

## Essai clinique ARTEMIS : Évaluation de l'effet de l'artésunate dans l'Ataxie de Friedreich

N° Clinical Trial: NCT04921930

ANSM N° Eudract: 2021-000171-36

**imagine**  
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

**Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

### **Recherche de 4 patients AF volontaires de sexe masculin pour conclure l'essai Artemis**

**Clôture des inclusions le 4/11/2023**

**Contact : Professeur Arnold MUNNICH**

**Adresse email : [arnold.munnich@inserm.fr](mailto:arnold.munnich@inserm.fr)**

#### **Fondement de l'essai clinique Artemis**

L'ataxie de Friedreich (AF) résulte d'une production insuffisante de frataxine par les cellules de l'organisme. On peut comparer la frataxine à une "enclume" sur laquelle le forgeron façonne des pièces de métal, les "centres fer-soufre". Ces centres fer-soufre sont des pièces indispensables à l'assemblage de nombreuses protéines dans la cellule. Comme dans une chaîne de montage à l'arrêt, le fonctionnement de toutes les protéines requérant des centres fer-soufre est impacté à des degrés divers dans cette maladie. Il en résulte un désordre de toutes les fonctions et voies métaboliques contrôlées par ces protéines mal assemblées. On peut citer le fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, la synthèse des acides gras, la réparation de l'ADN et bien d'autres fonctions.

L'essai clinique Artemis explore l'effet d'un médicament antipaludéen générique, l'artémisinine, sur le stockage et le trafic intracellulaire du fer. Dans l'AF, tout se passe comme si le fer entrait librement et massivement dans les cellules sans pouvoir en sortir. Publiés dans la revue scientifique internationale Blood en 2021, les travaux du groupe d'Agnès Rötig et de son équipe à l'Institut Imagine, ont démontré un défaut majeur du recyclage du transporteur sensé réguler le stock cellulaire de fer, le récepteur de la transferrine et sa correction *in vitro* par l'artémisinine.

#### **Préalables expérimentaux**

Dans leur étude, A. Rötig et son équipe ont montré que dans l'AF, le récepteur de la transferrine qui recycle le fer est bien présent mais il ne possède pas "l'antenne" qui permet son recyclage. Cette antenne est un acide gras à longue chaîne, l'acide palmitique dont la synthèse dépend d'une enzyme déficiente dans l'AF car dépendante d'un centre fer soufre (Blood 2021 Apr 15;137(15):2090-2102). Ce défaut de "palmitoylation" ne concerne pas que ce récepteur mais un nombre sans doute beaucoup plus grand de protéines. Le panorama des

protéines anormalement palmitoylées dans l'AF fait l'objet d'une collaboration de cette équipe avec l'Institut européen de chimie biologique de Bordeaux (IECB).

Fait intéressant, des travaux des années 80 montrent que l'artémisinine, antipaludéen générique utilisé dans le traitement des accès palustres et parfois associé à certaines chimiothérapies des cancers coliques, peut remplir la fonction de l'acide palmitique sur le récepteur de la transferrine.

Les travaux publiés dans Blood montrent que l'artémisinine (artésunate) corrige *in vitro* le stock de fer dans les globules blancs et les fibroblastes en culture des personnes atteints de FA.

### **L'essai clinique Artemis**

Cet essai clinique est un essai de phase I-II, dit « toxicité-efficacité » visant à i) évaluer que l'artésunate est bien toléré, sans effet adverse et à ii) déterminer la dose du générique qu'il faut administrer aux patients pour corriger le critère primaire : la surcharge en fer dans les globules blancs circulant d'une personne avec FA.

Cet essai d'escalade de dose (25-75mg/kg/j) se déroule par palier de 15 jours pendant deux semaines au minimum et 6 semaines au maximum. Il se déroule en ambulatoire au Centre d'Investigation Clinique de l'Institut Imagine à Necker. Il prévoit l'inclusion de 20 personnes atteintes de FA de plus de 16 ans et de sexe masculin, pour éviter l'impératif d'une contraception. Il implique 3 visites d'une demi-journée au minimum si le critère primaire est atteint au premier palier (inclusion + 2 visites espacées d'une semaine), 5 semaines le plus souvent (deux paliers, 4 visites en un mois), rarement 3 paliers (6 semaines).

A chaque visite, on se renseigne sur les événements de la semaine et on répète le même bilan : prise de sang pour mesure du marqueur primaire, bilan biologique et électrocardiogramme.

**A ce jour, 10/20 personnes ont été incluses. Aucun effet adverse n'a été observé et la cible a été atteinte au 1°-2° palier pour 9/10 d'entre eux. Six autres personnes sont programmées dans les semaines qui viennent.**

### **Conclusion**

**Nous sommes à la recherche de 4 patients AF volontaires de sexe masculin pour conclure l'essai clinique Artemis. Au terme de cet essai et si l'analyse qui suivra le confirme, la preuve d'une possible correction du défaut de palmitoylation des protéines chez les patients AF sera apportée.**

De l'étendue du défaut de palmitoylation (particulièrement des protéines du système nerveux) constatée dans l'étude collaborative en cours avec l'IECB dépendra la pertinence d'un essai clinique de longue durée (6-18 mois) avec un nombre plus grand de personnes et portant sur des critères cliniques d'impact précoce sur le système neurosensoriel.

**CLOTURE DES INCLUSIONS LE 4/11/2023**

**Arnold Munnich**



19/7/23