

1. Titre complet de la recherche biomédicale

Etude de phase I/II, monocentrique, ouverte, de l'administration intra-cérébrale directe de vecteur viral associé à l'adénovirus de sérotype rh10 (VAArh10) déficient pour la réplication, codant l'ADNc du gène ARSA humain chez des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique (LDM)

2. Titre abrégé et facilement compréhensible de la recherche

Thérapie génique intracérébrale pour la Leucodystrophie Métachromatique

3. Condition médicale ou pathologie étudiée

Formes précoces de la Leucodystrophie Métachromatique (LDM)

4. Brève description facilement compréhensible de la recherche

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie génétique rare provoquée le plus souvent par une déficience en Arylsulfatase A (ARSA), une enzyme métabolisant des lipides appelés sulfatides. Le déficit en ARSA conduit à une accumulation de sulfatides dans les cellules du cerveau entraînant une démyélinisation étendue et dévastatrice dans le cerveau et également une démyélinisation des nerfs des jambes. Comme les cellules du cerveau qui fabriquent la myéline sont très sensibles à l'accumulation excessive de sulfatides, elles meurent progressivement, ce qui entraîne un déclin très rapide des fonctions intellectuelles et motrices, et un état végétatif ou la mort quelques années après le début de la maladie, en particulier pour les formes les plus fréquentes de la maladie affectant de très jeunes enfants.

Actuellement, aucun traitement disponible ne peut empêcher l'évolution inexorable de cette maladie. Les soins palliatifs qui sont donnés visent à soulager la douleur, améliorer certains symptômes de la maladie (comme par exemple la raideur des membres, appelée spasticité) mais n'arrêtent pas la progression de la maladie.

Le médicament expérimental proposé pour cet essai, AAVrh.10cuARSA, est un médicament de thérapie génique. Il s'agit d'un virus modifié non réplicatif contenant le gène humain de l'ARSA. Ce médicament est injecté directement au niveau de douze sites de la substance blanche (région où se trouve la myéline) cérébrale, grâce à de très fins cathéters. Cette injection est réalisée en une seule fois, et on espère que le vecteur injecté permettra de produire dans le cerveau des enfants traités de l'enzyme ARSA pendant de nombreuses années, voire toute la vie du patient.

L'objectif principal de cet essai est d'évaluer la tolérance de l'injection intracérébrale d'AAVrh.10cuARSA, ce traitement étant administré pour la première fois chez l'Homme. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité de l'injection intracérébrale d'AAVrh.10cuARSA pour ralentir ou arrêter la progression de la maladie cérébrale de la LDM. La tolérance du traitement sera évaluée par des examens cliniques, neurologiques, biologiques, d'imagerie cérébrale (IRM [Image par Résonance Magnétique] cérébrale) et par l'enregistrement de tout événement indésirable. L'efficacité sera évaluée principalement par l'évolution d'un score de sévérité neurologique de la LDM,

et secondairement par l'examen neurologique général, des échelles de mesure des déficits moteurs et cognitifs, l'imagerie cérébrale (IRM) et la mesure de la vitesse de conduction des nerfs par des examens électrophysiologiques.

Cette étude clinique inclura cinq enfants. Il s'agit d'une étude avec escalade de dose : les deux premiers patients recevront une dose quatre fois moindre (1×10^{12} particules du vecteur thérapeutique) que les trois suivants (qui recevront 4×10^{12} particules du vecteur thérapeutique).

Les patients inclus seront des enfants (garçons ou filles) âgés de 6 mois à 4 ans au moment du traitement, atteints d'une forme précoce de la LDM (attestée par différents tests d'imagerie cérébrale, biochimique et cognitifs); ils n'auront pas d'autre désordre neurologique non lié à la LDM ou d'autre condition médicale cliniquement significative non traitée et ne présenteront pas de contre-indication pour pratiquer les examens de l'essai clinique. Par ailleurs, afin de limiter une éventuelle réponse immunitaire contre le transgène, les patients inclus devront exprimer des quantités au moins détectables de la protéine ARSA,

La tolérance et l'efficacité du traitement seront évaluées pendant 2 ans et, si possible, pour le reste du vivant des patients.

Cet essai de phase I/II aura lieu en Ile de France, à l'hôpital Bicêtre Paris Sud (Kremlin Bicêtre) et Necker Enfants Malades (Paris 15^{ème}).

Date de début de l'essai clinique : Septembre 2012 (essai non débuté)

5. Liste des pays dans lesquels il est prévu d'inclure des personnes dans la recherche

France

6. Origine du financement de la recherche

Nom de l'organisme	PHRC
Pays	France

7. Coordonnées du contact en France désigné par le promoteur pour toute question sur la recherche

Nom du promoteur	INSERM
Nom du contact	Pr. AUBOURG Patrick
Adresse électronique du contact	patrick.aubourg@inserm.fr
Autres informations sur le contact (N° de téléphone...)	01 40 48 83 40 et 01 45 21 31 63