TEMOIGNAGE

Paris, France. 7 Avril 2022. **Témoignage d'un Neuropédiatre sur la belle aventure du développement du test METAgglut1™, pour l'aide au diagnostic du syndrome de déficit en Glut1.**

“L’histoire de Metaglut1, comme nombre de découvertes, a débuté par un hasard, alors qu’un traitement novateur était instauré dans le cadre de la recherche chez un enfant porteur d’une maladie métabolique rare, le déficit en transporteur du glucose de type 1.

Dans cette maladie, un transporteur essentiel pour apporter du glucose au cerveau depuis la circulation sanguine, ne fonctionne pas efficacement. Le glucose étant la principale source d’énergie de notre cerveau, les patients atteints de cette maladie souffrent donc d’une carence précoce et chronique énergétique cérébrale, entraînant des symptômes neurologiques invalidants associant à degrés divers des troubles moteurs et d’apprentissages permanents, et souvent des manifestations paroxystiques tels que crises d’épilepsie et/ ou accès de mouvements anormaux. Les patients voient souvent leurs symptômes s’aggraver sous l’effet du stress, de l’effort, du jeûne, et tentent de récupérer de leurs accès en ingérant rapidement du sucre. En instaurant des traitements apportant des alternatives énergétiques au glucose notamment des corps cétoniques, tel qu’un régime cétoène ou encore de la triheptanoïne, traitement étudié dans l’essai incluant ce jeune patient, on restaure une source énergétique cérébrale satisfaisante, avec une amélioration considérable de la santé chez la majorité des patients. Dans la mesure où la précocité du diagnostic, pour permettre au plus vite l’instauration d’une autre source énergétique que le glucose non utilisable par le cerveau, est le facteur pronostique clé dans cette pathologie, tout l’enjeu est de savoir penser à cette maladie et la rechercher à bon escient, ce qui n’est pas toujours aisé compte tenu de la grande variabilité des signes que peuvent présenter les patients. En outre, la lourdeur de la démarche diagnostique, qui repose sur la réalisation d’une ponction lombaire et des analyses génétiques, limite encore les possibilités d’accès au diagnostic. A l’heure actuelle, des centaines de patients de par le monde sont atteints de cette maladie et ne sont pas diagnostiqués.

Alors que chez notre jeune garçon, l’essai thérapeutique se déroulait parfaitement bien, l’analyse sanguine pratiquée en surveillance nous revint avec des anomalies dans l’aspect des globules rouges. Vigilantes du fait de l’introduction récente d’un nouveau traitement chez ce jeune patient, nous décidâmes, avec le Dr Fanny Mochel, médecin investigateur de l’essai au CHU Pitié Salpêtrière, de demander avis auprès d’un biologiste spécialisé en hématologie de l’enfant. Je fis transférer les prélèvements sanguins de l’enfant à l’intention du laboratoire d’hématologie du CHU Robert Debré, accompagné d’une demande d’avis par mail, espérant une réponse assez rapide, mais j’obtins bien mieux : le professeur Lydie Da Costa, chef de service du laboratoire d’hématologie, me convia dans son bureau pour échanger de vive voix sur la pathologie de l’enfant et sur l’aspect des lames. Je découvris un médecin d’une grande gentillesse et d’un enthousiasme contagieux, voulant tout savoir sur cette maladie génétique. Je me prêtais volontiers à ses nombreuses questions, étant moi-même passionnée par le sujet, et lui relatais ce que je savais de la maladie, un savoir cumulé au fil des rencontres si riches

avec les nombreux patients et leurs familles mobilisés en amont de la phase d'essai thérapeutique. Elle me montra, intriguée, l'aspect particulier des globules rouges, qui étaient déshydratés. Je compris que cela était lié à sa pathologie, du fait de l'expression de GLUT1 également à la surface des globules rouges, et songeais aux cas d'anémie rapportés dans cette maladie, mais Lydie Da Costa me rassura aussitôt sur le caractère bénin des anomalies constatées chez le petit garçon : chez lui cela n'entraînait pas de destruction de ses globules rouges. Elle ignorait tout du déficit en transporteur du GLUT1, mais dans sa connaissance étendue en biologie, elle connaissait la protéine GLUT1...et les équipes effectuant spécifiquement des recherches sur celle-ci. Nous poursuivîmes avec animation nos réflexions, enflammées par la réunion de nos connaissances nous conduisant au bord de la découverte, et elle se souvint alors de l'équipe clé dans le domaine : l'équipe de Metafora. Cette jeune société de biotechnologies venait en effet de lui présenter ses travaux sur la protéine GLUT1 : très intéressée par ce véritable marqueur biologique de l'appétit de nos cellules, Metafora venait de développer un ligand se liant spécifiquement à la surface des globules rouges sur la protéine GLUT1, dans l'idée novatrice de développer des tests de dépistage précoces de maladies inflammatoires ou encore cancéreuses, dont les cellules ont des besoins énergétiques décuplés. Lydie Da Costa bondit sur son téléphone, une heure après Vincent Petit, président de Metafora, se présentait dans le service et testait sa technologie sur les prélèvements de l'enfant. Quelques heures plus tard, le verdict tombait : deux fois moins d'expression de protéine GLUT1 qu'attendu normalement... Le diagnostic d'une maladie grave et traitable, nécessitant jusque-là des processus diagnostiques aussi lourds, coûteux et invasifs, que longues investigations génétiques et hospitalisations avec ponction lombaire, sur une simple prise de sang...Une quantification de la protéine GLUT1 à la surface des globules rouges, aussi simple qu'astucieuse, pour refléter le dysfonctionnement de la protéine au niveau cérébral, avec un résultat obtenu en une poignée d'heures !

La suite fut une formidable aventure, aussi dense que porteuse : affiner les connaissances sur les taux d'expression de GLUT1 en population générale, essayer de comprendre au plus fin l'interprétation des résultats du test chez les patients atteints par la maladie, en fonction des formes cliniques, des mutations, des éventuelles différences de fonctionnement de la protéine entre globules rouges et cerveau...Portée par l'énergie inspirante de Fanny Mochel, qui m'apporta toute sa confiance et son exceptionnelle expertise, et le soutien sans faille du Pr Odile Boespflug Tanguy, toutes deux percevant immédiatement l'enjeu d'une telle découverte en terme d'avancées scientifiques et de bénéfiques pour les patients, je m'engageais dans la piste ouverte par cette géniale découverte, en dépit des obstacles se dressant sur la route, et bien vite nous poursuivîmes tous ensemble nos avancées pour porter le projet au plus haut, marche après marche, nous réjouissant lorsque le test parvenait à détecter des formes non identifiées par la ponction lombaire et l'analyse génétique, testant le plus grand nombre de patients possible, depuis la France jusqu'en Chine, et colligeant les cas de faux négatifs pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la maladie...Nos premiers résultats sur cohorte rétrospective, très encourageants, furent publiés dans *Annals of Neurology* en 2017.

Par la suite, Metafora obtint grâce à un forfait innovation octroyé par l'HAS, la possibilité de conduire une étude nationale, ce fut une très belle opportunité d'élaborer le design d'une étude de grande ampleur, permettant d'évaluer la performance de notre test, baptisé METAgut1, comparée à la stratégie de référence dans le déficit en transporteur du GLUT1

incluant ponction lombaire et génétique, au sein d'une large cohorte prospective de plus de 400 patients dans plus de trente centres hospitaliers français.

Les résultats, en cours de publication, confèrent de remarquables spécificité et sensibilité à METAgglut1, avec une méthode beaucoup plus rapide, simple et non invasive que les stratégies diagnostiques recommandées jusqu'ici. Ceci ouvre des perspectives formidables, notamment un dépistage beaucoup plus précoce et large du déficit en transporteur du GLUT1, en proposant METAgglut1, test rapide et facile d'utilisation, chez tout enfant ou adulte présentant des symptômes évocateurs de cette maladie...Les enjeux sont considérables, pour réduire l'errance diagnostique et améliorer la trajectoire de vie de tous les patients identifiés. Par ailleurs les bénéfices en termes d'économie de santé sont évidents, si on songe aux coûts inhérents aux examens complexes et répétés, aux hospitalisations, errances diagnostiques et complications présentées par les patients non pris en charge.

Au-delà de cette pathologie, les avancées fondamentales offertes par METAgglut1 pour mieux comprendre le fonctionnement du transporteur du GLUT1, ses mécanismes d'inhibition ou de suractivation, offrent des pistes très prometteuses pour la recherche contre le cancer et les pathologie neuroinflammatoires telles que la maladie d'Alzheimer. L'aventure n'est pas finie....

En cette Journée Mondiale de la Santé, je suis heureuse de partager cette découverte scientifique, et je mesure ma chance d'avoir contribué à la mise au point d'un nouveau test diagnostique, en collaboration avec des consœurs et collègues talentueux et généreux, sans qui rien n'aurait été possible. Je fais le vœu que METAgglut1 et les recherches en découlant aboutissent à de grandes avancées dans des domaines de santé aussi majeurs et variés que les troubles neurodéveloppementaux, les cancers et les maladies inflammatoires.

METAgglut1 est le fruit de tout ce qui me paraît essentiel dans les préoccupations de tout acteur de santé pour une meilleure santé des enfants, femmes et hommes : générosité et curiosité intellectuelles, rigueur et honnêteté, partage des diversités de compétences dans l'enrichissement mutuel et le respect de chacun, confiance et solidarité, ténacité et courage. Des socles propices aux avancées scientifiques, centrées vers un objectif : celui d'offrir des prises en charge de qualité optimale et dynamisées par les innovations, allégeant le poids des dépenses de santé de façon réellement bénéfique pour tous, avant tout en améliorant le parcours des patients, tout en limitant activement le stress et la violence parsemant le chemin des patients et parfois celui des soignants dans un système de soins tanguant dans ses repères. Pour des soins bénéfiques, les moins invasifs possibles et préservant de l'humanité, octroyés par des soignants plaçant l'empathie au cœur de leur pratique."

Domitille Gras, Neuropédiatre
domitille.gras@institute-icm.org