

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : ZOLGENSMA™ (onasemnogene abeparvovec)

Indication(s) du médicament concernées (site HAS):

- « traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition
- ou de patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie »

Nom et adresse de l'association : **AFM-Téléthon**. 1, rue de l'Internationale – 91 000 EVRY

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire
--

L'AFM-Téléthon est une association de malades neuromusculaires, exclusivement dirigée par des malades ou parents de malades. La SMA est une des maladies représentées au sein de l'association.

Depuis la fin des années 80, l'AFM-Téléthon a déployé beaucoup d'énergie pour qu'un jour la SMA, maladie incurable et souvent mortelle, dont on ne connaissait pas la cause, puisse disposer de traitements. A cette époque elle a organisé les premières collectes d'ADN qui ont permis à une équipe française qu'elle finançait de découvrir le gène responsable. Depuis près de 30 ans elle a financé des centaines d'équipes de chercheurs dans le monde et investi près de 65 millions d'euros dans la recherche sur cette maladie afin d'améliorer les connaissances pouvant permettre le développement de traitement.

Elle a publié de nombreux documents de référence sur la SMA, destinés tant aux familles qu'aux professionnels de la santé et de la recherche disponible sur son site internet www.afm-telethon.fr/

L'AFM-Téléthon finance l'association de recherche Généthon et en assure la présidence. En 2007, Martine Barkats chercheuse du laboratoire Généthon a démontré qu'un vecteur recombinant de type AAV9 était capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et donc d'atteindre les motoneurones, dont la mort prématurée est responsable de l'amyotrophie spinale. Elle a ensuite

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

montré que ce vecteur portant le gène SMN 1 prolongeait la durée de vie de souris modèles d'amyotrophie spinale.

C'est sur la base des brevets issus de ces travaux que Généthon a signé en 2018 avec Avexis un accord exclusif mondial de licence pour l'administration in vivo dans le système nerveux central du vecteur de thérapie génique AAV9 pour le traitement de l'amyotrophie spinale. Avexis a ultérieurement été racheté par la société Novartis et a récemment été rebaptisé Novartis Gene Therapies. Généthon touchera des revenus issus des ventes mais n'a aucun lien privilégié ou influence sur les choix et les stratégies commerciales de Novartis Gene Therapies.

L'AFM-Téléthon a développé un réseau d'une centaine de Référents de Parcours de Santé, professionnels de proximité, spécialisés dans l'accompagnement des malades à l'autonomie en santé. Les RPS de l'AFM-Téléthon accompagnent au quotidien les personnes malades et leurs familles dans la conduite de leur parcours de santé.

Plus de, **1000 malades** concernés par la SMA liée au gène SMN1, présents sur le territoire français, sont **connus et accompagnés par les RPS de l'AFM-Téléthon.**

C'est sur la base de cette expérience et de la connaissance ancienne et précise de la maladie, de ses enjeux et de ses conséquences que ce questionnaire a été rempli. Il a été complété en toute indépendance des laboratoires ou des cliniciens impliqués dans les essais cliniques.

2. Impact de la maladie / état de santé

La SMA est une maladie génétique qui se manifeste par la dégénérescence des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière. Quel que soit l'âge d'apparition des premiers symptômes, elle est due à une délétion homozygote du gène SMN1. Sur chaque chromosome, il existe une copie imparfaite du gène SMN1, le gène SMN2 qui peut être dupliqué plusieurs fois. Le gène SMN2 est un gène modificateur qui n'a pas de rôle dans le mécanisme causal de la maladie. En fonction du nombre de copies du gène SMN2 la sévérité de la maladie est globalement plus ou moins importante.

La SMA est habituellement subdivisée en quatre types. Cette classification est uniquement clinique. Elle est basée sur l'âge d'apparition des premiers symptômes et les acquisitions fonctionnelles réalisées.

Par convention, sont classés en type I les malades chez qui les symptômes apparaissent avant 6 mois (n'acquiert pas la capacité à tenir assis), en type II entre 6 et 18 mois (a pu acquérir la capacité à tenir assis sans assistance), en type III entre 18 mois et l'adolescence (a pu acquérir une capacité limitée à marcher qu'ils perdent ensuite), en type IV pour les formes les plus tardives.

Le type 1 est le plus sévère. Plus les symptômes apparaissent précocement (dès la naissance ou dans les tous premiers mois) plus l'évolution de la maladie sera sévère. Toutefois, l'évolution est propre à chacun.

En grande majorité, en l'absence de traitement, les enfants classés en type 1 ne survivent pas au-delà de l'âge de deux ans. Cependant, quelques enfants classés comme type 1 (5% survivent au-delà de 24 mois) évoluent de façon similaire aux enfants présentant une forme de type 2, leur état restant stable voire s'améliorant au début. Il y a donc des enfants âgés, voire des adultes initialement classés en type 1.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Au-delà des capacités fonctionnelles qui sont affectées, les fonctions de déglutition et respiratoire le sont aussi et représentent les symptômes majeurs d'aggravation de la maladie conduisant au décès précoce. Avec la progression des connaissances, la SMA est aujourd'hui considérée comme une maladie multi-systémique, ayant des implications sur de nombreux systèmes biologiques et organes.

La SMA est une maladie évolutive. Dans tous les cas, les patients perdent peu à peu des capacités motrices et subissent une atteinte progressive de la fonction respiratoire. Suivant les personnes les évolutions sont plus ou moins rapides avec des phases de pertes rapides (apparition des premiers symptômes, adolescence...) puis des périodes de quasi stabilisation.

Les nouveaux nés qui sont porteurs de 2 copies du gène SMN2 sont appelés à devenir à 79% des types 1, à 16% des types 2, à 5% des types 3. Ceux qui sont porteurs de 3 copies deviennent pour 15% des types 1, pour 54% des types 2, pour 31% des types 3, sans que ce devenir puisse être connu à la naissance (figure 2, Calucho M et al : Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 208–215).

La corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copie du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. Mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas il s'agit d'une maladie grave lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage.

Par-delà cette diversité de situations cliniques, le mécanisme causal (i.e. la mutation du gène SMN1) est unique. La typologie fondée sur les types est approximative et clinicien dépendant. Elle permet de caractériser cliniquement la patient au début de sa maladie mais ne saurait donner une vision prédictive de l'évolution de la pathologie qui reste individuelle. Par ailleurs les types sont des situations repères, mais il y a un véritable continuum et toutes les situations intermédiaires existent. Pour ces raisons, les cliniciens et l'ensemble des associations de malades au plan international refusent que cette classification soit utilisée pour encadrer les possibilité d'accès à une thérapeutique. Ce principe a par exemple été réaffirmé dans un consensus récent d'experts européens : « *Consensus statement 1: Traditional SMA types (e.g. type 0, 1, 2, 3, 4) alone are not sufficient to define patient populations who might benefit most from gene therapy. In symptomatic patients age at onset, disease duration and motor function status at the start of treatment are the most important factors that predict response to treatment. Strength of consensus: Strong consensus (100%)* »¹

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

¹ Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F, European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, *European Journal of Paediatric Neurology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Depuis 2017, les patients français peuvent avoir accès au Spinraza™, traitement étiologique de l'amyotrophie spinale 5q de type 1, 2 ou 3. Ce premier traitement a représenté une grande avancée pour cette maladie grave qui jusqu'à présent ne disposait d'aucune thérapie.

Les modalités d'administration de ce traitement sont lourdes car elles nécessitent des injections intrathécales quelquefois douloureuses, réalisées en service hospitalier par des équipes spécialisées. Le schéma posologique repose sur quatre doses de charge dans les deux premiers mois. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée à vie, tous les 4 mois.

Du fait de cette lourdeur et des ressources hospitalières nécessaires, la diffusion de ce traitement s'est faite trop lentement. Et pendant la période la plus forte de la crise Covid 19, de nombreux patients n'ont pu avoir accès à leurs injections.

Il faut aussi noter que des complications orthopédiques au niveau de la colonne vertébrale font parfois obstacle à l'injection intrathécale. Dans quelques cas une injection sous-occipitale peut être envisagée mais il s'agit d'un geste plus invasif et à risque dont la pratique est limitée à quelques équipes spécialisée. Dans ces situations orthopédiques compliquées, certains malades doivent renoncer au traitement.

Enfin un nouveau traitement, Evrysdi™ (Risdiplam), est depuis quelques semaines autorisé aux Etats-Unis. Il est en cours d'évaluation par l'EMA et potentiellement accessible en France via une ATU nominative pour les types 1 et 2.

Le Spinraza™ et l'Evrysdi™ ont la même cible thérapeutique, ce sont des modificateurs d'épissage du gène SMN2, contrairement à la thérapies génique Zolgensma™ qui agit par remplacement du gène SMN1. Enfin, la voie d'absorption orale de l'Evrysdi™ est un avantage certain par rapport au Spinraza™.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Le Zolgensma™, traitement de thérapie génique est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois (la perfusion dure environ 60 minutes). Pour les patients et leurs parents, une administration unique représente un avantage considérable en terme de qualité de vie.

Mais au-delà de l'avantage très important en termes de modalités d'administration, les patients et leurs parents attendent qu'un nouveau traitement empêche l'apparition des conséquences de la maladie.

Dans la SMA, l'anomalie génétique située dans le gène *SMN1* entraîne l'absence de production de la protéine de survie des motoneurones (*Survival of motor neuron*, SMN), dont la conséquence est une dégénérescence et une mort prématurée des motoneurones (<https://www.afm-telethon.fr/amyotrophie-spinale-proximale-liee-gene-smn1-1019>).

Le but du traitement doit être de prévenir la dégénérescence et la mort des motoneurones. Et son effet sera d'autant plus important que le stock de motoneurones aura été préservé. La possibilité de traiter le plus tôt possible est donc essentielle.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

Nos équipes régionales de référents parcours de santé accompagnent une part importante de la quinzaine de familles dont les bébés ont bénéficié des ATU de Zolgensma™. Habituees aux évolutions habituelles de la maladie chez les nourrissons atteints de SMA, elles constatent des

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

développements moteurs spectaculaires qui jamais n'arrivaient jusqu'à présent chez des jeunes enfants malades.

4.2 Si vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

4.2.1 Une restriction problématique de la demande de remboursement

Telle qu'elle est rédigée, l'AMM européenne du Zolgensma™ concerne le traitement :

- des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1,
- ou des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2

Ce périmètre correspond également à celui de l'ATU de cohorte qui a été accordé par l'ANSM au Zolgensma™ à la suite de plusieurs ATU nominatives.

La demande de remboursement de l'industriel, telle qu'elle figure sur le site internet de la HAS semble en net retrait par rapport au périmètre de l'AMM :

- traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et en l'absence de troubles de la déglutition
- ou de patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie

4.2.2 Les patients ayant un diagnostic de SMA de type 1

La restriction apportée par l'industriel sur la première sous indication apporte plus de flou que de précision. Le traitement est prescrit dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale organisée au sein de FILNEMUS, la filière nationale des maladies rares neuromusculaires : l'état clinique de chaque enfant est un critère essentiel de la décision collégiale. (bien davantage que la caractérisation Type 1 selon le consensus international)

L'étude AVXS-101-CL-303 (étude 303) est une étude de phase III de l'administration intraveineuse de Zolgensma™ chez vingt-deux patients atteints de SMA de type 1 et porteurs de deux copies du gène SMN2. L'âge des patients lors de l'administration allait de 0,5 à 5,9 mois. Sur les 22 patients inclus, trois patients sont sortis de l'étude, dont deux patients ayant présenté un événement (décès ou mise sous ventilation permanente), soit un taux de survie sans événement de 90,9 % à l'âge de 14 mois. Dans l'histoire naturelle, 25% des patients sont vivants à 13,6 mois (European Medicines Agency, Assessment report, Zolgensma™, 26 mars 2020, P71).

Les résultats observés dans l'étude 303 sont corroborés par ceux de l'étude AVXS-101-CL-101 (étude de phase I menée dans la SMA de type 1, étude 101), dans laquelle Zolgensma™ a été administré en perfusion intraveineuse chez 12 patients âgés de 0,9 à 7,9 mois. À l'âge de 14 mois, tous les patients traités étaient sans événement, c'est-à-dire qu'ils survivaient sans ventilation permanente, contre 25 % des patients de la cohorte de l'étude de l'histoire naturelle de la maladie. À la fin de l'étude (24 mois après le traitement), tous les patients étaient sans événement, par rapport à moins de 8 % dans l'étude de l'histoire naturelle de la maladie (European Medicines Agency, Assessment report, Zolgensma™, 26 mars 2020, P81).

Ces études documentent aussi le développement moteur. Dans l'étude 303 par exemple, des améliorations de la fonction motrice, mesurée par le score CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*), ont été observées. Vingt-et-un patients (95,5 %) avaient obtenu un score CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 patients (64 %) un score ≥ 50 et 5 patients (23

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

%) un score ≥ 60 . Les patients atteints de SMA de type 1 non traitée n'atteignent presque jamais un score CHOP-INTEND ≥ 40 .

L'âge de 6 mois chez les types 1 fait référence à l'âge d'apparition des symptômes, il ne représente pas l'âge limite du traitement, comme le montre l'âge des patients inclus dans l'étude 101, où l'avis donné par les experts dans le Scientific Advisory Group de l'EMA (European Medicines Agency, Assessment report, Zolgensma™, 26 mars 2020, P130). Par exemple, il peut arriver que le diagnostic de SMA type 1 soit fait après 6 mois.

4.2.3 Les patients ayant jusqu'à trois copies de SMM2

La restriction apportée à la seconde sous indication est très importante et inacceptable puisqu'elle limiterait la demande aux seuls patients pré-symptomatiques de fratries identifiées à risque.

Les patients pré-symptomatiques

Traiter les patients pré-symptomatiques permet de façon cliniquement démontrée d'augmenter fortement l'efficacité du traitement. La maladie provoquant une destruction définitive de neurones, plus tôt le traitement intervient et plus le stock de neurones est préservé pour le développement de l'enfant.

Cette affirmation, fondée sur la connaissance des mécanismes physio-pathologiques de la maladie, est attestée par les résultats cliniques des essais qui sont menés en dehors de la France. Par ailleurs, dans les pays de plus en plus nombreux qui pratiquent un dépistage néonatal de cette maladie, le suivi en vie réel le démontre également.

L'étude CL-304 est une étude de phase III internationale, en cours, de Zolgensma™ administré par voie intraveineuse chez des nouveau-nés pré-symptomatiques d'un âge allant jusqu'à 6 semaines porteurs de 2 copies (cohorte 1) ou 3 copies (cohorte 2) du gène *SMN2*. Lors d'une analyse intermédiaire après une durée moyenne de participation à l'étude de 10,5 mois (cohorte 1) et 8,74 mois (cohorte 2), tous les patients étaient en vie et sans ventilation permanente (European Medicines Agency, Assessment report, Zolgensma™, 26 mars 2020, P92).

Pour l'instant, en France, en absence d'un programme national de dépistage néonatal les cas d'enfants dépistés en **pré symptomatique sont rarissimes** (moins d'un à deux par an). Ils se limitent aux rares cas familiaux dont un enfant de la fratrie a déjà été diagnostiqué, aux familles à risques n'ayant pas accédé au diagnostic pré-implantatoire ou prénatal. Mais cela peut également concerner des enfants français dépistés à l'étranger dans le nombre croissant de pays qui pratiquent le dépistage néonatal. **Pourront également être rapidement concernés les enfants dépistés dans le cadre de projets pilotes de dépistage néonatal qui sont en cours de préparation dans deux régions françaises.**

Il ne serait pas acceptable que pour les enfants pré symptomatiques la prise en charge soit limitée aux seuls enfants « diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie », comme cela est formulé sur le site internet de la HAS.

De plus, attendre l'apparition des symptômes et le diagnostic (parfois avec un délai important) ne fait que retarder une mise sous traitement. En effet tous les patients ayant jusqu'à trois copies seront potentiellement éligibles à un traitement que ce soit par Zolgensma™ ou par Spinraza™. Mais l'efficacité sera moindre car les conséquences de la destruction des neurones ne seront pas réparées.

Les patients symptomatiques dont les symptômes ont démarré au-delà de 6 mois.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

La classification de la SMA en différents types repose sur des critères cliniques qui sont cliniciens dépendant et dont nous avons exprimé les limites ci-dessus. Par exemple, la différence entre un type 1 tardif et un type 2 précoce peut être appréciée de façon différente selon les cliniciens. Baser une prise en charge d'un traitement aussi important sur ce critère n'est ni équitable ni scientifiquement rigoureux, ni éthiquement acceptable.

L'EMA a opté pour une indication très large, en désignant les patients atteints de SMA et possédant jusqu'à trois copies du gène SMN2, sans référence directe à un âge ou un poids de l'enfant. Dans le récent consensus déjà cité (1) de cliniciens européens experts de la SMA, il est précisé les patients pour qui, dans l'état actuel des connaissances, le bénéfice excède plus sûrement le risque. Selon eux (consensus statement 5), au regard du risque entraîné par des doses trop fortes de thérapie génique, les patients pesant plus de 13,5 kg ne devraient être traités par la thérapie génique que dans des circonstances particulières. Au-delà de ce seuil, il convient de privilégier d'autres traitements modificateurs de la maladie. L'expérience en deçà de ce seuil et de l'âge de deux ans est issue de données en vie réelle provenant des Etats-Unis.

Pour les patients symptomatiques, la décision de traitement, prise dans le cadre de la RCP nationale organisée par FILNEMUS doit être prise collégialement le plus tôt possible après le diagnostic (consensus statement 8). L'âge d'arrivée des symptômes, l'ancienneté de la maladie et l'état du développement moteur à la date du traitement sont les facteurs qui déterminent le plus la réponse au traitement et non la classification initiale en types.

Nous demandons que conformément à ce consensus puissent être traités et pris en charge rapidement après leur diagnostic les patients symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies de SMN2 et pesant moins de 13,5 kg

6. Synthèse de votre contribution

1 - La différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types est trompeuse. **Il s'agit d'une même et seule maladie grave.** Les formes précoces les plus fulgurantes ne doivent pas masquer la gravité de toutes les autres car toutes sont caractérisées par une atteinte génétique unique et les mêmes mécanismes physiopathologiques de destruction irréversible des neurones moteurs.

2 - La corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copie du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. **Mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas il s'agit d'une maladie grave lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage.**

3 – La SMA est une maladie rare. Chaque année en France, naît une **centaine de bébés atteints de la maladie et parmi ceux-ci environ 60 sont atteints de la forme la plus grave qui, jusqu'à hier, tuait 95% d'entre eux avant l'âge de 24 mois et une vingtaine de la forme infantile non létale mais très sévère.**

4 – Du fait de son **mode d'administration** par une intraveineuse unique **mais aussi de son efficacité** mesurée dans les essais cliniques et observée auprès des premiers enfants traités en France, le Zolgensma™ répond à une attente très forte des parents d'enfants atteints.

5 - Pour la sous indication de l'AMM du Zolgensma™ concernant **les enfants diagnostiqués type 1, il n'est pas souhaitable d'introduire des limitations en termes de poids ou d'âge ou de symptômes affectant la déglutition ou la respiration.** En conditionnant la prescription de ce traitement à une RCP nationale de la filière FILNEMUS, **c'est la décision collégiale au vu de l'état**

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

clinique de chaque enfant et en interaction avec les parents qui doit permettre de prendre les décisions éclairées au cas par cas.

6 – La prise en charge du traitement **pour tous les malades pré-symptomatiques (2 et 3 copies de gène SMN2) est nécessaire** car elle accroît fortement l'efficacité de traitements qui de toute façon seront administrés lorsque la maladie sera devenue symptomatique. Elle ne peut être limitée aux seuls enfants diagnostiqués du fait d'un autre enfant malade dans la fratrie.

7 - Pour les enfants dont les symptômes ont démarré **après 6 mois et ayant jusqu'à trois copies, bien que le laboratoire n'en ai pas fait la demande, nous demandons une prise en charge pour les enfants jusqu'à 13,5 kg,** conformément au consensus européen des cliniciens experts de la maladie.

8 – La prescription de ce traitement, comme c'est actuellement le cas dans le cadre de l'ATU, **doit se faire dans le cadre d'une RCP nationale organisée par FILNEMUS**, la Filière nationale des maladies rares neuromusculaires. La décision collégiale doit se faire au cas par cas en fonction de la situation de chaque enfant et de l'avis de ses parents.

9 - Nous dénonçons le fait que les restrictions larges par rapport à l'AMM dans la demande de remboursement présentée par l'industriel répondent avant tout à une stratégie d'obtention d'un prix excessivement élevé qui ne correspond ni à l'intérêt des patients ni aux enjeux de pérennité de notre système de santé solidaire.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.