

ETRAVIRINE : le point - Ron Bartek, FARA

Juin 2019

Ronald Bartek est co-fondateur et président de FARA

Il y a de nombreuses discussions dans la communauté AF au sujet du médicament appelé Etravirine et de son aspect de traitement potentiel de l'AF. Le Conseil Scientifique de FARA a échangé longuement avec l'équipe italienne qui a conduit les premiers travaux sur l'Etravirine sur des cellules en laboratoire.

1- Que savons-nous de ce médicament actuellement ?

L'Etravirine est un médicament antiviral (nom commercial : Intelence) approuvé en 2008 par la FDA pour le traitement à vie de patients affectés par le virus du Sida et résistants aux autres médicaments VIH.

Une équipe de chercheurs sur l'AF en Italie, avec laquelle FARA travaille depuis longtemps, a criblé 853 molécules connues afin de sélectionner celles qui pourraient éventuellement augmenter le niveau de frataxine. **Ce test a été fait sur des cellules en laboratoire.** L'étravirine a ainsi été sélectionnée.

La molécule a alors été introduite le médicament dans quelques fibroblastes (cellules de la peau) et dans des lymphoblastes (cellules du sang) prélevées sur des patients AF. **Dans ces cellules**, le taux de frataxine s'est élevé dans une certaine mesure et a restauré l'activité d'une enzyme contenant les noyaux fer/soufre, l'aconitase.. L'Etravirine a aussi semblé capable de protéger les cellules prélevées sur les patients AF du stress oxydatif. Ces études initiales pour clarifier le mode d'action ont aussi indiqué la possibilité pour l'Etravirine d'améliorer la transcription par l'ARN messager (ARNm) de frataxine messenger (RNA(mRNA) en protéine.

L'équipe a récemment informé la communauté AF sur le fait qu'elle a donné oralement le médicament à un des types de souris AF mais n'a pas encore publié les résultats. Dans ces souris, la molécule semble augmenter un peu la frataxine dans les muscles du squelette et le cœur. Actuellement, il n'a pas été établi que l'Etravirine traverse la barrière hémato-encéphalique dans le système nerveux central. Tout ceci néanmoins est encourageant pour nos chercheurs AF et pour nous tous.

2- Quelques mots d'ajustement de FARA, dans l'espoir de développement clinique : il s'agit de résultats à un stade très précoce.

Les expériences dans les lignées de cellules, en nombre limité, se sont faites sur des **cellules non affectées par l'AF**. L'expérience sur les souris était sur un petit nombre et les résultats détaillés ne sont pas encore publiés.

Ces mêmes scientifiques et nous tous avons été très emballés par des résultats semblables à un stade précoce avec d'autres médicaments : érythropoïétine, EPO, CEPO, l'interferon gamma, le resveratrol, thiamine (vit B), le deferiprone et cisplatine. Tous ceux-ci ont démontré à un premier stade, in vitro, dans des expériences sur des modèles cellulaires, la possibilité d'augmenter les niveaux de frataxine. Mais la plupart de ces produits ont rencontré de graves difficultés lors de leur administration à des animaux ou des humains. Dans les essais cliniques qui ont suivi, la plupart n'ont pas réussi à atteindre leurs objectifs et ont échoué à augmenter les niveaux de frataxine. De plus, la cisplatine s'est révélée toxique.

3- Pour avancer

Pour l'Etravirine, les scientifiques ont besoin d'abord de comprendre davantage le mode d'action tout comme la dose optimale à administrer. Des biomarqueurs utiles pour contrôler l'effet du médicament, des objectifs finaux très utiles pour mesurer la progression clinique sont nécessaires... Tout ceci est très important pour concevoir l'essai clinique susceptible d'offrir les meilleures chances de succès.

Nos scientifiques ont développé le plan d'action suivant immédiat :

- 1- Un chercheur avec un autre modèle souris approprié de l'AF conduira une courte étude dosant l'Etravirine dans ces souris pour rassembler des données supplémentaires.
- 2- Un autre chercheur étendra le dosage dans des cellules pluripotentes AF dans différentes lignées de cellules AF
- 3- Les scientifiques italiens et les cliniciens mèneront une étude rapide chez des patients AF pour vérifier la sécurité et la tolérance, les changements des niveaux de frataxine et d'autres biomarqueurs périphériques qui peuvent aider à identifier le mécanisme d'action du médicament. Ils prévoient aussi de tester l'efficacité de l'Etravirine et de molécules proches dans un modèle cardiaque tridimensionnel de la maladie.

En résumé cette approche nous fournirait un meilleur tir ciblé. Et FARA vous tiendra informés au fur et à mesure des progrès.

NB : voir aussi ce qui a été dit lors de la rencontre annuelle par le Pr Pandolfo.