



Association pour la Lutte Contre l'Alcaptonurie

**LETTRE D'INFORMATION N° 14 (SEPTEMBRE 2011)**

Cette lettre est diffusée par courrier postal ou internet aux personnes atteintes d'Alcaptonurie-Ochronose, à leurs familles, aux amis et aux membres de l'ALCAP, aux donateurs, aux médecins et chercheurs, et à toute personne qui s'intéresse à l'Alcaptonurie en France, en Belgique et en Suisse.

L'Etang la Ville, le 19 septembre 2011

Chers amis de l'ALCAP,

Cette lettre traite des sujets suivants :

§ 1) Les rencontres que l'ALCAP organise les 9 et 10 décembre prochains à Paris, entre les patients et les médecins.

§ 2) La 5<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur l'Alcaptonurie, organisée par l' « AKU Society », les 18 et 19 novembre à Liverpool.

§ 3) La traduction d'un article écrit par un patient Britannique (Docteur en Pharmacie) qui donne aux patients des explications sur la Nitisinone (le seul médicament connu actuellement qui pourrait traiter l'Alcaptonurie ou réduire sa progression).

§ 4) Des nouvelles de l' « AKU Society ».

**1) Rencontre familles / spécialistes les 9 et 10 décembre 2011 à Paris.**

Tous les patients connus de l'ALCAP sont déjà au courant : une rencontre entre les patients atteints d'Alcaptonurie-Ochronose et les médecins spécialistes de la maladie aura lieu le vendredi 9 décembre prochain à Paris. Elle sera suivie d'une rencontre entre les patients eux-mêmes le samedi 10 décembre.

Ces réunions vont être possibles grâce à la « Fondation Groupama pour la Santé », laquelle a accordé à l'ALCAP une subvention pour prendre en compte une partie des frais engagés. Nous sommes très reconnaissants à cette Fondation, ainsi qu'à l'Alliance Maladies Rares, car leur soutien pour les Maladies Rares en France est fondamental.

Voici les modalités de la réunion :

**Dates :**

**Vendredi 9 décembre après-midi et samedi 10 décembre matin.**

Ces dates ont été retenues en fonction des disponibilités de la salle de réunion, de celles des médecins concernés, de la date de la prochaine réunion scientifique internationale sur l'Alcaptonurie (qui se tiendra à Liverpool à la mi-novembre), et pour que les patients puissent voyager le vendredi matin, puis rentrer chez eux le samedi après-midi.

**Lieu :**

**Alliance Maladies Rares**

Salle de réunion « Pétunia »

Plateforme Maladies Rares (01 56 53 53 40)

Hôpital Broussais

102 rue Didot, PARIS 75014

## Déroulement des rencontres :

**Vendredi 9 décembre après-midi :** réunion patients / médecins

**Samedi 10 décembre matin :** discussions entre les patients

## Thèmes qui seront abordés :

**Vivre avec l'Alcaptonurie :** Comment l'Alcaptonurie affecte le corps. Les patients exposeront la réalité quotidienne de leur vie avec la maladie. Ils pourront bien sûr poser aux médecins les questions précises qui leur semblent importantes.

Les patients pourront partager leurs méthodes, entre eux et avec les médecins, pour mieux supporter leurs douleurs et difficultés journalières.

**Les handicaps liés à l'Alcaptonurie :** Les problèmes liés au handicap, les problèmes articulaires et les soutiens possibles seront abordés.

**Le rôle du médecin dans le traitement de l'Alcaptonurie :** Les médecins discuteront des symptômes, comment améliorer le diagnostic, les perspectives d'avenir pour les tests cliniques avec la Nitisinone (médicament qui pourrait traiter l'Alcaptonurie-Ochronose) et la façon dont les patients qui le souhaitent, peuvent être impliqués.

Comment les changements de régime (basse protéine) et de style de vie peuvent ou non aider.

**Recherches en cours sur l'Alcaptonurie :** Un exposé interactif sur les travaux de recherche en cours, permettra aux patients de poser des questions. Nous disposerons des informations les plus récentes, puisque notre réunion fera suite à la conférence scientifique internationale sur l'Alcaptonurie qui se tiendra à Liverpool à la mi-novembre,.

**Prise en compte de l'Alcaptonurie par le Ma.M.E.A. (Centre de Référence des Maladies Métaboliques de l'Enfant et de l'Adulte) à l'hôpital Necker :** Les médecins de Necker répondront aux questions des patients.

## Spécialistes ayant confirmé leur participation :

**Dr. L. Ranganath** (Royal Liverpool University Hospital) : Il est le médecin et chercheur dont les connaissances sur l'Alcaptonurie sont parmi les plus avancées en Europe, grâce au groupe de recherche sur la maladie qu'il coordonne au CHU de Liverpool et en Grande Bretagne (en coopération avec le « National Institute of Health » aux Etats-Unis, l'Université de Sienne en Italie et l'Académie des Sciences en Slovaquie).

Ses compétences sur l'Alcaptonurie-Ochronose sont impressionnantes.

Le Dr. Ranganath viendra spécialement de Liverpool pour notre réunion. Il ne parle pas français, mais l'ALCAP assurera une traduction simultanée.

**Pr. R. Aquaron** (Faculté de Médecine de la Timone, Marseille) : Il est bien connu de la majorité des patients français, puisqu'il est le conseiller scientifique de l'ALCAP. Sa grande compétence sur l'Alcaptonurie est extrêmement appréciée (il travaille sur la pathologie depuis plus de 20 ans).

**Dr. F. Blanckaert** (Rhumatologue à Arras) : Il suit plusieurs patients alcaptonuriques et connaît très bien leurs préoccupations. Son dévouement pour la cause de l'Alcaptonurie est exceptionnel.

**Hôpital Necker :** Les spécialistes suivants du Centre de Référence des **Maladies Métaboliques de l'Enfant et de l'Adulte** (Ma.M.E.A.) dialogueront avec les patients :

- **Pr. P. de Lonlay** (elle dirige le Ma.M.E.A) (présence à confirmer)
- **Dr. D. Rabier** (Biochimie Métabolique)
- **Dr. C. Ottolenghi** (Biochimie Métabolique)
- **Dr. A. Servais** (Néphrologie adulte)
- **Dr. B. Bader Meunier** (Pédiatrie, Immunologie)

**Dr. Nicolas Sireau** (Docteur en Sociologie). Il viendra spécialement de Cambridge. Comme vous le savez, il est le Président de l'Association Britannique pour la Lutte Contre l'Alcaptonurie (« AKU Society »), pour laquelle il dévoue 100 % de son temps et de son énergie. C'est essentiellement grâce à lui que notre cause et la recherche sur l'Alcaptonurie-Ochronose progressent considérablement en ce moment en Europe.

### **Les patients :**

**Ces rencontres sont très importantes pour les patients :** Déjà, des patients (et leurs conjoints ou famille) ont confirmé qu'ils participeront à ces réunions exceptionnelles.

C'est la première fois en France que les patients et leurs familles auront l'occasion de rencontrer tous les spécialistes de leur maladie.

C'est donc **un rendez-vous à ne pas manquer**, car il permettra aux patients et à leurs familles d'améliorer leurs connaissances sur les possibilités de soins et sur la prise en charge de leur maladie, si rare et si invalidante.

Même les patients âgés, ou handicapés par la maladie (ce qui est malheureusement souvent le cas) ont intérêt à faire tous les efforts possibles pour venir.

Beaucoup parmi les patients ont des difficultés à se déplacer, cependant ce serait dommage qu'ils manquent cette opportunité de rompre leur isolement. Ils pourront obtenir tous les renseignements qu'ils souhaitent pour améliorer leur condition.

Pour que cette rencontre soit une réussite pour tous, l'implication du plus grand nombre possible de patients est importante. Venez nombreux, ces échanges ne peuvent que vous être profitables.

L'accès en chaise roulante à la salle de réunion ne pose pas de problème.

Pour ceux qui viendront en voiture, un parking est disponible dans l'enceinte de l'hôpital Broussais, tout près de la Plateforme Maladies Rares.

Nota : La Communauté Maladies Rares pour l'Alcaptonurie, développée avec EURORDIS (Organisation Européenne des Maladies Rares) sera présentée.

**Participation :** Pour confirmer la participation de chacun, un bulletin d'inscription est ci-joint.

Il n'est demandé aucune participation financière pour participer aux réunions, si ce n'est la prise en charge des frais de déplacement (transports, hôtel...).

Attention, pour trouver à se loger à Paris, les réservations d'hôtel doivent être faites dès maintenant. A ce sujet, l'ALCAP peut conseiller les patients qui le désirent.

Pour favoriser la convivialité entre les participants (patients, familles et médecins qui le souhaitent), un dîner sera offert par l'ALCAP le vendredi soir.

Le samedi midi, des plateaux repas seront à disposition en salle de réunion.

**Autres participants :** Toute autre personne qui s'intéresse à l'Alcaptonurie-Ochronose est bienvenue (médecin traitant ou professionnel de la santé par exemple...).

## **1) 5<sup>ème</sup> Conférence Internationale sur l'Alcaptonurie :**

Comme chaque année, l'« AKU Society » (association Britannique pour la Lutte Contre l'Alcaptonurie, basée à Cambridge) organise un colloque qui réunit tous les spécialistes et chercheurs concernés par l'Alcaptonurie-Ochronose en Europe et dans le monde.

Cette année, elle aura lieu les **18 et 19 novembre à l'Institut Médical de Liverpool.**

Voici une partie du programme tel que prévu pour le moment (le programme définitif sera diffusé prochainement) :

### **Vendredi 18 novembre : Journée scientifique.**

- Comment réaliser des essais cliniques pour l'Alcaptonurie en utilisant des marqueurs de sévérité (indice de notation de la gravité de l'Alcaptonurie) ?

- La Nitisinone, le médicament prometteur ?
- Investigations métaboliques sur l'Alcaptonurie et l'Ostéo-Arthrite
- Thérapie par remplacement d'enzymes pour l'Alcaptonurie
- Thérapie Génique pour l'Alcaptonurie
- Nouveaux bio-marqueurs des cartilages et des os pour l'Alcaptonurie

### **Samedi 19 novembre : Journée d'information des patients.**

- La Communauté Maladies Rares pour l'Alcaptonurie, développée avec EURORDIS (Organisation Européenne des Maladies Rares).
- Des patients alcaptonuriques feront part de leurs méthodes pour mieux supporter leur maladie.
- Des nouvelles techniques de Kinésithérapie pour l'Alcaptonurie seront exposées.
- Information Génétique sur l'Alcaptonurie.
- Explications facilement compréhensibles par le public en ce qui concerne les dernières recherches sur l'Alcaptonurie.

### **Participants :**

De nombreux spécialistes et chercheurs de divers pays (Europe, Etats-Unis, Moyen-Orient), ainsi que de nombreux patients (principalement Britanniques) sont déjà inscrits.

## **2) « Ce que les patients ont besoin de savoir sur la Nitisinone (appelée aussi Orphadin ou NTBC) » :**

### **Introduction :**

Le texte ci-dessous est la traduction (par l'ALCAP) d'un article écrit par un Britannique, M. Duncan Batty (Docteur en Chimie Organique Synthétique, University College London), lui-même atteint d'Alcaptonurie.

Ce texte est disponible (en Anglais), dans sa totalité, sur le site internet de l'« AKU Society » et sur le site internet de la « Rare Disease Community », rubrique « Alkaptonuria » (site EURORDIS).

Cet article a pour but de donner aux personnes qui souffrent d'Alcaptonurie (AKU) le point de vue d'un patient sur la Nitisinone, pourquoi elle peut éventuellement être un traitement de l'AKU et ce que l'on sait de ses effets lors d'une utilisation à long terme.

### ***Début de la traduction :***

### **A propos de l'auteur : Duncan Batty**

Duncan Batty a passé 2 ans de recherche universitaire à la fois à Chicago et à Paris. Puis il a travaillé 5 ans dans un institut de recherche gouvernemental sur l'isolation et la synthèse de nouveaux insecticides naturels à partir des plantes.

Plus récemment, il a accumulé une expérience de 12 années dans la recherche pharmaceutique, principalement au département de chimie médicinale d'une compagnie biopharmaceutique de renommée mondiale. Il faisait des tests de synthèse d'une nouvelle molécule destinée aux maladies immunes et inflammatoires.

Depuis 2002, il dirigeait le centre de composés d'une grande société pour conseiller quelles molécules ont un potentiel d'utilisation pour diverses maladies.

Duncan a été diagnostiqué avec l'Alcaptonurie alors qu'il était bébé, lorsque ses parents ont remarqué que ses couches devenaient brun / noir après quelque temps. Il est le quatrième d'une famille de cinq enfants. Ses trois autres frères et sœurs n'ont pas l'AKU, mais son jeune frère l'a. Ses parents n'ont aucun lien de consanguinité et il n'existe aucun historique AKU dans la famille. Il est marié et a 3 enfants adolescents, aucun d'eux n'a d'AHG dans leurs urines.

Duncan a commencé à sentir les effets de l'AKU à la fin des années 90. Sa mobilité a dégénéré au point qu'il n'était plus capable de continuer à travailler à plein temps. Il a été mis en invalidité en juin 2010 à l'âge de 48 ans. Il est bénévole pour l'AKU Society à temps partiel.

Duncan n'a aucune affiliation aux fabricants ou aux distributeurs de la Nitisinone.

### **Mon expérience personnelle avec la Nitisinone :**

Je prends de la Nitisinone depuis octobre 2008. J'ai d'abord commencé avec une dose de 1mg par jour, mais pour des raisons d'approvisionnement la dose a été augmentée. Je prends maintenant une capsule de 2mg, laquelle est plus facilement disponible.

Quand je prenais 1mg par jour, l'AHG (Acide HomoGentisique) dans mon urine, était sous le seuil détectable par la technique d'analyse utilisée (Spectroscopie par Résonance Magnétique Nucléaire). Aucun dosage de Tyrosine n'a été effectué.

Étant un homme d'un certain poids, je pèse environ 100 kg, la dose effective que je prenais à l'époque - 0.01mg/kg/jour - correspondait à **1 %** de la dose prise par un malade HT-1 (atteint de Tyrosinémie de type 1).

Je n'ai pas remarqué d'effets négatifs en prenant de la Nitisinone. On me pose souvent la question : « Est-ce que ça marche ? » et ma réponse sincère est : « je ne sais pas ».

En effet, quand j'ai commencé à prendre de la Nitisinone je souffrais déjà des effets néfastes de l'Alcaptonurie sur mon dos et mes articulations. J'avais déjà subi trois arthroscopies sur mon genou gauche, lequel depuis a dû être entièrement remplacé.

Récemment, des scans IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) de mes hanches ont montré dans chacune une dégradation considérable des cartilages.

Mon point de vue est que mes articulations étant en très mauvais état, la Nitisinone ne peut pas réduire les dégâts déjà existant, mais elle aide tout de même à empêcher, ou du moins à ralentir, la vitesse à laquelle davantage de dommages peuvent se produire.

Par exemple, pour le moment, je ne semble pas souffrir de complications associées aux valves cardiaques. J'espère que le fait de prendre de la Nitisinone empêchera maintenant des complications futures.

Cependant, il va me falloir continuer à vivre avec le mauvais état de mes articulations et leur usure grandissante, due aux lésions existantes.

### **Qu'est-ce que l'Alcaptonurie ?**

L'Alcaptonurie (AKU) est une maladie rare, autosomique, récessive, métabolique, dont moins de 1.000 personnes seulement ont été identifiées dans le monde.

Elle est causée par une enzyme défectueuse, l'Acide HomoGentisique 1,2 – dioxygénase (HGO), dans le chemin métabolique de la Tyrosine, qui est un acide aminé essentiel. Il en résulte un excès d'Acide HomoGentisique (AHG) dans le corps, dont la plus grande partie est excrétée dans l'urine. Celle-ci devient noire si on la laisse reposer à l'air libre quelque temps.

Cependant, l'acide AHG qui reste s'incruste dans différents tissus mous du corps, en particulier dans les cartilages. En conséquence de quoi la colonne vertébrale et les principales articulations sont sujettes à de sérieuses douleurs. De plus, leurs possibilités de mouvements se réduisent au fur et à mesure que le cartilage se dégrade et est en fin de compte détruit.

Les symptômes sont similaires à ceux de l'Arthrite, bien que l'AKU présente d'autres complications : elle peut affecter les valves cardiaques (l'aortique et la mitrale), elle peut augmenter les chances d'avoir des calculs (des reins ou de la prostate), les muscles et les ligaments peuvent être atteints.

Aucun traitement n'est connu pour guérir de l'AKU, le traitement de la douleur ou la chirurgie invasive sont les seules possibilités actuelles.

### **Qu'est-ce que la Nitisinone ?**

La Nitisinone bloque une enzyme appelée HydroxPhenylPyruvate Dioxygénase (HPPD), que l'on trouve à la fois chez les animaux et les plantes.

Chez les plantes, elle affecte la production de chlorophylle dans les feuilles. En conséquence, la Nitisinone et d'autres composés proches, sont utilisés comme herbicides.

En 1992, de la Nitisinone a été administrée à un enfant Suédois très malade pour traiter sa Tyrosinémie Héritaire de Type 1 (HT-1). C'est ainsi que le traitement de cette maladie est né. La Nitisinone est maintenant autorisée pour le traitement du HT-1.

### **Pourquoi la Nitisinone est un traitement potentiel pour l'Alcaptonurie ?**

Pour l'Alcaptonurie et les maladies afférentes, le processus affecté est un chemin métabolique appelé catabolisme de la Tyrosine. La Tyrosine étant un acide aminé indispensable pour la vie. Nous consommons cet acide aminé en tant que protéine alimentaire. Un excès de Tyrosine est éliminé du corps humain par ce chemin.

Le catabolisme de la Tyrosine est automatique et il consiste en une série d'enzymes qui dégradent systématiquement la Tyrosine en métabolites non toxiques, lesquels peuvent être excrétés facilement.

Toute erreur dans les enzymes de ce chemin (mutations) peut entraîner une variété de problèmes médicaux. Ces problèmes médicaux dépendent de l'enzyme défectueuse et sont généralement mis en évidence par l'excès du métabolite produit.

Dans le cas du HT-1, la maladie est causée par une mutation de l'enzyme FumarylAcetate Hydrolase (FAH), qui est la cause de l'accumulation de métabolites toxiques. Ils sont à l'origine d'une maladie grave du foie chez les enfants qui, si elle n'est pas traitée, entraîne la mort. Une manière d'arrêter l'accumulation de ces toxines consiste à bloquer l'une des enzymes dans la chaîne.

La Nitisinone bloque une enzyme plus en amont dans la chaîne, appelée HydroxPhenylPyruvate dioxygénase (HPPD), laquelle empêche le processus de dégradation avant que le corps puisse créer les toxines observées dans le HT-1.

Alors, pourquoi pense-t-on que la Nitisinone est un traitement potentiel de l'AKU ?

Il est important de noter que l'enzyme HPPD apparaît dans le chemin de dégradation de la Tyrosine **avant** la mutation de l'enzyme responsable de l'AKU. Ainsi, il devrait réduire les niveaux d'AHG produit, ce qui résulte en une réduction ou une élimination, dès le début, des complications de l'AKU.

### **Pourquoi la Nitisinone n'est pas disponible pour l'AKU ?**

Comme tous les produits médicaux réglementés, il existe des processus très bien définis pour prouver l'efficacité et la sécurité de tout nouveau médicament.

Dans le cas de la Nitisinone, le profil sécurité a été bien établi, ce qui lui permet d'être vendu comme médicament. Mais son efficacité pour le traitement de l'AKU n'a toujours pas été prouvé statistiquement.

Des essais rigoureux ont été réalisés pendant trois ans par une équipe de recherche aux USA. Ils ont été financés par le NIH (« National Institutes of Health ») et se sont terminés en 2009. Ces essais ont été exécutés sur 40 patients, dont 20 ont pris de la Nitisinone et 20 ont pris un placebo.

Les Cliniciens ont mesuré toute une série de mouvements des articulations des patients, avant, pendant et après les essais. Bien que des améliorations aient pu être notées, ce ne fut pas statistiquement significatif. Cela ne signifie pas que la Nitisinone ne marche pas, mais simplement qu'il est nécessaire d'approfondir ce travail pour prouver que ça fonctionne bien.

Les essais Américains ont mis en lumière que la création d'un « test » de référence était la clef, c'est à dire des mesures réelles des problèmes médicaux. Ce qui n'est pas une tâche facile étant donné la complexité des symptômes de l'AKU. Ceci est compliqué par le fait que la procédure standard pour améliorer la signification statistique des essais cliniques est d'utiliser un groupe de patients plus nombreux, or la communauté AKU n'en dispose pas.

### **Effets secondaires potentiels à long terme :**

La majorité des données de toxicologie et de sécurité provient des essais effectués sur l'homme pour le HT-1.

Pour ces patients, la dose moyenne est de 1 milligramme de Nitisinone par kilogramme de poids du patient par jour (1mg/kg/jour). Cette dose peut être augmentée à 2 mg/kg/jour si le patient ne répond pas à la dose inférieure.

En particulier, des problèmes significatifs aux yeux ont été observés, cependant ils ont pu être maîtrisés en observant un régime alimentaire contenant peu de Tyrosine. Ce régime a pour but de maintenir les niveaux de Tyrosine du plasma sanguin sous 500 µM.

Récemment, il y a eu deux rapports concernant des enfants HT-1 qui ont reçu de la Nitisinone depuis leur petite enfance. Quelques uns de ces enfants ont montré des problèmes de développement et de comportement lorsqu'ils ont atteint l'âge scolaire. Les auteurs ont soulevé l'hypothèse que ceci pourrait être dû à leurs niveaux élevés de Tyrosine. Cependant, les auteurs admettent que les enfants en question n'ont peut-être pas suivi strictement la médication et le régime alimentaire prescrit pour le HT-1. En conséquence, leurs niveaux de Tyrosine sont exceptionnellement élevés.

D'autre part, ces problèmes de comportement pourraient être dû au HT-1 lui-même, mais ils n'ont jamais été observés auparavant, parce que la plupart des patients n'ont pas survécu assez longtemps sans le traitement par la Nitisinone.

Les investigations qui ont été effectuées ont montré qu'il n'y a pas assez de preuves pour véritablement prouver la raison de ces changements. D'autres études doivent être entreprises pour clarifier la situation.

### **Y a-t-il des différences observées entre des patients HT-1 et AKU qui prennent de la Nitisinone ?**

En théorie, comme la Nitisinone bloque le HPPD, il devrait y avoir beaucoup de similarités avec le traitement de ces deux pathologies. Cependant, la dose moyenne pour les patients HT-1 est de 1 mg/kg/jour tandis que pour l'AKU c'est 2 mg par patient (c'est à dire **0,05 à 0,01** mg/kg/jour).

Des rapports mentionnent que quelques patients HT-1 ont été traités avec succès (la présence du métabolite toxique n'a pas été détectée dans les échantillons sanguins) avec des doses de 0,5 à 0,65 mg/kg/jour, alors que des patients AKU qui prennent 0,01 mg/kg/jour présentent des niveaux d'AHG indétectables dans leurs urines. On ne sait pas bien pourquoi les métabolites de ces deux pathologies sont contrôlés par des doses si faibles.

Cependant, avec les doses plus basses utilisées pour les patients AKU, le niveau de Tyrosine dans le plasma sanguin est si réduit que lors des essais du NIH aucune modification de régime n'a été estimée nécessaire. D'autres études avec un éventail de dosages serait peut être nécessaire pour équilibrer les niveaux de AHG et de Tyrosine dans le plasma sanguin des patients AKU.

### **Quels essais cliniques supplémentaires pourraient être effectués pour montrer que la Nitisinone est efficace pour traiter l'AKU ?**

Comme la plupart des choses dans la vie, prendre son temps pour analyser ce qu'on essaie d'atteindre avant de commencer peut vous faire économiser beaucoup de temps, d'argent et de frustrations dans le futur.

Ceci est particulièrement important lorsque l'on conçoit un essai clinique. C'est pourquoi les compagnies pharmaceutiques dépensent beaucoup d'argent pour s'assurer que tout est bien prévu avant de commencer.

En ce qui concerne un essai clinique pour tout traitement de l'AKU, plusieurs problèmes ont besoin d'être analysés.

#### **Option A : Essai clinique traditionnel.**

Qu'est-ce que je veux dire par essai clinique traditionnel ? La pratique standard lorsqu'on établit un essai clinique (dont le titre complet est : essai clinique phase III) pour regarder l'efficacité d'un médicament consiste à disposer de résultats observables. Par exemple, une réduction de la pression sanguine pour ceux qui testent un nouvel antihypertenseur.

Pour des pathologies médicales plus complexes où une cause et un effet direct ne peuvent pas être mesurés, un système de notations internationalement accepté et qui concerne tous les symptômes de la maladie, est utilisé. Par exemple, les essais cliniques pour l'Arthrite Rhumatoïde (RA) ont pendant de nombreuses années utilisé le système de notations de l'ACR (American College of Rheumatology). Cette grille de pondération mesure les évolutions d'ensemble de l'Arthrite Rhumatoïde du patient, plutôt que juste celles des mains, des pieds ou autres articulations.

Ces systèmes de notations ont le bénéfice supplémentaire de réduire au minimum la nature subjective des impressions des patients, surtout lorsque la pathologie entraîne des douleurs chroniques, puisque le seuil de douleur de chacun est différent.

Ces trois dernières années les cliniciens impliqués dans la recherche sur l'AKU (à Liverpool) ont développé un indice de notation de la gravité de l'Alcaptonurie (AKUSSI = AKU Severity Score Index), lequel a maintenant été agréé et validé. C'est ce système de notations qui pourrait être utilisé pour d'autres essais cliniques.

### **Combien de temps les essais cliniques ont ils besoin de durer ?**

Pour beaucoup d'essais cliniques, des effets sont souvent observables après un court laps de temps et ces résultats peuvent d'ores et déjà être mesurés.

Dès le début du traitement du HT-1 avec la Nitisinone, après seulement quelques jours ou semaines, les patients ont montré des améliorations marquées de leur condition. Malheureusement, il existe des maladies, telles que l'AKU, pour lesquelles il n'y a pas d'amélioration aussi rapide.

Il faut beaucoup d'années pour démontrer de façon concluante que le traitement est efficace, même en utilisant des systèmes de notations comme l'AKUSSI.

Les conséquences de l'AKU prennent beaucoup de temps pour être reconnues chez un patient. Il a été suggéré qu'il faudrait 5 à 10 ans d'essais cliniques pour prouver l'efficacité de la Nitisinone. Non seulement cela reviendrait très cher de réaliser de tels essais, mais les autorités de contrôle auraient besoin d'être convaincues qu'il y a de très fortes chances d'obtenir des résultats positifs avant d'autoriser ces essais.

Il y a aussi des considérations éthiques à prendre en compte, en effet les patients qui ne participent pas aux essais cliniques vont peut être ne pas pouvoir utiliser le seul traitement disponible. Lorsque la Nitisinone sera autorisée pour l'AKU, les problèmes d'articulations des non-participants se seront peut-être aggravés.

### **Option B : Définition d'essais cliniques avec des paramètres de substitution :**

La première question à se poser est : « qu'est-ce qu'un paramètre de substitution ? »

Un paramètre de substitution est défini par le NIH comme étant « un biomarqueur dont le but est de se substituer au résultat clinique ». Qu'est ce que cela signifie en pratique ?

Normalement, comme décrit ci-dessus, le but des essais cliniques est d'en tirer profit pour trouver un moyen de soulager, de réduire les symptômes d'une maladie.

Les autorités réglementaires autorisent les critères de substitution quand le paramètre principal doit être évité à tout prix, par exemple la mort, ou quand une population de patients est si petite qu'il sera impossible d'obtenir des résultats statistiques significatifs.

Par exemple, des hauts niveaux de cholestérol peuvent entraîner un risque élevé de crise cardiaque et la prise de statines réduit ce risque. Ce ne sont pas les statines qui réduisent la fréquence des crises cardiaques, mais il est médicalement accepté qu'il est bénéfique de réduire les niveaux de cholestérol, c'est à dire que le niveau de cholestérol est le paramètre de substitution.

Les autorités réglementaires aux USA et en Europe ont confirmé qu'il est difficile de définir des essais cliniques pour les maladies rares, de part leur propre nature. En conséquence elles sont d'accord pour prendre en compte les paramètres de substitution pour ces maladies, à condition que le lien entre les résultats et les effets bénéfiques soient prouvés.

En ce qui concerne l'AKU, il est connu depuis longtemps que les niveaux élevés d'AHG sont causés par l'enzyme défectueuse et que les dépôts d'AHG entraînent la dégradation des tissus mous.

Récemment, plusieurs rapports ont montré que la Nitisinone réduit de plus de 95% les niveaux d'AHG à la fois dans l'urine et dans le plasma sanguin, comparé aux dosages effectués avant que le traitement ne commence.

La difficulté est d'arriver à ce que les autorités réglementaires acceptent que la réduction d'AHG, qui est le paramètre de substitution, réduit les effets débilitants de l'AKU. Si les autorités acceptent que cet argument soit valide, alors la définition d'un essai clinique serait bien plus facile, elle serait aussi plus rapide à réaliser et aurait des meilleures chances de succès.

Des recherches sont déjà en cours pour valider ce lien. Le raisonnement actuel est d'utiliser une sorte d'approche qui combine le paramètre de substitution AHG et le système de notation AKUSSI, pour contrôler les résultats sur le patient.

### **Qui devrait participer aux essais ?**

Pour beaucoup de maladies il existe une grande population de patients, dans laquelle les cliniciens peuvent faire un choix. Ceci n'est pas vrai en ce qui concerne les maladies rares comme l'Alcaptonurie. Même si une association de patients comme l'AKU Society a fait un travail considérable ces dernières années pour entrer en contact avec des malades alcaptonuriques dans le monde, leur recensement est faible (environ 600 sont aujourd'hui connus de l' « AKU Society »).

Pour que des essais cliniques réussissent, il faut maintenir l'équilibre entre :

- avoir le moins de patients possibles pour l'essai, de manière à ce qu'il soit maîtrisable et pour réduire les coûts,
- en avoir un nombre suffisant, pour prendre en compte que certains patients n'iront pas au bout de l'essai, mais disposer aussi d'assez de données pour prouver statistiquement que le traitement est efficace. Plus leur nombre sera élevé, meilleures seront les statistiques.

Une autre considération importante concernant un traitement pour l'AKU est la nature même de l'état et des besoins des malades pris individuellement. Pour ceux qui présentent déjà des symptômes avancés, il est peu probable que le traitement améliorera les tissus endommagés. De plus tout dommage existant va probablement accroître la possibilité de rencontrer d'autres complications.

Par exemple, si un patient a une hanche abîmée, l'usure continue causée par cette lésion va certainement accroître le besoin d'un remplacement de l'articulation. Ainsi, il est très difficile de mesurer une augmentation des dommages au delà des altérations existantes.

Inversement, à part les vaccinations, il n'est pas commun de donner des médicaments à des gens qui se portent bien pour prévenir une maladie avant qu'elle montre des symptômes. Le prix des médicaments et les effets secondaires potentiels pour une utilisation à long terme sont souvent mentionnés comme raisons pour ne pas commencer trop tôt. Si un patient est traité précocement et ne développe pas de symptômes, certains diront avec un malin plaisir que le patient n'aurait de toute façon pas montré les effets débilitants de la maladie.

Appliquer un essai clinique sur de jeunes adultes pourrait apparaître comme la solution évidente, mais cette idée en elle-même crée son propre dilemme. Comme mentionné ci-dessus à propos de la durée d'un essai clinique, quel qu'il soit, celui-ci devra être réalisé sur une très longue période. Si l'essai est couronné de succès, les patients sur placebo auront commencé à présenter les effets néfastes de l'Alcaptonurie, ce qui les met dans une situation similaire à celle des patients âgés.

Peut-être que la solution est d'autoriser les jeunes adultes qui le souhaitent, à prendre de la Nitisinone, tout en exerçant une surveillance médicale sur une période prolongée. Une comparaison avec les patients qui ont décidé de ne pas prendre le médicament et ceux de la génération plus âgée devrait fournir les données dont on a besoin.

Les obstacles majeurs à franchir seront d'obtenir l'approbation des autorités réglementaires, le financement des coûts de traitement par les établissements de santé et de soins et une surveillance régulière.

A noter également qu'un nombre significatif de malades ne sont diagnostiqués AKU qu'assez tard dans la vie, souvent après avoir cherché un avis médical pendant longtemps à cause de douleurs excessives aux articulations. L'errance diagnostique pour ces malades est courante.

D'autre part, des rapports scientifiques ont mentionné une opération chirurgicale de laparoscopie (technique peu invasive et de haute technologie qui emploie une caméra haute définition pendant l'opération) sur les genoux d'un patient pour déterminer s'il a de l'Ochronose. C'est bon à savoir, mais ce n'est pas un moyen simple de diagnostic !

S'il est établi que pour traiter l'Alcaptonurie, prendre de la Nitisinone est bénéfique avant que les symptômes commencent à apparaître, les patients qui auront été diagnostiqués plus tard dans la vie ne pourront donc pas profiter des pleins bénéfices de la Nitisinone.

Il existe clairement un besoin, non satisfait pour le moment, pour établir un test simple de diagnostic destiné aux enfants pour déterminer si quelqu'un a l'AKU ou non. De la même manière, un test de diagnostic devrait être élaboré pour diagnostiquer l'AKU chez des patients plus âgés, que ces patients commencent à avoir des lésions ou non. Plus tôt le diagnostic sera fait, meilleures seront les chances de pouvoir traiter la maladie.

### **En résumé :**

L'Alcaptonurie a été la première maladie métabolique héréditaire identifiée, il y a presque onze décades (par le Pr. Garrod en 1902). Pendant les premières dix décades, très peu de recherche a été faite sur cette maladie et beaucoup d'informations inexacts a été diffusée pendant ce temps.

Ce n'est que ces dix dernières années qu'il a été finalement reconnu qu'il existait un besoin, non satisfait jusqu'alors, de comprendre et traiter de l'AKU. Lors de la dernière décade, beaucoup de progrès ont été réalisés.

La création de l'AKU Society en Grande Bretagne en 2003, ainsi que des associations en France, Amérique du Nord et Italie, ont beaucoup aidé pour fournir un support aux patients dans le monde. Plus de malades ont été identifiés ces 10 dernières années que dans le passé.

En conséquence, des études cliniques formelles ont été lancées pour déterminer :

- quand les patients commencent à être affectés par l'Alcaptonurie,
- quelles sont les parties du corps qui peuvent être affectées,
- comment la dégénérescence des tissus mous se produit en fonction de l'âge.

Des recherches officielles sur l'Alcaptonurie ont été réalisées et sont toujours en cours actuellement. Des conférences scientifiques sont organisées pour discuter des derniers résultats. Un médicament potentiel a été identifié pour traiter l'AKU et des essais cliniques initiaux ont été réalisés. Un plan a été défini pour obtenir dès que possible un traitement qui soit disponible pour tous et le but final à long terme est bien sûr de trouver une guérison.

Pour que cet élan continue sur sa lancée, plusieurs points clef ont besoin d'un support continu :

- 1) Il existe de nombreux patients qui ne sont diagnostiqués AKU que tard dans la vie. Or le consensus est que l'efficacité de tout traitement contre l'AKU sera la plus grande s'il est administré tôt dans la vie, ainsi une détection précoce est vitale.
- 2) Il est essentiel de maintenir l'intérêt de la communauté scientifique sur l'AKU. La nature humaine est de se lasser d'un sujet quand le temps passe. Malheureusement, l'Alcaptonurie ne va pas disparaître juste parce qu'on s'en lasse.
- 3) Finalement, comme pour la plupart des choses, l'argent intervient. Beaucoup du travail qui a déjà été fait a été obtenu grâce à des bourses ou des donations. Pour que ce travail puisse continuer les niveaux de financement ont besoin d'augmenter. Les essais cliniques coûtent très cher.

***Fin de traduction***

## **Nota : Dossier Nitisinone.**

L'ALCAP a compilé dans un dossier (145 pages) les principaux articles qui ont été publiés sur l'Alcaptonurie. Une copie de ce dossier peut être envoyée aux Professionnels de la Santé qui le désirent.

## **4) Quelques nouvelles de Grande Bretagne (« AKU Society ») :**

Rappelons que l' « AKU Society » est une association de bénévoles.

### **Le Collège Imperial (Londres) et l'AKU Society font équipe pour étudier la thérapie génique :**

Une équipe de recherche, dirigée par le fondateur de la « British Society for Gene Therapy », va travailler sur le développement d'une thérapie génique pour l'Alcaptonurie.

### **Partenariat pour développer une thérapie par remplacement d'enzyme pour l'Alcaptonurie :**

L'AKU Society a lancé un partenariat avec la société « Protein Technologies Ltd » (Londres) ainsi qu'avec l'Université de Liverpool, pour développer un modèle de thérapie par remplacement d'enzyme pour l'Alcaptonurie.

### **Symposium sur l'Alcaptonurie et l'Ostéo-Arthrite à Liverpool :**

Il s'est tenu en mai dernier avec l'OARSI (« Osteoarthritis Research Society International ») pour étudier les liens entre l'Alcaptonurie et l'Ostéo-Arthrite.

### **Colloque sur l'Alcaptonurie à Cardiff :**

En juin dernier, cette réunion a rassemblé plus de 70 spécialistes en maladies métaboliques : des scientifiques, des représentants de l'industrie pharmaceutique (en particulier la « Swedish Orphan Biovitrum », fabricant de la Nitisinone) ainsi que des représentants de la Sécurité Sociale Britannique (NHS) et des patients.

### **Congrès International de Recherche sur les Maladies Rares et Orphelines :**

L'AKU Society (Nicolas Sireau) va participer à ce congrès à Bâle (campus de NOVARTIS) fin février / début mars 2012.

### **Publication de nouveaux articles scientifiques sur l'Alcaptonurie :**

De nombreux articles scientifiques ont été publiés cet été à propos de recherches sur l'Alcaptonurie (leurs références sont disponibles sur le site internet de l'AKU Society (« September AKU e-news ») : Grande Bretagne : 4, Italie : 2, USA : 1, Slovénie : 1, Slovaquie : 1, Turquie : 1, Inde : 2

### **AKU Society North America :**

Grâce à l'« AKU Society Grande Bretagne », une association pour la lutte contre l'Alcaptonurie a été créée aux Etats-Unis / Canada : l'« AKU Society North America ».

### **Rapport sur ce que coûte un patient alcaptonurique à la Sécurité Sociale Britannique(NHS) et à la Société :**

L' « AKU Society » a demandé à un Cabinet Comptable réputé d'étudier quel est le coût moyen d'un patient atteint d'Alcaptonurie. L'étude a porté sur les 80 patients connus en Grande Bretagne.

C'est un sujet important, de manière à pouvoir convaincre le NHS (« National Health Service ») de la nécessité de disposer de médecins spécialistes de l'Alcaptonurie.

Les conclusions principales de ce rapport sont les suivantes :

- Les coûts varient considérablement d'un patient à l'autre, car ils dépendent de l'état de la progression de la maladie, du nombre d'interventions chirurgicales et des soins requis.
- Frais directs pour le NHS : ils peuvent dépasser 114.000 € par patient et par an.
- Coûts indirects (arrêts de travail...) pour la Société en général : ils ont été évalués de 1,6 à 8 millions d'Euros par an (pour 80 patients).

Beaucoup de ces coûts sont dûs au faits que :

- les soins sont fort mal coordonnés,
- beaucoup de malades n'ont pas accès aux traitements adéquats,
- beaucoup de médecins n'ont aucune connaissance sur la pathologie,
- l'erreur de diagnostic est courante.

Conclusion : il y a un véritable besoin (en Grande Bretagne) pour un Centre Spécialisé dans l'Alcaptonurie (heureusement, nous avons en France l'équipe du Ma.M.E.A à Necker !).

**Réponse, en coopération Européenne, à un Appel d'Offre Communautaire (FP7) :**

La Commission Européenne a émis un Appel d'Offres (FP7) dont le but est d'aider la recherche sur les maladies rares.

Pour répondre à cet Appel d'Offres, l' « AKU Society » et l'Université de Liverpool ont rassemblé, dans un consortium Européen, des partenaires universitaires, hospitaliers, industriels et associations de patients.

Ainsi, des organisations de Grande Bretagne, Italie, France (hôpital Necker), Slovaquie, Hollande et Suède coopèrent pour proposer à la Commission Européenne une étude clinique internationale sur l'Alcaptonurie.

C'est un travail considérable et le dossier sera remis (première phase) avant le 4 octobre prochain.

**5) Cotisations et dons 2011 :**

Encore une fois merci aux personnes qui aident l'ALCAP par leurs dons ou cotisations.

Rappelons cependant, à l'attention de ceux qui n'ont pas encore fait de versement cette année, que notre association (entièrement bénévole) ne peut vivre que grâce à l'implication de ses adhérents, familles et amis (cotisation annuelle de 15 €, dons selon convenance, à l'ordre de « ALCAP »).

Bien cordialement,



**Serge SIREAU**  
Président de l'ALCAP  
[serge@sireau.net](mailto:serge@sireau.net)

PJ : Bulletin d'inscription aux rencontres des 9 et 10 décembre 2011.

Association pour la Lutte Contre l'Alcaptonurie  
18 chemin du Clos St Martin 78620 L'ETANG LA VILLE  
01 39 58 39 74 / 06 32 81 17 16

e-mail : [serge@sireau.net](mailto:serge@sireau.net) ou [serge@alcap.fr](mailto:serge@alcap.fr) Site internet : [www.alcap.fr](http://www.alcap.fr) ou [www.alcap.org](http://www.alcap.org)