

Idébénone, Mnesis, où en sommes nous ? Pierre Rustin

Tout d'abord un bref rappel : *Mnesis, Raxone, Catena, Sovrima*, sont différents noms commerciaux d'une seule substance chimique : l'**idébénone**. L'*idébénone* agit pour l'essentiel comme un agent **antioxydant** en recyclant les radicaux libres : ces molécules instables sont produites en trop grande quantité par les mitochondries lorsque la frataxine est en trop faible quantité. Pour être active, l'*idébénone* doit être réduite dans les cellules, ce qui peut être réalisé par la chaîne respiratoire mitochondriale et par une enzyme présente hors des mitochondries, la NADH quinone oxidoreductase (NQO1) (Fig.1).

Depuis les années 2000, l'*idébénone*, essentiellement sous forme de *Mnesis* en France, a été testée chez l'homme dans plus de 10 **essais**. Il s'est agi soit d'essais dits « ouverts » (les malades reçoivent tous la molécule) ou d'essais «double aveugle, contre placebo ».

Sur les essais réalisés, 7 contre placebo. Les résultats sont contradictoires : 4 concluent que l'*Idébénone* n'a pas d'effets ni au plan neurologique ni au plan cardiaque. Au contraire, 3 concluent que la molécule a un effet positif, 2 sur le plan neurologique, 1 au plan cardiaque. Les 5 autres essais sont des essais dits ouverts, qui concluent quasi tous que l'*Idébénone* est active au plan cardiaque pour une partie des malades (de 30 à 40% des personnes traitées avec 15 ans de recul).

Les méthodologies classiques des essais sont faites pour des maladies où il existe un grand nombre de malades, ce qui rend les résultats facilement exploitables. Dans le contexte d'une maladie rare, d'expression et d'évolution variant d'une personne à l'autre, il est difficile, voir impossible, de réunir un groupe suffisamment grand de personnes atteintes de façon assez similaire. De plus, aucun des essais réalisés jusqu'à présent n'est satisfaisant : essais trop courts (parfois juste quelques semaines !), trop petit nombre de malades, trop d'évaluateurs différents, ou encore conclusions basées sur des moyennes sans grand sens pour une pathologie aussi complexe, évolutive, hétérogène sur de nombreux plans.

A ce jour, outre l'identification d'autres approches nouvelles (autres molécules, thérapie génique, etc.), il convient donc de réaliser des essais cliniques qui

prennent mieux en compte les caractéristiques propres à l'Ataxie de Friedreich, en particulier la réponse spécifique de chaque personne à un traitement donné.

Le **Mnésis** : que s'est-il passé pour justifier les derniers rebondissements ? Un évènement qui n'aurait dû avoir que des effets "facilitateurs" : l'idébénone (sous une autre forme commerciale, le *Raxone*, plus fortement dosée que le *Mnésis*) a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), européenne. Ceci justement dans l'indication d'une autre maladie mitochondriale, la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL). Cette maladie est souvent liée à une perte de fonctions du complexe I de la chaîne respiratoire (également touché dans le Friedreich). Logiquement l'AMM obtenue pour la NOHL nous a tout d'abord semblé être une bonne nouvelle, un argument de plus pour que la progression de la maladie soit enrayée chez les personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich ou d'autres maladies mitochondriales. Mais il y a en France une loi disant qu'un médicament ayant reçu une AMM pour une maladie ne peut plus être prescrit par ATU pour d'autres indications... Heureusement, la mobilisation de l'AFAF avec plusieurs professionnels de santé a permis de faire prendre en compte les bénéfices reconnus par un nombre non négligeable de patients et... de médecins, associés à l'absence reconnue de toxicité. **Le Mnésis reste donc accessible pour les personnes et les médecins qui le souhaitent.**

Pour conclure, s'il est clair que l'*idébénone* n'est pas le médicament miracle que nous attendons tous, il n'en reste pas moins **bénéfique pour un nombre non négligeable de malades** et une des rares molécules à essayer pour freiner l'évolution de la maladie. Clairement, la prolongation des ATU est une excellente nouvelle.

Pour demain, il conviendrait sans doute de donner cette possibilité aux patients atteints de **toutes les maladies liées à des déficits touchant la chaîne respiratoire cellulaire**, particulièrement celles touchant le complexe I de la chaîne respiratoire. Une formulation pharmaceutique mieux dosée permettrait de réduire la prise de cachets. De ce point de vue le *Raxone* (désormais distribué en France, mais très, trop cher...) semblerait déjà mieux indiqué que le *Mnésis* (distribué, moins cher, par l'Italie).

Il reste ainsi à trouver un meilleur protocole d'essai et utilisation thérapeutique de l'idébénone pour nos pathologies.

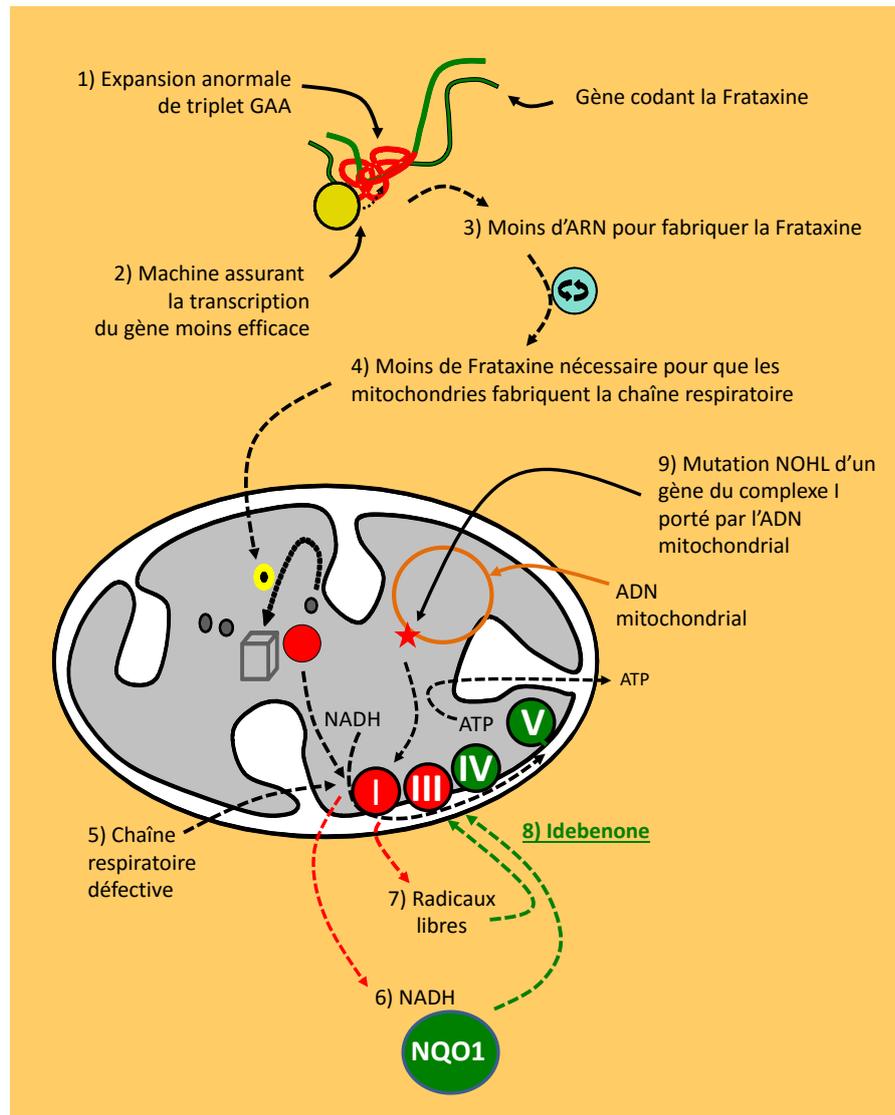


Figure I.

L'idébénone et les mitochondries.

L'expansion anormale de triplets *GAA* dans le gène de la Frataxine (1) perturbe la fabrication de l'ARN messager de la frataxine (2), résultat : moins d'ARN pour la Frataxine (3) et donc moins de Frataxine dans les mitochondries (4). Du coup, la chaîne respiratoire, en particulier le complexe I, fonctionne au ralenti (5). Elle utilise mal le NADH (6) et fabrique des radicaux libres (7). L'idébénone réduite soit par la chaîne respiratoire, soit par une enzyme du cytosol la NQO1 (NADH quinone oxydoréductase) utilisant le NADH, agit alors contre les radicaux libres (8). A noter que les mutations causant la Neuropathie Optique Héritaire de Leber pour laquelle l'Idébénone a obtenu une AMM conduisent également à une perte de fonction du complexe I (9)