

# Essai thérapie génique dans la Leucodystrophie Métachromatique

jeudi 18 avril 2013, par [Denis LE BASTARD](#)

L'essai clinique « Thérapie génique intracérébrale de la LDM » dont l'Inserm est promoteur et dont l'investigateur principal est le Professeur Patrick Aubourg a reçu l'autorisation de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) et du CPP (Comité de Protection des Personnes Ile-de-France VII) pour commencer à traiter des enfants atteints de formes précoces de leucodystrophie métachromatique.

Cette maladie est la conséquence d'une mutation du gène appelé ARSA (arylsulfatase) qui conduit à la production d'une d'enzyme dont l'activité pour dégrader certaines substances, appelées sulfatides, est déficiente. La maladie entraîne un déclin rapide des fonctions intellectuelles et motrices.

Aujourd'hui, dans les formes précoces de leucodystrophie métachromatique, aucun traitement disponible ne peut empêcher l'évolution de la maladie une fois que les enfants ont commencé à développer des symptômes. Un traitement reposant sur l'autogreffe de cellules de moelle osseuse génétiquement corrigées (on réintroduit chez le malade ses propres cellules de moelle osseuse après les avoir « réparées » en laboratoire) n'a d'effet thérapeutique que si le traitement est administré chez des enfants sans aucun signe de la maladie.

L'objectif de cet essai clinique de phase 1-2 est d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'un nouveau traitement expérimental, AAVrh.10cuARSA, permettant d'introduire directement dans le cerveau le gène thérapeutique ARSA fonctionnel, au moyen d'un virus médicament. Le virus à la base de ce médicament, Virus Associé à l'Adénovirus (AAV), a été rendu inoffensif, ne peut pas se multiplier et devenir infectieux pour l'enfant traité comme pour son entourage. Une fois le virus médicament injecté dans le cerveau, celui-ci va permettre d'introduire le gène normal ARSA dans les cellules du cerveau (neurones et oligodendrocytes) et ainsi permettre une production d'enzyme ARSA dans ces cellules. L'enzyme ARSA peut aussi sortir des cellules où se trouve le gène et aller corriger d'autres cellules voisines. Le virus médicament a été produit dans des conditions pharmaceutiques répondant aux normes requises par l'ANSM.

L'administration du virus médicament dans le cerveau des enfants traités sera réalisée lors d'une intervention neurochirurgicale, sous anesthésie générale, par injection à 6 endroits à travers l'os du crâne, permettant de réaliser 12 dépôts simultanés du vecteur médicament à l'intérieur même du cerveau. L'intervention ne devrait pas excéder 3 heures. Ce même mode d'administration d'un vecteur médicament a été récemment réalisé chez 4 enfants atteints d'une autre maladie lysosomale du cerveau. Tout s'est très bien passé, aucun enfant n'ayant développé de complications dues à l'intervention neurochirurgicale.

La tolérance et l'efficacité du traitement expérimental sur l'atteinte cérébrale des enfants seront évaluées pendant deux ans. Par tolérance, on entend l'absence d'effets secondaires, soit liés à la procédure neurochirurgicale d'injection du virus médicament, soit liés au virus médicament lui-même. Par efficacité, on entend la possibilité que ce traitement puisse ralentir l'évolution de la maladie, ou arrêter son évolution et/ou même permettre une récupération de l'atteinte motrice ou des fonctions intellectuelles. La tolérance comme l'efficacité seront évaluées au cours d'hospitalisations régulières de 3 à 4 jours, tous les 3 mois pendant 2 ans. Seront pratiqués : un examen clinique et neurologique de l'enfant traité, une IRM cérébrale, des tests électrophysiologiques (potentiels), et des tests biologiques qui nécessiteront une prise de sang et une ponction lombaire.

## Critères d'éligibilité

Cinq enfants (filles ou garçons) âgés de plus de 6 mois et de moins de 4 ans répondant à des critères bien précis pourront participer. L'intervalle de temps entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date d'inclusion doit être inférieur à 12 mois. S'il est âgé de plus de 16 mois, l'enfant doit être capable de marcher quelques pas seul, ou de marcher quelques pas avec une aide d'un seul côté.

Cet essai sera réalisé à l'hôpital Bicêtre, Paris-Sud, dans le service de neuropédiatrie. Les familles intéressées sont invitées à prendre contact avec le Pr Patrick Aubourg et le Dr Caroline Sevin, responsables de l'essai.

Contactez l'association VML pour obtenir leurs coordonnées.

Delphine GENEVAZ