

Essais cliniques en cours et à venir - Dr Marie-Lorraine Monin
Neurogénéticienne, la Pitié Salpêtrière

AFAF mai 2018

Pour être suivi à la Pitié Salpêtrière en consultation :

Secrétariat médical de la consultation de génétique : 01 42 16 13 95

RDV sera pris avec un des neurologues spécialistes de l'Ataxie de Friedreich, et le suivi se fera ensuite en fonction des besoins du patient, à l'appréciation du médecin avec divers spécialistes.

Pour participer à des protocoles de recherche à la Pitié Salpêtrière :

Equipe de recherche clinique du Pr. Alexandra DURR avec Mmes PETIT, BIET, BENAMMAR

Contact : marie.biet@icm-institute.org

NB : L'inclusion de patients dans un essai se fait selon des critères bien précis, définis par les responsables des essais pour mener à bien l'étude et la rendre concluante. Aussi malheureusement tout le monde ne peut y participer, mais si les résultats de l'étude sont positifs, bien sûr ses bénéfices seront étendus au plus grand nombre de patients possible.

De multiples études sont conduites à travers le monde, le tableau de FARA les reprend en les classant par objectifs recherchés :

- Amélioration de la fonction mitochondriale et réduction du stress oxydatif
- Traitement symptomatique
- Action sur les voies métaboliques où intervient la frataxine
- Stabilisateurs, activateurs et substituts de la frataxine
- Augmentation de l'expression du gène de la frataxine
- Thérapie génique
- Thérapie par cellules souches

Projets auxquels le Centre de Référence des Maladies neurogénétiques de la Pitié Salpêtrière participe :

EFACTS¹ (*European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies*) a pour objectif de créer **une base de données** et alimenter un « **registre** » **européen sur l'AF** ; ceci afin

- d'améliorer la caractérisation clinique de l'ataxie de Friedreich
- d'étudier la structure et la fonction de la frataxine
- d'étudier la pathophysiologie dans l'AF (mécanismes à l'origine des symptômes de la maladie)
- d'étudier les mécanismes de répression du gène de la frataxine
- de créer de nouveaux modèles de la maladie: modèles cellulaires et animaux
- de découvrir des biomarqueurs qui permettront d'évaluer l'efficacité des traitements
- d'identifier de nouveaux gènes modificateurs dans l'AF
- de développer de nouvelles approches thérapeutiques

Ce travail a débuté en 2011 et se poursuit. Cette base intègre 64 patients au niveau français, plus 15 en cours d'inclusion sur 2017/2018. Elle est financée en partie par les associations de malades et depuis 2016 aussi par Voyager Therapeutics.

ORFA²: Analyse longitudinale de la **communication ORale** dans l'Ataxie de Friedreich. Cette étude porte sur les troubles d'articulation et d'audition de patients AF et établit une corrélation entre les données articulatoires et les données cliniques et biologiques recueillies dans EFACTS. Cette étude a duré de mai 2015 à juin 2017 avec 40 patients inclus et les premiers résultats sont en cours de publication (vous en serez informés). Ce travail devrait être poursuivi avec la réalisation de documents pour les orthophonistes.

CARFA² : Etude visant à caractériser le phénotype **CARdique** des personnes atteintes de l'**Ataxie de Friedreich**. Cette étude s'est attachée à déterminer des **biomarqueurs cardiaques**, par l'étude de l'**IRM cardiaque** et par l'évaluation de la reproductibilité et de la fiabilité du test d'effort comme évaluation fonctionnelle de cette cardiomyopathie.

Elle s'est étalée de juillet 2016 à juin 2018, à raison de deux visites espacées d'un an pour chacun des 20 patients et des 20 témoins suivis. Les premiers résultats ont été présentés en janvier 2018 avec notamment la caractérisation d'un marqueur du remodelage du ventricule gauche. La suite de cette étude pourrait

éventuellement donner lieu à la mise en place d'une thérapie génique en discussion avec Adverum.

NICOFA³ : Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité d'une dose journalière de **NICOTinamide** chez des patients atteints d'**Ataxie de Friedreich**. En entraînant une décondensation de l'ADN, le nicotinamide permettrait une augmentation de la transcription de l'ADN et de la production de frataxine (étude préalable réalisée au Royaume-Uni en 2014 chez des patients pendant 1 mois). NICOFA regroupe **6 partenaires européens** dont Paris. Le coordonnateur de l'étude est en Allemagne.

On peut espérer un début d'étude **fin 2018** lorsque tous les feux verts (notamment administratifs...) auront été donnés. Elle inclura 225 patients au total (75 placebo, 150 traitement), dont 10 à 20 patients pour Paris. La durée de l'étude pour chaque patient est de deux ans avec une visite tous les 4 mois pendant un an, puis une tous les six mois. Le traitement portera sur une dose quotidienne de nicotinamide de 4g maximum (administration par voie orale, même dosage que la première étude réalisée au Royaume-Uni).

SPEECHATAX³ Etude multicentrique, randomisée, d'un **programme de rééducation orthophonique intensif à domicile** sur l'intelligibilité des patients atteints d'Ataxie de Friedreich. Cette étude regroupe trois partenaires (Allemagne, Australie et France). Elle a pour objectif d'augmenter l'intelligibilité des patients, valider le premier outil de rééducation orthophonique AF. L'étude portera sur un total de 40 patients dont 15 pour Paris pour une durée de 6 mois avec une visite au démarrage puis à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Le Programme de rééducation orthophonique intensive à domicile se fera avec le logiciel Speechatax avec une tablette fournie. Il portera sur 45 minutes par jour d'exercices orthophoniques ceci 5 jours par semaine pendant 4 semaines. Le travail fera l'objet

d'un suivi téléphonique hebdomadaire. Cette étude est financée par FARA et l'AFAF.

¹ Etude dont le recrutement (inclusion de nouveaux patients) est en cours

² Etude en cours dont le recrutement est terminé

³ Etude à venir : les inclusions de patients n'ont pas commencé