnement des mitochondries. Au début de l'étude, tout les sujets présentaient des taux de MDA au-dessus des valeurs normales. À la fin, 10 sujets présentaient des taux MDA supérieurs à ceux de l'évaluation de base donc toujours au-dessus des valeurs normales. Un seul sujet a présenté une baisse du taux MDA et se retrouve maintenant à l'intérieur des valeurs normales.

Tableau synthèse

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
march.	n/e	n/e	S	n/e	P*	G	G	S	P*	G	S
m. sup.	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
m. inf.	S	P*	G	S	P*	G	S	G	Gb	G	P*
lang.	G	S	P	S	S	S	G	S	G	G	S
cœur	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G



Tableau synthèse

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
march.	n/e	n/e	S	n/e	P*	G	G	S	P*	G	S
m. sup.	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
m. inf.	S	P*	G	S	P*	G	S	G	Gb	G	P*
lang.	G	S	P	S	S	S	G	S	G	G	S
cœur	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
Malo.	P	P	P	P	P	P	P	G*	P	P	P



- En ce qui concerne le dosage des Malondialdéhydes, seul le sujet 8 présente une amélioration de cette mesure et se retrouve maintenant dans les valeurs normales.

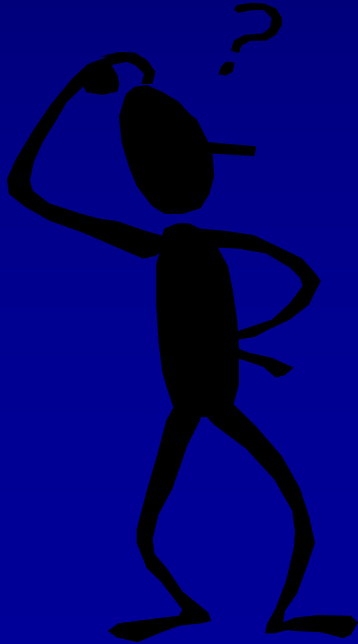
- Pour résumer,
- 7 sujets sur 11 présentent une condition relativement stable ou améliorée.
- 4 sujets sur 11 présentent une perte fonctionnelle significative mais ces pertes se limitent à 1 des sphères évaluées pour 3 d'entre eux et à 2 des sphères évaluées pour 1 d'entre d'eux.

Conclusion

- Première médication à avoir un effet sur l'AF
- Excellente tolérance des sujets à la médication
- Pas d'effets secondaires ou toxiques de la médication (tests cliniques ; tests sanguins)
- Effets positifs significatifs au niveau de la fonction cardiaque sur le degré d'hypertrophie ventriculaire
- Effets sur l'évolution de la maladie : difficile à définir
- Pas d'effets sur le taux de malondialdéhydes

Études Futures

- Besoin de poursuivre l'observation afin de pouvoir déterminer si il y a un effet de la médication sur le niveau fonctionnel des sujets atteints d'Ataxie de Friedreich
- Effet combiné de produits antioxydants



Remerciements

- National Institute of Neurological Diseases and Stroke
- Medical Research Council of Canada
- Muscular Dystrophy Association (USA)
- Association Canadienne de l'Ataxie de Friedreich
- Mme Françoise Tassé
- Équipe multidisciplinaire des MNM du CRME
- Centre de prélèvements de l'HMR

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.