

## Compte Rendu de la journée d'information LDM du 8 octobre 2005

Réunion d'information organisée par VML à l'hôpital Broussais sur les avancées thérapeutiques et les traitements symptomatiques pour les familles touchées par la Leucodystrophie Métachromatique. 33 familles avaient été invitées, 7 sont représentées, les Docteurs Nicole BAUMAN, MarieVANIER, Caroline SEVIN et M le Professeur Patrick AUBOURG sont présents.

Certaines familles participaient pour la 1<sup>ère</sup> fois à une réunion organisée par VML. La plupart de ces familles sont aussi adhérentes à ELA.

Après les journées « FABRY – GAUCHER – NIEMANN-PICK C » celle-ci est l'occasion de proposer à des familles touchées par une même pathologie un moment d'échanges avec les spécialistes en petit groupe et de manière conviviale.

En introduction, le professeur Patrick Aubourg souligne qu'il y a moins de dix ans, 50% des leucodystrophies n'étaient pas définies génétiquement. Depuis 4 à 5 ans, on observe le développement de programme de recherche scientifique et clinique, de thérapie génique pour les LDM ce qui permet aujourd'hui d'avoir des informations à donner aux familles.

### Les formes de la maladie

La LDM est une pathologie complexe, le professeur AUBOURG souligne qu'il existe en fait des LDM avec des évolutions différentes selon les formes (dépend de l'âge au moment des 1ers troubles) :

- infantile (début entre 1 et 2 ans)
- juvénile (début vers 4-5 ans)
- adulte (début à partir de 12-15 ans)

Il n'existe pas d'éléments biochimique et génétique fiables qui permettent de prédire réellement le développement de chaque forme de LDM chez une personne. Il n'existe que des éléments (activité résiduelle de l'ASA (enzyme), type de mutation) qui ont une valeur pronostic statistique pour chaque forme, mais pas vraiment au niveau individuel, ce n'est pas satisfaisant pour poser l'indication et évaluer les effets de nouveaux traitements.

Certaines approches thérapeutiques pourraient être identiques quelque soit la forme de LDM. En fait il faut considérer en pratique que l'indication de chaque nouveau traitement dépendra de l'évolutivité et du stade de la maladie pour un patient donné. Ces approches thérapeutiques qui restent encore en grande partie à développer pour passer à la clinique incluent aujourd'hui :

- Greffe de moelle osseuse
- Enzymothérapie (ERT)
- Thérapie génique
- Réparation de la myéline

Il reste beaucoup de recherches à faire pour mieux comprendre les désordres de la cellule (oligodendrocytes, autres cellules gliales, neurones) dans la LDM. Il y a 5 ans seulement, une seule équipe travaillait sur la LDM. C'est l'équipe du Pr Gieselmann qui a entre autre identifiée le gène codant pour l'ASA (l'enzyme), de nombreuses mutations etc... Cette équipe travaille maintenant sur le développement de l'enzymothérapie en collaboration avec la société de Biotechnologie suédoise Zymenex. Actuellement, la situation est beaucoup plus favorable car plusieurs équipes, notamment en Europe, travaillent sur la LDM, et le font en réseau.

A noter que la LDM est une maladie relativement fréquente parmi les maladies rares.

# Thérapeutiques et espoirs

## 1. L'enzymothérapie (ERT)

L'équipe du Pr. Gieselmann travaille sur l'enzyme recombinante ; les résultats sont probants sur l'atteinte du nerf périphérique chez la souris traitée par voie intraveineuse (perfusion de l'enzyme recombinante). Même si l'on ne trouve pas de l'enzyme recombinante dans le cerveau des souris traitées, on observe quand même une petite diminution de l'accumulation des sulfatides dans le cerveau ; pour l'instant on ne sait pas encore comment cela se passe puisqu'en principe, l'enzyme ne peut pénétrer dans le cerveau. De manière hypothétique, sur une longue période de traitement (des années probablement), on peut penser que l'enzymothérapie pourrait être utile pour le système nerveux central (le cerveau, la moelle épinière). De plus si on découvre par quel mécanisme cela agit, on pourra également développer un moyen de favoriser ce mécanisme.

Ce qui prend du temps c'est le développement d'outils indispensables pour évaluer les différentes thérapeutiques et notamment l'enzymothérapie. Création récemment d'une souris qui produit l'enzyme inactive. Ces souris vont permettre de mieux tester l'enzymothérapie sur le long terme (qui ne dépasse jamais 18 mois-2 ans chez la souris). En effet, les souris qui ne produisent pas de l'enzyme (même inactive) meurent au bout de quelques semaines car elles font des réactions immunitaires quand l'enzyme recombinante humaine est injectée. Celles qui produiront une enzyme inactive ne feront pas de réactions lors de l'enzymothérapie ce qui va permettre de regarder sur 1,5 ans (durée de vie des souris) l'effet de l'enzymothérapie.

L'équipe de Gieselmann travaille encore pour améliorer la qualité de l'enzyme recombinante, pour la rendre plus active et lui permettre de mieux cibler les organes qui ont besoin de l'enzyme. C'est une étape indispensable avant une production à grande échelle pour les patients.

Un essai thérapeutique chez des patients pourrait être envisagé dans probablement 2 ans minimum ; il est difficile de dire combien de temps ces différents travaux prendront. Il est probable que les patients qui seront inclus dans l'essai initial devront répondre à des critères précis décrits dans un protocole pour mesurer dans les meilleurs conditions les effets de l'ERT sur la maladie. Le coût du développement de ce traitement est extrêmement élevé ; il faut donc être dans les meilleures conditions pour montrer qu'il n'y a pas d'effet toxique et que l'effet clinique est positif. Les critères de sélection relativement sélectifs au début seront pris pour démontrer que les malades qui recevront le traitement auront « rapidement » des effets cliniques positifs. L'indication de l'ERT à d'autres patients pourra alors être élargi dans un 2<sup>ème</sup> temps.

Si on ne fait pas cela, on prend le risque d'un échec et donc que le développement et la mise en place du traitement par ERT s'arrête.

## Comment peut-on espérer que son enfant fera partie de l'essai clinique ?

Les familles sont informées par leur médecin, les associations..

La législation pour les maladies rares est très rigoureuse en France, comme dans tous les autres pays d'Europe et comme aux USA mais permet de grouper les phases I (pour les effets toxiques, tout produit animal ou humain doit être tracé) et II (efficacité thérapeutique sur un groupe limité de patients).

La France est plutôt bien placée pour initier un essai, il existe un Centre de Labellisation sur les Leucodystrophies reconnu par la Ministère de la Santé avec 2 pôles : l'un à Paris (hôpital Saint-Vincent de Paul) et l'autre à Clermont-Ferrand (Pr. Odile Boesflug-Tanguy). Ces 2 centres travaillent en étroite collaboration.

Les parents voudraient que cela aille vite et se demandent si le principe de précaution est nécessaire dans les maladies à évolution rapide ! Faut-il faire pression sur les laboratoires ?

Il faut laisser les chercheurs travailler et ne pas nuire aux avancées par des actions individuelles, s'informer auprès des associations, de son médecin. Malheureusement au début il n'y aura que quelques malades de sélectionnés avec de nombreux parents qui seront déçus que leur enfant ne fasse pas partie des essais.

## **2. Greffe de moelle osseuse**

La greffe doit être tentée juste à l'apparition des symptômes ou à un stade pré-symptomatique (dans le cas d'un diagnostic familial). Cette greffe ne sera active qu'au bout de 12-18 mois et corrige les atteintes du système nerveux central sans corriger les atteintes nerveuses périphériques et celle du cervelet.

Si les symptômes sont trop avancés, la greffe ne sert plus à rien malheureusement.

**L'enzymothérapie pourrait être un complément à la greffe pour traiter l'atteinte du nerf périphérique qui handicape sévèrement les patients greffés avec succès.**

## **3. La thérapie génique**

Deux approches sont développées actuellement. Pour chacune, la preuve du concept a pu être démontrée chez la souris

La première approche consiste à injecter dans le cerveau le gène codant pour l'enzyme à l'aide d'un vecteur d'origine viral. C'est ce vecteur qui permet de faire entrer une copie normale du gène ASA dans les cellules.

Les essais sur la souris montrent une amélioration clinique et de la surcharge en sulfatides pendant 1,5 ans (durée de vie des souris). Ces résultats sont donc très encourageants.

Des essais sur le singe, dont la taille du cerveau est plus proche de celui de l'homme, commenceront dans les mois à venir (ils ont tout juste commencé en novembre 2005) pour étudier la diffusion du vecteur avec le gène normal ASA et montrer l'absence de toxicité de cette approche. On sait cependant que cette méthode sera sans effet sur le nerf périphérique. On pourrait cependant combiner avec l'ERT.

La seconde approche se base sur la greffe de moelle.

Lorsque la greffe de moelle osseuse est faite avec un donneur non apparenté (pas de lien familial), on estime le risque de mortalité à 20%. Par ailleurs, on ne trouve pas toujours de donneur compatible à temps pour faire la greffe.

L'idée est ici de faire une auto-greffe avec les propres cellules de moelle osseuse du malade, mais qui auront été corrigées avant en amenant grâce à un vecteur viral le gène ASA normal dans leurs cellules de moelle osseuse. Chez la souris LDM, il semble que cette approche soit plus efficace que quand on greffe des cellules de moelle osseuse normales. Avant d'envisager un essai clinique, plusieurs problèmes qui restent encore à résoudre : vérifier que l'on corrige bien les cellules de patients LDM (jusqu'ici toutes les expériences ont été faites chez la souris) et produire le vecteur dans des conditions réglementaires de sécurité.

Si tout se passe bien, on peut réellement envisager que l'on traitera les premiers patients avec chacune de ces approches d'ici 2-3 ans.

## **4. La réparation de la myéline**

La réparation de la myéline pourra s'adresser à des patients dont la maladie sera stabilisée grâce à un traitement ou bien évoluera très lentement (les adultes atteints de LDM ?). Tout ne pourra pas être réparé malheureusement. En particulier, si on peut réellement envisager de réparer la myéline, la réparation des axones (les câbles des nerfs) est beaucoup plus problématique. Par ailleurs, les expériences qui ont été menées donnent l'impression que chez le singe et l'homme (sur des cellules en culture), les cellules précurseurs de la myéline réagissent différemment de celles des souris et sont beaucoup plus difficiles à obtenir et à faire multiplier (pour en avoir un nombre suffisant). La réparation du cerveau de l'homme est beaucoup plus complexe que la réparation du cerveau d'une souris. Malgré cela, il y a eu beaucoup de progrès depuis 2-3 ans pour identifier des cellules que l'on pourrait greffer chez l'homme pour réparer la myéline.

## 5. Une autre approche thérapeutique théoriquement possible

On pourrait essayer de faire en sorte que le cerveau accumule moins de substrat en essayant de diminuer sa production (traitement par un inhibiteur de synthèse du substrat, ici le sulfatide). Pour le moment, cependant, cette piste n'a pas encore été abordée en recherche. Elle n'est pas simple, car il ne faudrait pas trop non plus faire diminuer la synthèse de sulfatide qui est un composé essentiel de la myéline.

## Dépistage dans les familles

Il faut dans tous les cas avoir recours à un conseil génétique.

Par test enzymatique mais aussi par la recherche de sulfatides dans les urines et des techniques de biologie moléculaire (identifier l'anomalie du gène ASA et les variants du gène responsable de « pseudo-déficit »).

A partir d'un prélèvement de sang, on peut identifier la mutation du gène ASA chez l'enfant malade, comme chez les parents et les frères et sœurs.

Le dépistage est autorisé chez les frères et sœurs mineurs car il existe un traitement possible dans certains cas (greffe de moelle efficace uniquement quand la maladie ne s'est pas encore déclarée ou très peu).

Le diagnostic prénatal est parfois difficile mais il est réalisé avec une totale fiabilité en France, si le laboratoire dispose de l'ensemble des informations. La raison de cette difficulté tient à l'existence de sujets ayant un « pseudo-déficit » du gène ASA.

14% de la population a une activité de l'enzyme ASA abaissée sans pour autant avoir aucun risque de LDM. Cet état dit de « pseudo déficit » est différent de l'état d'hétérozygote (la personne est à risque de transmettre la maladie). Pour rappel, quand 2 parents sont hétérozygotes, ils ont statistiquement 25% de risque d'avoir un enfant atteint, fille ou garçon ; 50% de risque d'avoir un enfant sain conducteur de la maladie (hétérozygote) ; 25% de chance d'avoir un enfant sain non conducteur. Pour les frères et sœurs hétérozygotes d'un patient atteint de LDM, le risque d'avoir un enfant atteint est très très faible, sauf s'il existe un lien de parenté avec leur conjoint. Dans tous les cas, on ne peut lever sans ambiguïté ce risque et donc cette anxiété.

## Prise en charge de la fin de vie

La prise en charge des handicaps est la même quelle que soit la maladie : confort, alimentation, position, respiration etc..

Il n'y a pas de règles absolues ; il y a discussion pour prendre les décisions patients par patients entre les parents, les médecins, les soignants, pour évaluer le pour et le contre de tel ou tel traitement symptomatique, et de ce que l'on en attend.

Le véritable problème est qu'il faut malheureusement suivre un véritable circuit pour obtenir les meilleures informations sur la prise en charge des handicaps. Si on habite une grande ville, on a plus de chance de trouver de l'information utile car il y a des centres hospitaliers ayant une connaissance du polyhandicap d'une façon générale.

Il y a eu des progrès importants sur le traitement de la douleur, pour lutter dans les phases de raideurs, dans les phases aiguës de l'évolution, dans la prise en charge des complications orthopédiques, des complications nutritionnelles.

A chaque évocation d'un nouveau traitement, il faut en évaluer les avantages et les inconvénients.

On ne change pas des traitements qui « marchent ». Quand tout va bien depuis un certain temps, la seule question que l'on peut se poser est de savoir si on tente l'arrêt d'un traitement.

## **Conclusion :**

Beaucoup reste à faire, il y aura des traitements qui se complèteront.

Les parents présents disent combien il leur a été facile de prendre la parole et de poser des questions et remercient pour les réponses apportées. Chacun a pu témoigner et faire part de ses déceptions et de ses espoirs.

Des questions sur des traitements spécifiques ont pu être posées notamment sur les raideurs douloureuses.