

## Attaquer l'Ataxie de Friedreich par une voie toute nouvelle

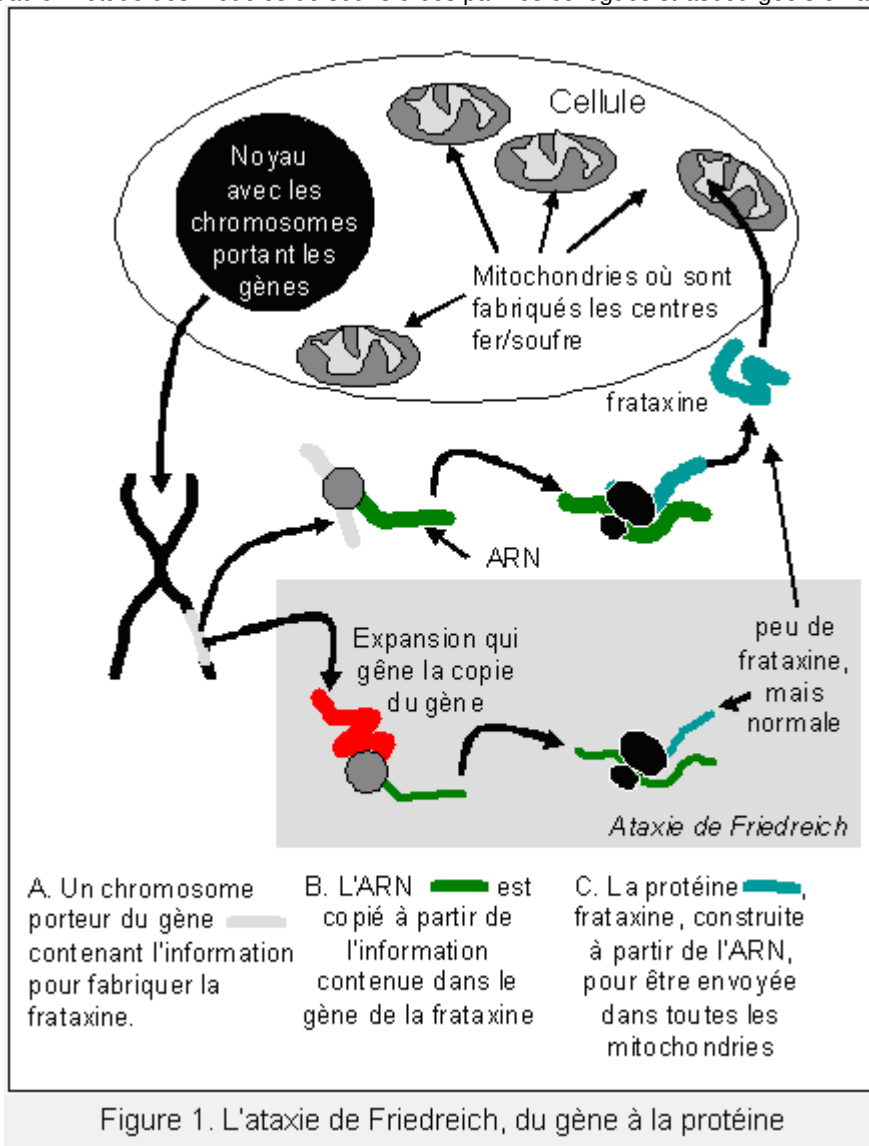
Lors de la dernière réunion de l'Association à Nouans, j'avais commencé à évoquer une piste, une idée, toute nouvelle pour s'opposer à l'Ataxie de Friedreich. Mais avant d'aborder plus avant celle-ci, laissez-moi évoquer la situation telle que je la connais pour l'heure.



Après la découverte du gène responsable de l'Ataxie de Friedreich en 1996, puis d'une grande partie du mécanisme de la maladie (schématisé en deux parties figures 1 & 2), deux pistes ont tout d'abord été privilégiées :

- d'une part, l'utilisation d'agents chélateurs du fer (qui " attrapent " les atomes de fer), particulièrement par nos collègues australiens
- d'autre part, l'utilisation d'agents antioxydants (qui neutralisent les radicaux libres de l'oxygène), comme l'idébénone.

De ces deux pistes, seule la seconde a connu un développement positif, car il s'est progressivement avéré que si la maladie s'accompagnait d'un dépôt de fer dans les mitochondries, cette accumulation était très tardive et ne causait pas en elle-même la maladie. L'étude des modèles de souris créés par nos collègues strasbourgeois en a fait la preuve.



### Un mot sur les " antioxydants "

Sept ans après la première utilisation de l'idébénone, il apparaît que celle-ci a un effet (désormais bien établi) pour lutter contre la cardiomyopathie pour la plupart des personnes atteintes par la maladie, et un effet sur les mouvements fins et la voix pour certaines d'entre elles. L'idébénone n'a par contre pas d'effets évidents sur l'ataxie, même s'il reste impossible de savoir si l'idébénone ralentit ou non l'évolution de celle-ci. J'ajouterai qu'une telle information est extrêmement délicate à avoir. En effet, en regard de l'immense disparité dans l'évolution de la maladie entre tous les malades, pour mener une étude (scientifiquement valable) en double-aveugle contre placebo, il faudrait que l'étude s'étende sur de nombreuses

années et porte sur un nombre considérable de malades. Pendant ce temps, il faudrait rester en attente de tout traitement, sachant que nous avons un médicament contre la cardiomyopathie... Les américains ont fait ce choix, résultat : depuis 7 ans, les malades là-bas n'ont aucun traitement, sauf à se le procurer comme ils peuvent par Internet... et la réponse concernant l'ataxie se fait toujours attendre, si elle arrive un jour !

Deux questions maintenant pour finir sur l'idébénone.

- 1) Quelle dose prendre et peut-on espérer mieux avec plus ? Une grande partie des personnes malades reçoivent désormais 15 mg/kg/jour, mais est-ce suffisant ? A vrai dire personne ne le sait réellement, espérons que l'essai aux USA répondra à cette question. Une chose est sûre, on est encore loin des doses toxiques. Ceci étant, la prise de toutes ces pilules finit par être un facteur limitant, pénible, et il est difficile d'avoir une date pour la mise sur le marché d'une nouvelle présentation. En tout cas, la dose semble être efficace pour le cœur.
- 2) Et pour l'ataxie me direz-vous, et cela me conduit à aborder ma deuxième question.

L'idébénone passe-t-elle en quantité suffisante la barrière hémato/encéphalique (sang vers cerveau) ? En effet, le cerveau baigne dans un liquide (le liquide céphalo-rachidien) séparé du sang par cette barrière, qui ne laisse passer que peu de substances. De nouveau aucune réponse claire : elle passe, c'est sûr, chez le rat. Chez l'homme difficile de répondre, car la drogue, si elle passe, ne reste pas dans le liquide accessible (là où des chercheurs ont essayé de la mesurer). Elle entre probablement directement dans les cellules et dès lors on ne peut plus l'analyser. Un projet existe en France de modifier la molécule pour en faciliter encore la pénétration (nous avons un pied dans ce projet), mais je ne sais pas trop dans quel système cela sera testé, ni même si ce projet sera financé... De toute façon, de nombreuses équipes de recherches se sont emparées de cette idée et travaillent sur les antioxydants désormais ; et je crois, en plus, qu'il est temps d'attaquer le Friedreich par d'autres moyens que les anti-oxydants. Notez toutefois que nous sommes aussi en route pour l'étude d'un autre anti-oxydant qui pourrait être efficace au niveau du cerveau et des neurones et donc mériterait d'être testé rapidement.

En toile de fond de cette recherche sur la thérapie d'aujourd'hui, il faut garder en tête les progrès réalisés par les équipes de recherches qui travaillent sur la thérapie génique (remplacer le gène défectueux) et sur la thérapie cellulaire (remplacer les cellules défectueuses par de nouvelles cellules, à partir de cellules souches par exemple). Les progrès sont constants, bien sûr trop lents, mais le jour où... Alors, on pourra vraiment se mettre à espérer vaincre le mal à la racine ! Mais dès ce jour, il nous reste bien des voies à explorer et tout autant d'espoir ! Voici une de ces voies.

On sait que dans la maladie, et à la différence de tous les modèles de souris qui ont été fait, il reste de la frataxine - certes un tout petit peu - dans chaque cellule. Je rappelle que la frataxine est une protéine (sorte d'ouvrier dans la cellule) qui, avec d'autres, fabrique une catégories de constituants de la cellule, les centres fer/soufre. L'idée serait de faire en sorte que la cellule utilise plus vite cette frataxine résiduelle. Pour poser la question autrement, peut-on demander au "travailleur frataxine" de faire plus que les 35 heures ? Pour cela, il y a peut-être des voies que nous explorons actuellement à l'Hôpital R. Debré. En effet, différentes classes de molécules jouent le rôle de chefs de chantier pour la fabrique des centres fer/soufre, et l'idée est d'activer l'utilisation de la frataxine à travers ces molécules.

Nous en sommes au point où nous testons une des molécules sur des cellules en culture ; si cela marche (c'est-à-dire synthèse augmentée de protéines à centre fer/soufre et pas d'effet toxique), nous envisageons de traiter quelques malades, dès la rentrée de Septembre. Comme pour l'idébénone, la molécule est déjà commercialisée et utilisée dans d'autres indications. Le fabricant nous a fait parvenir gratuitement et rapidement la substance pure. On croise tous les doigts au labo... Si celle-ci ne marche pas, nous en avons deux autres, même effet par un mécanisme totalement différent. Une de ces molécules, déjà utilisée dans un autre contexte, est probablement assez dangereuse et nécessitera une étude plus poussée avant d'être testée chez l'homme ; l'autre ne devrait pas poser de problèmes trop importants, mais n'est pas à ma connaissance commercialisée.

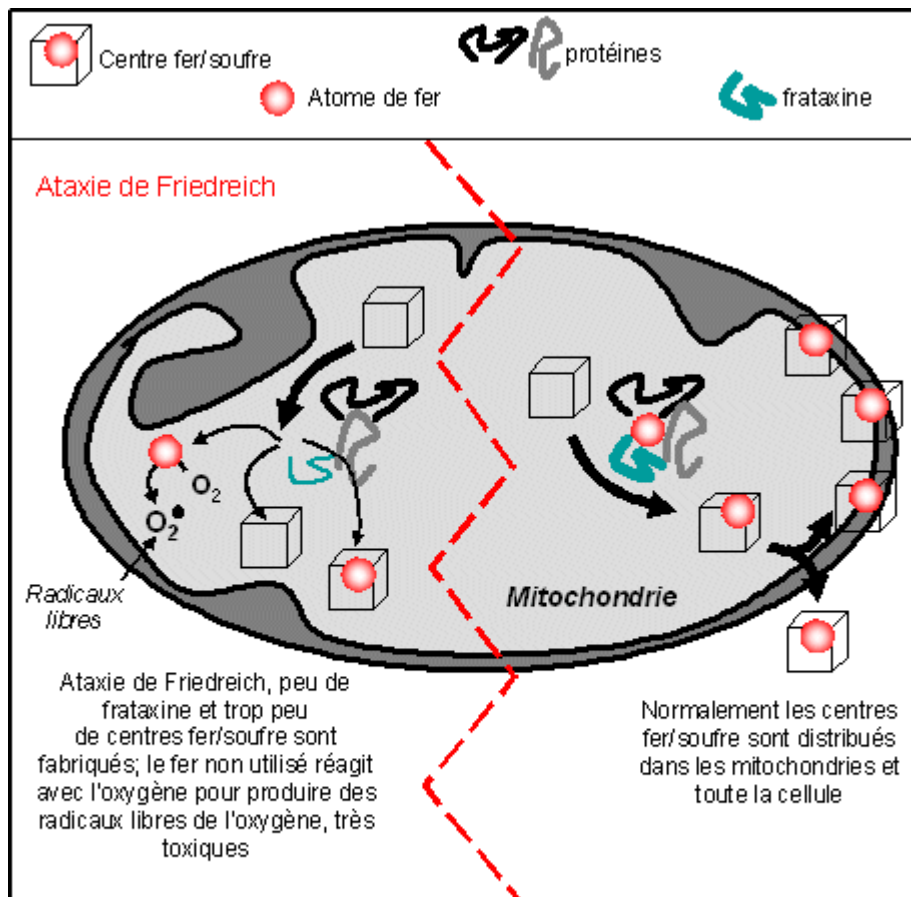


Fig. 2. La frataxine agit dans la synthèse des centres fer/soufre (à droite).  
La situation Ataxie de Friedreich où il manque de la frataxine (à gauche).

Comme vous le voyez les idées ne manquent pas, mais les bras si ! Depuis des années déjà, il nous est impossible de " stabiliser " les jeunes chercheurs travaillant avec nous sur le sujet (comme sur d'autres). Le conseil scientifique de l'AFAF, avec sa nouvelle composition élargie, a décidé de soutenir plus longtemps (plusieurs années, si cela paraît justifié) et à un meilleur niveau, les jeunes qui s'attaqueraient avec nous à la maladie : Bravo ! Mais, si les pouvoirs publics pouvaient enfin nous, vous, entendre ! Plutôt que de jouer au plus fin devant les médias, il s'agit de soutenir réellement la recherche en France, celle contre les maladies, rares ou non, et celle plus fondamentale sans laquelle notre travail serait vain ; la vie dans les laboratoires serait grandement facilitée et les travaux avanceraient d'autant plus vite !

Pierre Rustin - INSERM U 676 - Hôpital Robert Debré- Juin 2005

[www.ataxie.com](http://www.ataxie.com)