

## **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 : LIBMELDY Indication(s) du médicament concernées : Leucodystrophie métachromatique**

Nom et adresse de l'association : Association Européenne contre les leucodystrophies ELA-France.  
2 rue Mi-les-Vignes – CS 61024 – 54521 LAXOU CEDEX France

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire</b> |
|----------------------------------------------------------|

**Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).**

**Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?**

Une assistante sociale accompagnant les familles de l'association a résumé ses connaissances de l'impact de la maladie sur le quotidien, notamment sur les aspects sociaux et financiers. Une psychologue, qui accompagne les familles de l'association depuis plus de 20 ans, a témoigné de l'impact de la maladie : ce qu'elle est et ses conséquences sur les familles. Le témoignage de deux familles de l'association concernées par une MLD, et dont au moins 1 enfant a reçu le traitement, a été collecté par téléphone par le président d'honneur de l'association, sur la base d'un questionnaire court. La responsable du pôle Recherche a rédigé un article sur la maladie (décembre 2016) et a rassemblé les éléments du questionnaire.

**L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?**

L'association n'a pas reçu d'aide extérieur pour la rédaction de ce dossier

## 2. Impact de la maladie / état de santé

La maladie : Article rédigé par la responsable du pôle Recherche de l'association, en décembre 2016, paru dans la revue trimestrielle de l'association ELA info

### Médecine

## Mieux comprendre la leucodystrophie métachromatique

La leucodystrophie métachromatique (ou MLD pour Metachromatic LeukoDystrophy) fait partie de la famille des leucodystrophies lysosomales. C'est une maladie génétique autosomale<sup>1</sup> récessive rare. Sa fréquence est de 1 pour 45 000 naissances. Elle peut débuter dès l'enfance, à l'adolescence ou à l'âge adulte et entraîne un dysfonctionnement neurologique sévère affectant la motricité et les fonctions cognitives pouvant conduire au décès.

Le gène dont la mutation est responsable de la leucodystrophie métachromatique est le gène ARSA qui est situé sur le chromosome 22 (en 22q13.31). Ce gène code pour l'arylsulfatase A, une enzyme située dans le lysosome des cellules. Cette enzyme est responsable de la dégradation des sulfatides, composant lipidique important de la myéline du cerveau et des nerfs périphériques mais aussi des neurones du cerveau. À ce jour, plus de 160 mutations du gène ARSA ont été identifiées.

Alternativement, un très faible nombre de patients portent une mutation sur le gène PSAP de la Saposine B, un co-activateur de l'enzyme ARSA.

### Les mutations

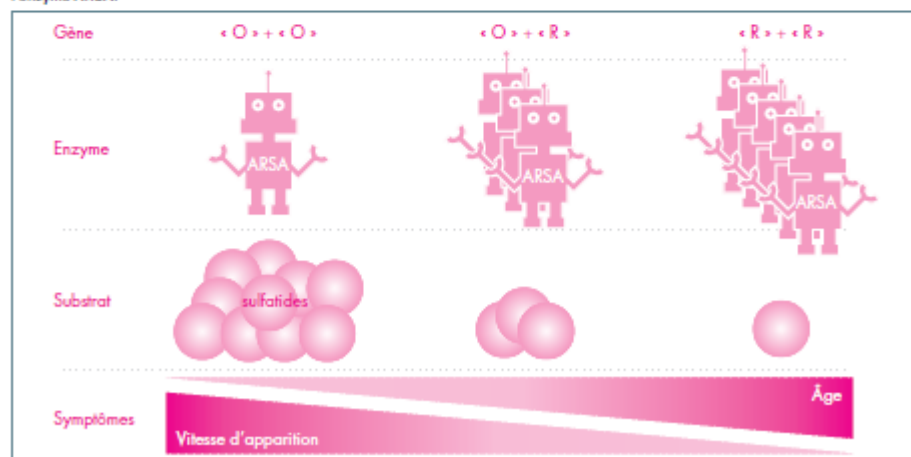
Les patients atteints de leucodystrophie métachromatique sont classés en deux grands groupes en fonction de la mutation dont ils sont porteurs : Les allèles « O » sont associés à une activité enzymatique extrêmement faible tandis que les allèles « R » sont associés à une activité enzymatique résiduelle.

Les porteurs d'un allèle « O » et d'un allèle « R » représentent 50 % des patients caucasiens. Les autres mutations sont uniques ou beaucoup plus rares.

Il existe une certaine corrélation entre le génotype des patients et l'apparition des symptômes.

- Lorsque les patients possèdent à la fois un allèle « O » et un allèle « R », ils font le plus souvent partie du groupe des formes juvéniles.
- Les patients homozygotes pour l'allèle « O » (qui ont deux copies de type « O »), ayant un niveau d'activité enzymatique ARSA très faible, sont retrouvés le plus souvent dans le groupe des patients présentant une forme infantile tardive.
- Ceux ayant deux allèles « R » sont retrouvés dans le groupe des formes adultes.

Donc plus l'enzyme reste « active », plus la maladie se développe tardivement.



La leucodystrophie métachromatique : du gène aux symptômes. En fonction des gènes (allèles « O » et « R »), l'enzyme ARSA est plus ou moins active. Moins l'enzyme est active (« O » + « O »), plus les sulfatides s'accumulent. Moins l'enzyme est active, plus les symptômes apparaissent jeunes et évoluent rapidement.



## Médecine

### Le mécanisme simplifié conduisant à la maladie

L'enzyme ARSA est au travail dans le lysosome. Elle transforme son substrat, le 3-O-sulfogalactosylceramide (sulfatide) en un autre lipide. Les sulfatides sont des composants lipidiques importants de la myéline, mais aussi des neurones.

### Le Lysosome : là où travaille ARSA

Lysosome vient du préfixe "lysis" (action de délier) et du suffixe grec "some" qui signifie "corps" (-soma). Un lysosome est donc un organe cellulaire « eucaryote »<sup>3</sup> qui permet la dégradation de molécules, le plus souvent de lipides. C'est une petite structure sphérique (une vésicule) délimitée par une membrane lipidique située dans le cytoplasme des cellules eucaryotes. La membrane contient des canaux ioniques (des pompes à protons et d'autres spécifiques aux ions chlorures Cl-) qui permettent l'entrée active d'ions H<sup>+</sup>, afin de maintenir un pH acide (entre pH 3,5 et 5) au sein de la vésicule lysosomale.

Le lysosome a une fonction de destruction des déchets, où les molécules sont éliminées par digestion, grâce à des enzymes appelées hydrolases, actives à pH acide.

La majorité des maladies lysosomales sont graves, handicapantes et dégénératives, conduisant souvent à des décès prématurés.

Dans la leucodystrophie métachromatique, les sulfatides qui ne sont pas détruits par l'ARSA, s'accumulent en excès dans les cellules de la substance blanche (oligodendrocytes, microglie) du cerveau, les neurones du cerveau et les cellules de Schwann qui fabriquent la myéline des nerfs périphériques. Cette accumulation est toxique pour

les cellules, conduit à la mort cellulaire et est responsable de la démyélinisation et d'une destruction des neurones.

En fonction de la mutation, l'enzyme va être un peu ou pas du tout fabriquée et donc être peu active (résiduel) ou pratiquement sans activité (« 0 »).

### Les traitements

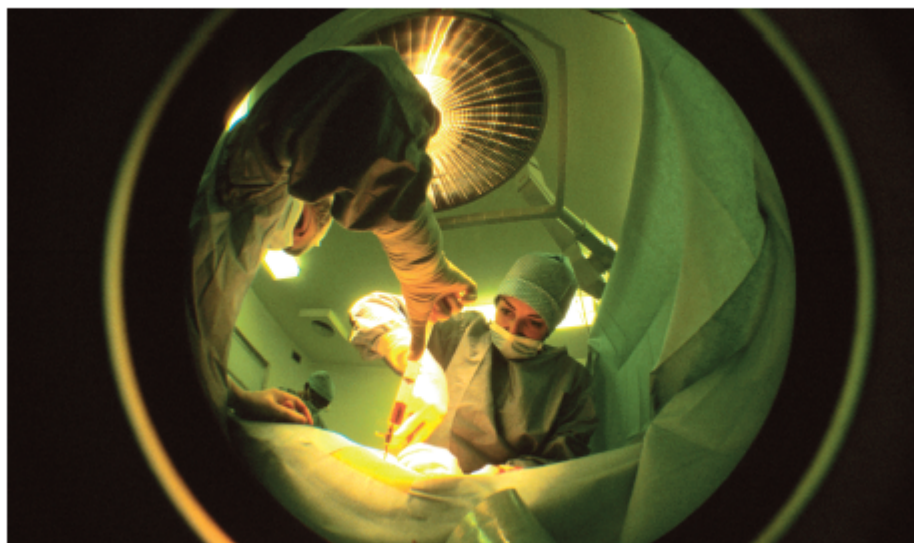
#### • Greffe allogénique de moelle osseuse

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>4</sup> issues de la moelle osseuse d'un donneur compatible peut être proposée aux patients atteints de formes juvénile tardive ou adulte de la maladie. Alternativement, des cellules issues de sang de cordon ombilical peuvent être utilisées comme source de cellules souches pour la greffe. La greffe nécessite 12 à 24 mois pour être efficace ce qui ne permet pas de traiter des patients atteints de la forme infantile tardive et juvénile précoce dont l'évolution est très rapide. Les résultats sont encourageants à moyen terme chez les patients dont la maladie évolue lentement. L'efficacité à long terme est moins certaine.

#### • Thérapie génique

Une étude clinique est en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une thérapie génique chez des enfants atteints de MLD à différents stades, pré-symptomatique infantile tardif ou pré-symptomatique juvénile précoce, ou bien juvénile précoce au tout début de leur maladie. Cet essai consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques<sup>4</sup> chez les patients, à injecter le gène normal de l'enzyme dans ces cellules en laboratoire avec un vecteur de thérapie génique lentiviral, et de leur ré-infuser les

<sup>3</sup> Eucaryote : Ensemble des organismes (à une ou plusieurs cellules) ayant un noyau.  
<sup>4</sup> Hématopoïétique : adjectif qualifiant ce qui participe à l'élaboration des cellules sanguines.





cellules (après un conditionnement myéloablatif comme pour une greffe allogénique de moelle osseuse). C'est la thérapie génique ex vivo. Une première évaluation a pu être faite à Milan sur neuf enfants ayant été soumis à une thérapie génique depuis un minimum de 18 mois (Sessa et al., 2016). Ils sont tous vivants et l'activité de l'enzyme ARSA est restaurée progressivement dans les cellules hématopoïétiques circulantes et dans le liquide céphalo-rachidien. Cette étude, bien que précoce, est très encourageante sur la sécurité et l'efficacité de la thérapie génique pour les enfants traités à un stade asymptomatique (avant l'apparition de tout signe neurologique anormal). L'évaluation de l'efficacité de cette approche sur les formes symptomatiques juvéniles précoces est toujours en cours. Mais d'autres interrogations font jour : l'utilisation d'un vecteur lentiviral permet l'insertion du gène médicament dans le génome et comporte donc le risque de perturber le bon fonctionnement du génome. Les risques à long terme, notamment de mutagenèse cancéreuse pouvant se traduire par l'apparition d'une leucémie de cette forme de thérapie génique ex vivo ne sont pas connus. Parallèlement, une étude clinique est menée à l'hôpital Bicêtre et consiste à injecter le gène normal de l'enzyme (inséré dans un vecteur viral) directement dans le cerveau des patients (NCT01801709). C'est la thérapie génique in vivo. Avec cette méthode, un prélèvement n'est pas nécessaire et le gène médicament entre dans les cellules cérébrales du patient. Si elle s'avère efficace, cette technique permettrait de contourner les risques liés à la thérapie génique ex vivo. En effet, le vecteur viral utilisé permet d'insérer le gène thérapeutique dans les cellules cérébrales mais pas dans le génome des cellules. Cette approche comporte aussi ses risques propres : le risque d'hématome aux points d'injection intra-cérébrale du vecteur.

### • Le remplacement enzymatique

Une approche alternative consiste à injecter directement la protéine enzymatique dans le liquide céphalo-rachidien d'où elle pourrait intégrer les cellules cérébrales et rejoindre les lysosomes

de ces cellules pour y être active. Dans cette approche thérapeutique, ce n'est pas le gène mais bien l'enzyme qui est injecté, ce qui permet une action rapide mais transitoire. En effet la protéine est éliminée rapidement et perdue avec le temps, d'où la nécessité de faire des injections répétées. Une étude clinique est en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité de cette procédure (NCT01510028). Les injections sont faites toutes les deux semaines au moyen d'un cathéter implanté au niveau lombaire dans l'espace sous-dural autour de la moelle épinière où se trouve le liquide céphalo-rachidien, pendant 38 semaines. Les premiers résultats ne sont pas attendus avant 2018.

### La prise en charge de la maladie au quotidien

Actuellement, le traitement de la MLD est un traitement symptomatique de soutien. Il est toujours possible d'offrir une solution de confort et l'ensemble des acteurs de la prise en charge, le corps médical et les proches, doit travailler conjointement pour identifier les obstacles et proposer des solutions.

La leucodystrophie métachromatique reste une maladie extrêmement grave, sauf dans les cas rares où une greffe de moelle précoce peut être réalisée à un stade précoce dans les formes juvéniles tardives ou adultes. La thérapie génique pourrait offrir une alternative à long terme pour les patients atteints de leucodystrophie métachromatique ne pouvant recevoir une greffe de moelle. Dans ce combat contre la mort, une combinaison de traitements efficaces à court terme (remplacement enzymatique) et à long terme (thérapie génique) pourrait être envisagée pour traiter même les plus jeunes enfants développant la maladie. Dans tous les cas, cependant, ces traitements n'ont une chance d'être efficaces qu'au tout début de la maladie ou mieux quand les patients sont encore asymptomatiques.

*5 Vecteur lentiviral : vecteur issu d'un genre de rétrovirus caractérisés par une longue période d'incubation.*

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

### **2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?**

Expérience de l'assistante sociale

#### **CONNAISSANCES CONCERNANT L'IMPACT DE LA MDL SUR LES FAMILLES ACCOMPAGNEES PAR ELA**

**Comment la maladie change la vie de famille (patient et parents) ?**

- De peu à complètement
- ✓ Vie de famille fortement impactée sur le plan financier/social/familial quelle que soit la forme (infantile, juvénile).
- Changement d'école, de travail, de domicile, de voiture
- ✓ Forme infantile :
  - maintien en crèche ou accès scolarité en milieu ordinaire impossible en raison de l'évolution rapide de la maladie nécessitant une présence/surveillance/assistance constante.
  - Mise entre parenthèses vie professionnelle des parents qui ont recours dans un premier temps aux différentes formes de congés possibles (Congé maladie, Congé de présence parentale, Congé de proche aidant, Congés grâce aux dons de jours), qui n'ont d'autres choix dans un second temps que de solliciter la MPDH afin de bénéficier d'un dédommagement pour pouvoir continuer à s'occuper de leur enfant.
- ✓ Forme juvénile :
  - scolarité en milieu ordinaire impossible- orientation vers un service de type EREA jusqu'aux 20 ans puis admission en établissement d'accueil spécialisé (MAS)
- ✓ Forme adulte :

Pas de patients identifiés avec la forme adulte- Les adultes accompagnés sont touchés par la forme juvénile.

Dans tous les cas, changement de véhicule/de domicile à très court/moyen terme en fonction de la forme.

- Impact social et financier
- ✓ Impact financier important en raison :
  - de la cessation d'activité professionnelle de l'adulte touché et de son/sa conjoint(e) ou dans le cas d'enfants touchés, la cessation d'activité professionnelle d'au moins l'un des deux parents avec parfois également un nécessaire aménagement du temps de travail de l'autre parent.
  - du coût des nécessaires adaptations/aménagements ou frais spécifiques.

Les aides légales et extra-légales ne compensent pas en totalité les frais nécessités par la maladie/la situation de handicap (aménagement de domicile/ déménagement, adaptation de véhicule ou achat de véhicule aménagé, aides techniques, produits/protections urinaires, produits spécifiques pour certains prescrits par les centres experts mais non remboursés par la sécurité sociale : Scopoderm,...

Impact social important en raison de :

- la « lourdeur » de la prise en charge pour les parents d'enfants touchés par la forme infantile.

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

Les parents mettent également, tout comme leur vie professionnelle, leur vie sociale entre parenthèses. Les parents assurent quotidiennement et de façon ininterrompue la prise en charge de leur enfant. Ils ne disposent que peu/voir pas de moments de répit leur permettant d'accéder à des moments de loisirs ou de détente.

Toute l'attention et l'énergie des parents est prioritairement tournée/déployée vers leur enfant afin de lui assurer la meilleure prise en charge, le meilleur confort de vie.

S'ils peuvent compter sur les solidarités familiales, les parents y recourent généralement exclusivement pour pouvoir se rendre ensemble aux consultations spécialisées ou à l'hôpital (en cas d'hospitalisations prolongées) dans le cas de fratrie.

S'agissant de la forme juvénile :

Les parents peuvent bénéficier de moments de répit grâce aux accueils temporaires (de week-end ou de semaine) proposés par les établissements qui accueillent habituellement leur enfant/conjoint en journée.

### **- Changement de situation familiale, impact affectif et psychologique**

#### **✓ Impact psychologique.**

-L'impact psychologique est très important, quelle que soit la forme.

Une fois le diagnostic posé, l'engagement du pronostic vital (à plus ou moins long terme selon que la forme est infantile ou juvénile) est clairement énoncé aux familles.

En raison du caractère évolutif de la maladie, celles-ci ont conscience que chacune des pertes de leur proche, liées à la maladie, est définitive.

Cette situation les oblige, plus ou moins facilement, avec très souvent le recours à un soutien psychologique, à faire le deuil de la personne telle qu'elles l'avaient connue quelques mois /quelques années auparavant.

-La maladie impacte très fortement les deux parents de l'enfant touché par la forme infantile, tant sur le plan physique que sur le plan psychologique :

- l'aidant familial principal qui a cessé ou interrompu temporairement son activité pour s'occuper de son enfant => parce qu'il assure quotidiennement la surveillance, la stimulation, les soins de son enfant.

- le parent continuant d'exercer son activité professionnelle => parce qu'il assure souvent une certaine forme de « relai » auprès de son conjoint/conjointe après sa journée de travail.

#### **✓ Impact familial :**

La survenue de la maladie laisse apparaître selon les cas un renforcement ou une fragilisation des relations au sein du couple.

Elle peut dans certains cas, entraîner la séparation du couple, précisément lorsque celui-ci présentait antérieurement des fragilités.

### **- Fréquence des consultations médicales et paramédicales**

#### **✓ Centres experts:**

Consultations très régulières concernant la forme infantile, peu fréquentes concernant les adultes touchés par la forme juvénile.

#### **✓ Centres hospitaliers :**

Consultations régulières des adultes touchés par la forme juvénile auprès des médecins spécialistes ou dans les centres hospitaliers dans le cadre des pathologies associées (prostatite, troubles urinaires, problèmes respiratoires, infectieux..)

#### **✓ Pédiatres/Médecins traitants :**

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

Pour la forme infantile, le neuropédiatre est l'interlocuteur principal pour le suivi de la maladie.

Pour les adultes touchés par la forme juvénile, le médecin traitant est l'interlocuteur principal pour la maladie ; il est l'interface entre le patient/la famille et le centre référence/compétence en cas de besoin de son expertise (exemple : vaccination anti-COVID).

✓ Paramédicaux :

Possibles prises en charge selon les situations :

Infirmière (lorsque soins spécifiques ou dispositifs médicaux) Kiné/ergo/psychomotriciens

Orthophonistes

### Quels sont les symptômes :

- Les plus caractéristiques de la MLD ?

✓ Forme infantiles :

Troubles moteurs (apprentissages stoppés et perte des acquis)

✓ Forme juvénile :

Troubles psychiques (troubles de l'humeur, troubles anxieux)

Troubles cognitifs (troubles de l'attention, et de la concentration et de la mémoire)- Ces symptômes apparaissent comme les premiers signes de la maladie durant la scolarité de l'enfant qui tout à coup commence à avoir de moins bons résultats à l'école-Il est souvent orienté vers une psychologue scolaire avant d'être orienté vers un psychiatre puis vers un médecin neurologue qui va réaliser les examens aboutissant à la pose du diagnostic.

Troubles de la marche (marche sur la pointe des pieds, pieds rentrant au début de la maladie puis perte de la marche et de la mobilité ...)

Troubles de l'alimentation/déglutition (fausses routes) => Mise en place alimentation parentérale

Troubles de la parole

Troubles urologiques (prostatites, infections urinaires, ..)

Fragilité cutanée ++ : risque d'escarres, dermatites,...

Troubles neurologiques (épilepsie)

- Les plus impactant ?

✓ Forme infantile

Troubles moteurs avec perte des acquisitions/régression (le très jeune enfant ne parvient plus à se déplacer en rampant, à se retourner et à se tenir en position debout)

✓ Forme juvénile :

Troubles cognitifs

- Quelle est la vitesse de progression de la maladie ?

✓ Evolution très rapide pour les formes infantiles

✓ Evolution par paliers pour les formes juvéniles

- Qu'est-ce que vous aimeriez obtenir le plus d'un traitement de la MLD ?

✓ La stabilisation de la maladie.

## **2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?**

Point de vue de la psychologue de l'association

## **MLD = MALADIE GRAVE ET RARE**

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

En faisant le récapitulatif de ma mission d'accompagnement ?

Je pense avoir assuré le suivi de 14 familles, dont 12 avec qui je poursuis les contacts /

- 6 Enfants actuellement touchés par une MLD
- 8 enfants décédés dont 2 familles avec 2 enfants dcd .
- 2 patients adultes dont un qui a subi une greffe de moelle il y a plus de 20 ans.

L'Annonce du diagnostic est un « tsunami » pour des parents. La réalité de cette annonce de maladie rare, orpheline, n'est jamais bien reçue. Elle plonge dès lors la famille dans un monde insoupçonné, impensable, et inenvisageable. Comme si elle plongeait dans un monde d'une autre dimension qui la dépasse complètement.

Pas de traitement médical. Pour les parents leur interrogation est quel confort peut-on offrir à notre enfant s'il n'existe pas de médicament ?

Alors il est évident si une annonce de thérapie génique peut leur être faite, je sais qu'elle ne peut qu'être acceptée, même avec la présentation éventuelle des risques, des inconnues, même s'il n'y a aucune garantie spécifique ... Quand il n'y a aucune solution possible, toute proposition de « traitement » est bien reçue et toujours validée par les parents ;

Une prise en charge dans un établissement et une structure souvent, pour ne pas dire jamais, n'est de suite possible dans l'immédiat, et puis pour les parents la décision est bien difficile à prendre.

Se séparer de son enfant alors que sa santé est mise à mal est une rude décision à intégrer.

D'autre part très rapidement ces enfants ont besoin de divers intervenants ; kiné, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste ... Maladie évolutive+++

Un véritable chamboulement dans une vie de famille établie,

La plupart du temps la maman arrête de travailler pour se consacrer à son enfant et lui apporter les soins nécessaires au quotidien ; Elle fait seule et par la force des choses, l'apprentissage à la pratique des soins, des massages, à l'utilisation du matériel médical, à la gestion des rendez-vous, des hospitalisations, des paperasses administratives, à la prise des médicaments et de la nutrition. Tous ceux-là à réajuster au fil des jours selon l'évolution et l'apparition des symptômes nouveaux. Des mamans investies à 200% dans la prise en charge de leur enfant malade, parce qu'elles n'ont d'autres choix que se « travestir » en infirmière, médecins, soignantes pour lui.

Elles expriment bien souvent leur regret de n'être plus qu'une simple maman pour chérir leur enfant.

C'est hélas toute la famille qui est affectée ... La fratrie qui peut se sentir délaissée par ce frère ou cette sœur qui accapare et les dépossède de leur maman. Une maman bien sûr moins disponible. Ce dilemme est d'ailleurs pour une maman insoluble. Dilemme qui lui fait porter une lourde culpabilité.

Le couple peut être très affecté et vulnérable. Le père peut se sentir dans l'obligation d'assumer un rôle de protecteur de la famille en s'engageant à fond dans ses activités professionnelles pour compenser une perte de salaire (celui de son épouse). Son travail peut aussi lui servir de « fuite » /atmosphère familiale avec la maladie devenue oppressante. Du coup il peut se montrer moins présent, plus accaparé à l'extérieur de la famille qui peut en souffrir

De la même façon le père peut se sentir exclu ou mis à l'écart de la relation mère-enfant. Une maman retrouve très naturellement avec son enfant la relation de maternage qu'elle avait quand son enfant était bébé. Elle retrouve très aisément les gestes, les attentions, la pratique des soins à offrir à son enfant.

Certains papas ne supportant pas la maladie, l'incertitude et le pronostic, l'issue fatale, font le choix de la séparation. Le couple éclate.

Fort heureusement des couples « tiennent » dans la « tempête ». Au contraire ils puisent dans l'autre leur force et leur détermination

Oui l'épreuve de la maladie atteint et perturbe profondément et douloureusement la cellule familiale. Celle-ci se retrouve précipitée dans une crise émotionnelle aigüe inévitable.

Le fait que la maladie évolutive, apporte des handicaps de plus en plus invalidants, les familles peuvent être dans l'obligation de devoir déménager pour avoir un appartement plus adapté, ou se rapprocher de l'école qui accepte d'intégrer l'enfant, des organismes d'aides, ou de prises en charge occasionnelles ou plus régulières et ainsi faciliter les transports.

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

Ou bien faire des travaux d'aménagement pour l'adaptation au handicap.

Tout ceci représente un coût qui peut mettre la famille dans des difficultés financières plus ou moins importantes. Certaines peuvent s'endetter n'ayant pas de temps à attendre les réponses des divers organismes, et administrations, sachant que l'évolution de la maladie est souvent plus rapide que la réactivité des dits-organismes. Les aides peuvent arriver parfois alors qu'elles ne sont plus d'actualité...

Les déménagements entraînent bien sûr des perturbations pour la fratrie aussi qui doit changer d'école, quitter des amis ... Il n'est de ce fait, pas toujours facile de comprendre pourquoi ce frère, cette sœur apporte tant de désagréments /// Impact psychologique pouvant avoir des conséquences difficilement compréhensibles, mais qui obligent les parents à être vigilants +++ et attentifs.

Les divers handicaps apportés par la maladie peuvent obliger les familles à devoir changer de véhicule qui convenait parfaitement jusqu'ici et entraînant une fois encore des frais et soucis financiers.

### Symptômes les plus caractéristiques de la MLD :

La leucodystrophie métachromatique est un trouble héréditaire du métabolisme, provoqué par un déficit en arylsulfatase A.

Il existe plusieurs formes, la plus sévère entraînant une paralysie et une démence progressive entraînant la mort vers l'âge de 10 ans.

Dans la leucodystrophie métachromatique, le déficit enzymatique en arylsulfatase A, entraîne une accumulation de lipides métachromatiques dans la substance blanche du système nerveux central, les nerfs périphériques, les reins, la rate et les autres viscères ; l'accumulation dans le système nerveux provoque une démyélinisation périphérique. Il existe de nombreuses mutations ; l'âge de début et la vitesse de la progression varient selon les patients.

La **forme infantile** est caractérisée par une paralysie et une démence progressive, qui débutent habituellement entre un an ou deux de vie et de toute façon avant l'âge de 4 ans, aboutissant à la mort environ 5 ans après le début des symptômes. Les signes les plus typiques sont des chutes fréquentes, l'apparition d'une maladresse dans les gestes, une déambulation sur les orteils et une désorganisation du langage.

Les premiers signes sont neurologiques avec hypotonie et faiblesse musculaire.

Les signes les plus tardifs sont une impossibilité de se tenir debout, des troubles de la parole, une dégradation des fonctions intellectuelles une hypertonie musculaire, des douleurs des bras et des jambes, des crises d'épilepsies focales ou généralisées, des troubles de la vue et une diminution de l'audition.

Au stade terminal de la maladie, l'enfant est grabataire, présente une hypertonie généralisée, il est aveugle et nourri par sonde gastrique. En l'absence de traitement la durée de vie est de trois ans mais peut aller jusqu'à dix ans avec une prise en charge correcte.

La **forme juvénile** se manifeste entre 4 ans et 16 ans par des troubles de la marche, une atteinte intellectuelle et une neuropathie périphérique. Contrairement à la forme infantile, les réflexes ostéotendineux sont habituellement conservés.

Les premiers signes sont une diminution des résultats scolaires et des troubles du comportement : maladresse, trouble de l'équilibre, langage inarticulé, incontinence et comportement bizarre.

La progression est identique à la forme infantile tardive mais la durée de vie est comprise entre 10 ans et plus de 20 ans après le diagnostic.

Il existe aussi la **forme adulte**, avec parfois les signes neurologiques qui sont au premier plan avec faiblesse musculaire, des troubles de la coordination des mouvements, l'apparition d'une hypertonie musculaire, d'une incontinence ou de crise d'épilepsie. Une neuropathie périphérique est fréquente.

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

L'évolution de la maladie est variable avec des périodes de stabilité suivies de périodes d'aggravation. Elle peut durer de 20 à 30 ans.

Les signes terminaux comprennent une indifférence avec détérioration intellectuelle importante, une incontinence urinaire et fécale, une quadriparésie et une hypertonie généralisée et une perte totale de la vision.

Dans la forme infantile tardive, les enfants gardent leur conscience lorsqu'ils ont perdu toute motricité, la parole et même la vue,

S'ils ne sont pas stimulés, les enfants sombrent dans un état de prostration. Une prise en charge complète : orthophonie, kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie, intégration scolaire, permet de communiquer longtemps avec l'enfant.

La leucodystrophie métachromatique est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif. Ainsi, pour un couple dont les membres sont tous les deux porteurs de la mutation, le risque d'avoir un enfant atteint (fille ou garçon) est de 25 % pour chaque grossesse.

On estime que cette maladie touche entre 1/45 000 enfants à la naissance. ELA.

**Évolutive, la leucodystrophie métachromatique demande de toujours s'adapter, puisqu'elle est neuro dégénérative. Et s'adapter n'est pas chose aisée.**

### **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 ?**

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

### **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?**

- **Témoignage d'une famille ayant deux enfants avec une MLD, dont le deuxième enfant a reçu le traitement de thérapie génique LIBMELDY**

**Entretien du 15/02/2021**

**Famille : #1 ; ont deux filles : A. 3 ans et C. 1 an ½**

**A.** née septembre 2017, a développé les 1er symptômes à 1 an, a marché difficilement à 18 mois, tombait souvent, puis suite à une grosse fièvre, fin février 2020, elle a perdu ses capacités en quelques semaines (début avril, ne bouge plus), et elle était très douloureuse.

1<sup>er</sup> IRM en août 2019 tout à fait normal - 2<sup>ième</sup> IRM en Avril 2020 : altération importante du cerveau.

**C.** née en juin 2019, a été **diagnostiquée** (analyse de sang) **en mai 2020** et greffée à l'âge d'un an à **Milan en juillet 2020**. Elle n'avait aucun symptôme.

**Comment la maladie a changé votre vie de famille (patient et parents) ?**

- De peu à complètement : **complètement**

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

- Changement d'école, de travail (a bénéficié de don de RTT des collègues, 4 mois d'arrêt pour accompagner Coline à Milan), de domicile, de voiture RAS
- Impact social et financier Maintenus dans l'emploi (employeur compréhensif) RAS
- Changement de situation familiale, impact affectif et psychologique RAS
- Fréquence des consultations médicales et paramédicales tous les 2 à 3 jours, pour Alice surtout

### **Quels sont les symptômes :**

- Les plus caractéristiques de la MLD ? perte de la motricité, la marche puis la motricité fine, de manière extrêmement rapide... les crises de douleur
- Les plus impactant ? les crises de douleur
- Quelle est la vitesse de progression de la maladie ? quelques semaines
- Qu'est-ce que vous aimeriez obtenir le plus d'un traitement de la MLD ? une vie plus simple

### **Familles dont l'enfant a reçu la thérapie génique et qui peuvent témoigner sur ces questions :**

La thérapie génique a-t-elle réussi pour votre enfant ?

- L'état de santé de votre enfant est-il : moins bon, identique, meilleur. **identique**
  - La vie est devenue : plus difficile, différente mais toujours difficile, plus facile : **plus facile**
  - Qu'est-ce qui est mieux aujourd'hui ? C. n'a plus l'épée de Damoclès au-dessus de la tête
  - Qu'est-ce qui est moins bien ? néant
  - Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement avec ce que vous en savez aujourd'hui ? **OUI**
- **Témoignage d'une famille ayant trois enfants, dont un décédé suite à une MLD, et dont le troisième enfant a reçu le traitement de thérapie génique LIBMELDY**

### **Entretien du 15/02/2021**

**Famille : #2 ; ont 3 garçons**

**L. né en décembre 2012 –**

**N. né en juin 2015, DCD en juillet 2019**

Dégradation rapide (quelques mois). A partir de 18 mois, problèmes de vision, tremblements, à 2 ans, infection pulmonaire avec comme conséquences, perte du langage, de la position assise, A 2 ans ½, il a perdu tout le reste en une journée suite à une grippe.

**A. né février 2017, a reçu une thérapie génique à Milan en mars 2018, à l'âge de 1 an. Il présentait un léger ralentissement à l'examen EMG et quelques petites lésions cérébrales.**

Depuis la thérapie génique, séquelles motrices, mais il « croque la vie », il va à l'école avec une AVS à temps plein

Son état est bien meilleur que celui de N. au même âge. La prise en charge reste importante. 3 séances de kiné, 1 de motricité, 1 psychomotricité/semaine...

Le suivi à l'Hôpital de Milan tous les 6 mois durant 8 ans.

### **Comment la maladie a changé votre vie de famille (patient et parents) ?**

- De peu à complètement. **Complètement. La famille vit au rythme de la maladie des deux petits malades**

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

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

- Changement d'école, de travail, de domicile, de voiture. Ils ont pu réduire l'activité pro durant les hospitalisation.. collègues (don de congés) et employeurs très aidants
- Impact social et financier RAS
- Changement de situation familiale, impact affectif et psychologique
- Fréquence des consultations médicales et paramédicales importante, pas de changement après la greffe

### **Quels sont les symptômes :**

- Les plus caractéristiques de la MLD ? dégradations motrices et sensorielles
- Les plus impactant ? les pertes sensorielles qui coupent l'enfant de la relation avec ses proches
- Quelle est la vitesse de progression de la maladie ? extrêmement rapide. quelques mois
- Qu'est-ce que vous aimeriez obtenir le plus d'un traitement de la MLD ? On n'a aucune certitude sur l'évolution de A., même après la greffe. On aimerait qu'il n'ait plus d'épée de Damoclès au-dessus de la tête.

### **Familles dont l'enfant a reçu la thérapie génique et qui peuvent témoigner sur ces questions :**

La thérapie génique a-t-elle réussi pour votre enfant ?

- L'état de santé de votre enfant est-il : moins bon, identique, meilleur : meilleur
- La vie est devenue : plus difficile, différente mais toujours difficile, plus facile : plus facile
- Qu'est-ce qui est mieux aujourd'hui ? il est heureux de vivre
- Qu'est-ce qui est moins bien ? la lourdeur de la prise en charge
- Referiez-vous le même choix de procéder à ce traitement avec ce que vous en savez aujourd'hui ? OUI

## **4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?**

### **5. Information supplémentaire**

### **6. Synthèse de votre contribution**

La leucodystrophie métachromatique (MLD) est une maladie génétique rare et orpheline. L'annonce du diagnostic est un « tsunami » pour les familles. La maladie évolue rapidement et conduit au décès des enfants. La maladie est poly handicapante (symptômes moteurs et cognitifs) et évolutive, à évolution rapide. Il n'y a pas de traitement médical autorisé aujourd'hui, seuls des traitements symptomatiques peuvent être proposés. Des traitements peuvent être proposés dans le cadre d'essais cliniques. Il y a un véritable chamboulement de la vie de la famille toute entière. L'attente d'un traitement est immense pour les familles.