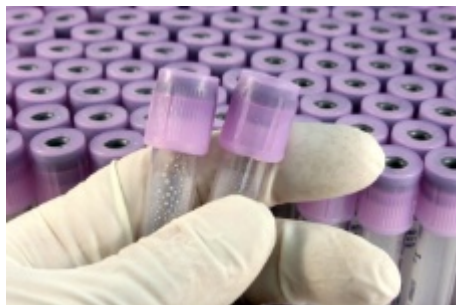


# Maladie de Wolman et surcharge en Esters du Cholestérol

mercredi 18 septembre 2013, par [Denis LE BASTARD](#)



**Lancement d'un essai clinique de phase III pour une enzymothérapie développée par le laboratoire Synageva pour le traitement du déficit en lipase acide lysosomale. La phase de recrutement de patients pour intégrer les essais est actuellement en cours, pour cela prenez contact avec les médecins référents (voir en fin d'article).**

## RAPPELS SUR CETTE MALADIE

Le déficit en Lipase Acide Lysosomale (LAL) se traduit par une accumulation en esters du cholestérol et en triglycérides dans les lysosomes de nombreux tissus, dont le foie, la rate et le système cardio-vasculaire. La forme sévère de ce déficit (absence de LAL), appelée maladie de Wolman, se manifeste dans les premières semaines de vie (voire dès la période foetale). Les premiers symptômes sont un foie et une rate extrêmement volumineux et des troubles gastro-intestinaux importants. Ils conduisent à un arrêt brutal de la croissance. La détérioration rapide de l'état général, le développement d'un état cachectique (affaiblissement extrême du corps) provoquent un décès précépité.

La forme plus modérée (absence partielle de LAL), appelée maladie de surcharge en esters du cholestérol (ou CESD), se manifeste à l'adolescence ou à l'âge adulte et est probablement sous-diagnostiquée dans cette forme. L'atteinte hépatique peut demeurer longtemps asymptomatique avant d'évoluer vers une cirrhose. Une splénomégalie (rate volumineuse) peut y être associée et des troubles gastro-intestinaux se manifester. Le profil des lipides plasmatiques est perturbé et induit un risque important pour le système cardio-vasculaire (développement d'athérosclérose : dépôts de lipides sur les parois des artères).

## TRAITEMENTS

Les traitements symptomatiques consistent en un régime pauvre en cholestérol et prise de médicaments (inhibiteurs) permettant une diminution des taux plasmatiques de cholestérol, triglycérides et du LDL cholestérol (cholestérol associé aux lipoprotéines de petite densité et communément appelé « mauvais » cholestérol, le « bon » cholestérol étant associé aux HDL (lipoprotéines de haute densité)).

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique. Mais une nouvelle société pharmaceutique, Synageva, développe un traitement par enzyme recombinante qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques.

## RESULTATS DE LA PHASE I/II

La phase I/II appelée LAL-CL01 avait comme objectif d'évaluer l'innocuité du traitement et d'observer ses effets sur certains critères cliniques. Trois doses différentes ont été étudiées (0,35, 1 et 3 mg/kg). 9 patients adultes étaient répartis en 3 groupes, chaque groupe recevant l'une des doses, par perfusion

intraveineuse, une fois par semaine durant 4 semaines. Après plusieurs semaines d'arrêt (9 à 28 semaines), une phase d'extension (LAL-CL4), pour évaluer sur le long terme l'effet du traitement, a permis de reprendre les perfusions aux mêmes doses et fréquence durant 4 semaines, puis tous les 15 jours en augmentant alors à 1 mg/kg le dosage du groupe qui recevait initialement la plus faible dose.

Les résultats de ces essais montrent globalement une bonne tolérance au traitement. Cliniquement, le traitement permet de diminuer le taux des transaminases en obtenant pour la majorité des patients une normalisation. Ces diminutions ne dépendent pas de la dose administrée (pas de différence entre les groupes). Lors de la période d'arrêt entre les 2 essais, le taux des transaminases a commencé à ré-augmenter 3 semaines après la dernière perfusion.

Les taux de cholestérol total, des triglycérides et du LDL cholestérol plasmatique ont dans un premier temps augmenté avec une croissance plus importante pour le groupe recevant la plus forte dose de traitement. Ces taux ont par la suite diminué en atteignant des valeurs inférieures à celles observées à l'initiation du traitement. Cette augmentation transitoire est vraisemblablement une conséquence de la dégradation par l'enzyme recombinante des produits lipidiques jusque-là en surcharge dans les lysosomes du foie.

## **DES ESSAIS D'EFFICACITE EN COURS**

Au vue de ces résultats, le laboratoire Synageva poursuit l'évaluation de l'efficacité de ce traitement dans un essai clinique de phase III. En France, deux sites ont été choisis pour participer à cette étude, le centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Necker (Paris) sous la responsabilité du docteur Vassili Valayannopoulos, et le centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme de Nancy sous la responsabilité du professeur François Feillet.

Cet essai clinique est ouvert aux patients âgés de 4 ans ou plus et répondant à un certain nombre de critères. Il est toujours en phase de recrutement, il est donc possible de contacter les deux médecins investigateurs si vous êtes intéressé pour y participer (coordonnées disponibles auprès de l'association VML).

Un essai clinique de phase II/III qui concerne la forme sévère (maladie de Wolman) est également en cours. L'objectif premier est la survie à 12 mois. Il concerne les très jeunes enfants (moins de 24 mois). Le docteur Vassili Valayannopoulos en est l'investigateur pour la France. La participation à cette étude reste possible.

## **UNE NOUVELLE TECHNIQUE DE DIAGNOSTIC**

Parallèlement, le laboratoire Synageva tente d'améliorer le dépistage du déficit en LAL en promouvant auprès des médecins un nouveau moyen de diagnostic simplifié à partir de l'analyse d'une goutte de sang déposée sur papier buvard. Cette nouvelle technique de diagnostic est réalisée dans le laboratoire de biochimie médical de Rouen par le professeur Soumeya Bekri.