

## **Essais cliniques dans l'AF : la difficulté de conclure - Paule Bénit, Pierre Rustin (INSERM Hop Debré)**

AFAF - Juin 2018

Cette présentation repose sur un essai clinique mené par l'équipe d'Isabelle Husson à l'hôpital Robert Debré et Pierre Rustin de l'Inserm. Cet essai portait sur la pioglitazone comme thérapie de l'ataxie de Friedreich. Deux groupes de 20 patients ont été suivis pendant deux ans pour évaluer l'évolution de la maladie. L'un des deux groupes n'avait aucun traitement, pour l'autre, les patients recevaient de la pioglitazone. L'évolution de la maladie a été mesurée à partir des trois échelles FARS, SARA et ICARS.

Dans le premier groupe, sans traitement, 30% des patients (soit 6) ont vu leur score se dégrader (augmentation de 2 points au minimum) alors que pour les autres, 70% des patients du groupe (14 patients), il n'y avait peu ou pas de changement.

Dans le groupe sous traitement, 25% (soit 5 patients) ont vu leur score s'améliorer (diminution de 2 points au minimum), 35% (7 patients) ont connu une dégradation et 40% (8 patients) n'ont eu que peu ou pas de changement.

Conclusion : Si l'on compare les moyennes des groupes traités et non traité, elles ne sont pas suffisamment différentes pour affirmer une efficacité du traitement, et ceci en raison du petit nombre de patients. Pour autant **si l'on suit au cours du temps l'évolution de la maladie individu par individu, il apparait évident que certains s'améliorent (25%)**.

**Face à une maladie d'évolution individuelle et des réponses variables au traitement, comment progresser sur l'interprétation des résultats ?**

Des essais ont également été menés avec la Pioglitazone sur la souris *Harlequin*. Cette souris est naturellement mutante pour le gène AIF (cf Espoir 149), elle présente une ataxie cérébelleuse d'origine mitochondriale, comme l'ataxie de Friedreich. Cette étude a mis clairement en évidence l'existence d'un groupe « répondeurs » (25%) et d'un groupe « non répondeurs ». Qui plus est, chez la souris on trouve pour le groupe des répondeurs, la modification d'un marqueur biologique.

Conclusion : La même que pour l'essai chez les patients :

**Dans la maladie neurologique de la souris *Harlequin* comme dans l'ataxie de Friedreich, deux maladies mitochondriales**

- La forme de la maladie et l'âge d'apparition débutent différemment selon les individus
- L'évolution est souvent variable et irrégulière
- Les essais cliniques font apparaître **des groupes de répondeurs et de non-répondeurs aux différentes thérapies** (Idebenone, Pioglitazone en particulier)

Ces observations sont généralisables aux différentes maladies mitochondriales et posent un problème réel pour l'organisation et l'interprétation des tests cliniques. **Une médecine de type « personnalisée », permettant d'identifier les répondeurs, devrait permettre de progresser dans les thérapies des maladies mitochondriales.**