

# ELA

# infos

106

supplément

Juin 2019 • 4€ • Revue trimestrielle de l'Association Européenne contre les Leucodystrophies

the DNA level



Loss of  
Oligodendrocytes



Colloque ELA  
familles/chercheurs  
2019

# Colloque ELA : Familles / Chercheurs

## 30 & 31 mars 2019- Paris

Comme chaque année, les familles ont participé aux ateliers scientifiques organisés lors du colloque Familles/Chercheurs. Elles ont pu rencontrer les experts et échanger avec eux sur les dernières avancées de la recherche sur les leucodystrophies. Vous pourrez retrouver les comptes rendus des sept ateliers dans ce supplément spécial colloque.



### Sommaire

Supplément numéro 106 • juin 2019

- 3 • Atelier ALD, AMN
- 3 • Florian Eichler (États-Unis) Modérateur: Le monde en mutation de L'adrénoleucodystrophie liée à l'X
- 6 • Wolfgang Koelher (Allemagne): Transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte atteint d'adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X
- 4 • Stephan Kemp (Pays-Bas): Étude SCAN: Dépistage de l'adrénoleucodystrophie chez le nouveau-né aux Pays-Bas
- 4 • Uwe Meya - Minorix (Espagne): MIN-102, une nouvelle molécule pour le traitement de X-ALD
- 5 • Ben Lenail (États-Unis): Essai clinique MIN-102: la perspective du patient
- 6 • Atelier Refsum Adulte - Refsum infantile - Zellweger- ALD
- 6 • Bwee Tien Poll-The (Pays-Bas): Troubles du spectre de Zellweger
- 6 • Tanguy Demaret (Belgique): Transplantation hépatique par donneur vivant dans les troubles modérés du spectre de Zellweger: jusqu'à 18 ans de suivi
- 7 • Atelier MLD - KRABBE
- 7 • Caroline Sevin (France) Modératrice: Leucodystrophie métachromatique et maladie de Krabbe
- 7 • David Wenger (États-Unis): Conditions pour un traitement du modèle murin de la maladie de Krabbe combinant une greffe de moelle osseuse et une thérapie génique: trop peu, trop tard ou juste bien ?
- 8 • Francesca Fumagalli (Italie): La thérapie génique par cellules souches hématopoïétiques avec un vecteur lentiviral pour la leucodystrophie métachromatique fournit un bénéfice clinique durable
- 9 • Nicole Wolf (Pays-Bas): Traitement de la spasticité dans la leucodystrophie métachromatique
- 9 • Shanice Beerepoot (Pays-Bas): Neuropathie périphérique dans la leucodystrophie métachromatique (MLD)
- 10 • Atelier MLC - CACH Syndrome - maladie d'Alexander - Canavan et autres leucodystrophies cavitaires
- 10 • Elena Ambrosini (Italie) Co-modératrice: Mise à jour de la recherche sur MLC: les avantages d'un réseau de patients, cliniciens et chercheurs
- 11 • Enrico Bertini (Italie) Co-modérateur: Leucodystrophies mitochondriales: une liste croissante de maladies
- 11 • Jacqueline Trotter (Allemagne): Comprendre la pathologie de la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche
- 12 • Marjo van der Knaap (Pays-Bas): Leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (syndrome CACH): essai thérapeutique avec le guanabenz
- 12 • Albee Messing (États-Unis): Un nouveau modèle de la maladie d'Alexander chez le rat
- 12 • Mathias Klugmann (Allemagne-Australie): Thérapie génique 2.0 de la maladie de Canavan
- 13 • Renate J. Verbeek (Pays-Bas): Leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche - Registre
- 13 • Atelier PMD - PMD-like (MCT8) Paraplégies spastiques de type 2 - Pol R III Autres leucodystrophies hypomyélinisantes
- 13 • Geneviève Bernard (Canada) Modératrice: Leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III (4H): le point sur la recherche
- 14 • Nicole Wolf (Pays-Bas): Femmes porteuses de mutations de PLP1
- 14 • Paul Tesar (États-Unis): Recherche thérapeutique émergente pour la PMD
- 15 • Atelier AGS
- 15 • Yanick Crow (Royaume-Uni) Modérateur: Traitements du syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS)
- 15 • Adeline Vanderver (États-Unis): Mise à jour sur l'histoire naturelle et les inhibiteurs de Janus Kinase dans le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS)
- Atelier Génétique et leucodystrophies indéterminées (LDI)
- 16 • Françoise Piguet (France): Les maladies génétiques - atelier Leucodystrophies indéterminées
- 17 • Lexique

# Atelier ALD, AMN

## Le monde en mutation de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X

**Florian Eichler - Massachusetts General Hospital Boston, USA**



Ces dernières années, les progrès ont été croissants dans le domaine de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X (ALD). La détection précoce des patients est facilitée par le dépistage néonatal aux États-Unis et aux Pays-Bas, tandis que le dépistage familial se poursuit dans de nombreux autres pays.

Cette détection précoce conduit à de meilleurs résultats chez les garçons atteints qui sont traités par greffe de moelle osseuse ou, plus

récemment, par thérapie génique. Mais cela a également engendré de nouveaux défis. La lésion précoce qui est repérée après un dépistage néonatal est différente de la description historique de la progression de l'ALD cérébrale. Les lésions précoces décelées après un dépistage néonatal sont plus petites que celles détectées précédemment, se développent plus lentement, montrent un signal en imagerie de contraste plus tardif, et précèdent souvent les symptômes neurologiques de plus d'un an. Il est important de savoir que l'évolution de cette lésion précoce est différente, tant pour les médecins que pour les familles touchées par l'adréno-leucodystrophie, car il est nécessaire de temporiser les envies d'un traitement rapide dès la première lésion.

L'émergence d'un essai international multicentrique sur l'adréno-myélonéuropathie (AMN) constitue un autre changement dans le domaine de l'adréno-leucodystrophie. Le médicament à l'étude est le MIN-102, qui possède des propriétés antioxydantes et qui a démontré son potentiel à soulager l'AMN dans des modèles animaux de la maladie. Ni les patients ni les investigateurs ne savent qui prend le médicament ou le placebo, mais on espère que cela aboutira à une information plus fiable à la fin des deux années de l'essai. Le recrutement rapide qui a eu lieu pour cet essai est un bon signal pour les essais futurs, car les entreprises ont pris conscience de la motivation de la communauté et des nombreux besoins non satisfaits.

La prise en considération de la maladie chez les femmes avec une adréno-leucodystrophie a également progressé. De plus en plus d'études mettent en évidence les symptômes chez les femmes et nous évitons maintenant de les qualifier de « porteuses » de la maladie. Bien que les symptômes des femmes apparaissent plus tard que chez hommes, leur maladie est également différente. La progression est plus lente et la nature de leurs symptômes est différente, par exemple, les femmes ressentent plus de douleur que les hommes. Il semble maintenant clair que, si les essais cliniques menés chez des hommes peuvent être bénéfiques pour les femmes, elles devront également bénéficier de traitements distincts, adaptés à leurs symptômes.

Dans l'ensemble, le domaine de l'adréno-leucodystrophie est en plein essor, avec plus de traitements à l'horizon qu'il n'y en a jamais eu.

## Transplantation de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte atteint d'adréno-leucodystrophie cérébrale liée à l'X

**Wolfgang Koelher - Hôpital Universitaire Leipzig, Allemagne**



La forme cérébrale adulte de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X (ACALD), une maladie inflammatoire démyélinisante aiguë, entraîne une neurodégénérescence rapidement progressive, conduisant généralement à une invalidité grave ou à la mort après quelques années. Nous avons traité 15 hommes ayant développé une forme cérébrale adulte de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X, par une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) allogénique provenant de donneurs compatibles, après un conditionnement myéloablatif au busulfan et au cyclophosphamide.

La greffe a pris chez tous les patients et 11 patients ont survécu (survie estimée à 73 % ± 11 %), huit avec une cognition stable et sept d'entre eux avec une fonction motrice stable (survie estimée sans événement: 36 % ± 17 %). La mort consécutive à la transplantation, est survenue au cours de la première année après la greffe, et a été causée principalement par une infection (n = 3) ou par la progression de la maladie déclenchée par une infection (n = 1). Les patients présentant des symptômes mineurs de myélopathie (n = 4) ou ne présentant aucun ou peu de symptômes cérébraux avant la transplantation (n = 7) ont eu d'excellents résultats. En revanche, aucun patient présentant des symptômes neurologiques majeurs avant la greffe (n = 5) n'a survécu sans détérioration cognitive. Les dix survivants testés ont tous présenté une réduction de l'acide hexacosanoïque plasmatique (C26: 0) en l'absence d'huile de Lorenzo.

En résumé, la sélection rigoureuse des patients semble revêtir une importance majeure, et semble être étroitement liée à un résultat bénéfique à long terme après la greffe. La détection précoce de la démyélinisation inflammatoire par IRM est une condition préalable. Les patients ne présentant que des déficits neurologiques mineurs ou des dysfonctionnements cognitifs avant la greffe, ainsi que les patients avec un donneur compatible complet disponible, montrent une amélioration significative après la greffe.

Par conséquent, la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique semble être une option de traitement appropriée pour les patients adultes atteints de la forme cérébrale de l'adréno-leucodystrophie liée à l'X soigneusement sélectionnés, lorsque la greffe est faite à partir d'un donneur apparié, après un conditionnement myéloablatif.

SUPPLÉMENT ELA infos n° 106 :

2 rue Mi-les-Vignes • CS 61024 • 54521 LAXOU CEDEX • Tél. 03 83 30 93 34 • Fax 03 83 30 00 68

• Courrier électronique : [ela@ela-asso.com](mailto:ela@ela-asso.com) • Directeur de la publication : Pascal Prin

• Conception et réalisation : Phonem Création Design Communication

• Impression : La Nancéienne d'Impression

• Crédit photos : André D., INSERM, Nathalie Savale

• Abonnement annuel : 16 €

• Numéro : 4 €

Commission paritaire : n° 0121 H 84204 • Reproduction d'articles ou d'extraits d'articles autorisée après accord donné par la rédaction de la revue. Mention obligatoire : "Extrait du bulletin d'information d'ELA, Association Européenne contre les Leucodystrophies".



### Étude SCAN: Dépistage de l'adrénoleucodystrophie chez le nouveau-né aux Pays-Bas

Stephan Kemp - Amsterdam UMC, Pays-Bas



L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une erreur innée du métabolisme qui affecte un nouveau-né sur 15000. La maladie est causée par une mutation du gène ABCD1. Il en résulte un défaut de dégradation des acides gras à très longue chaîne et une accumulation toxique de ces acides gras à très longue chaîne dans le plasma et les tissus. Les organes qui sont affectés dans l'adrénoleucodystrophie sont le cerveau, la moelle épinière et les glandes surrénales.

Les symptômes cliniques sont variés, imprévisibles et différents entre les hommes et les femmes. À l'âge adulte, les hommes et les femmes développent une maladie de la moelle épinière. Mais dans l'enfance, seuls les garçons sont touchés. Avant l'âge de 10 ans, 50 % des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie développeront une maladie surrénalienne et 35 % des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie développeront une maladie cérébrale grave (également appelée ALD cérébrale).

La maladie surrénale peut être traitée avec un traitement hormonal substitutif. Une maladie surrénalienne non diagnostiquée peut entraîner une maladie grave et même être fatale. Sans traitement, l'ALD cérébrale est fatale. Cependant, lorsqu'un diagnostic d'ALD cérébrale est réalisé à temps, au début de la maladie, une greffe de moelle osseuse peut arrêter ou même inverser la progression de la maladie cérébrale. Malheureusement, l'ALD cérébrale est souvent diagnostiquée trop tard. Dans ce cas, une greffe de moelle osseuse n'est plus possible. Le dépistage néonatal permet le suivi des garçons et l'initiation du traitement en temps voulu.

En 2014, les Dr Marc Engelen et Stephan Kemp ont proposé la candidature de l'adrénoleucodystrophie au dépistage néonatal aux Pays-Bas. Ils ont présenté leur cas et les raisons pour lesquelles l'adrénoleucodystrophie devrait être inclus dans le dépistage néonatal au Conseil Néerlandais de la Santé. En 2015, le Ministère Néerlandais de la Santé a adopté l'avis du Conseil Néerlandais de la Santé (« Dépistage néonatal: nouvelles recommandations ») d'ajouter 14 nouvelles maladies au panel néerlandais de dépistage néonatal. L'une d'entre elles était l'adrénoleucodystrophie.

Le Conseil Néerlandais de la Santé a indiqué que le dépistage de l'adrénoleucodystrophie aux Pays-Bas devrait être organisé de manière à ce que seuls les garçons aient un dépistage de l'adrénoleucodystrophie. Cette décision reposait sur le fait que, selon les directives internationales sur le dépistage néonatal, « un diagnostic précoce devrait être bénéfique pour le nouveau-né ». Pour les filles, le diagnostic à la naissance ne présente aucun avantage. Cette décision est unique au monde. Il n'y a pas de dépistage néonatal pour une maladie spécifique au sexe.

Le dépistage de l'adrénoleucodystrophie chez les garçons seulement nécessite l'ajout au processus de dépistage, d'une étape de détermination du sexe. Le Dr Kemp a présenté l'avancement de l'étude SCAN: Dépistage de l'adrénoleucodystrophie aux Pays-Bas. L'étude et les préparatifs du dépistage ont commencé en décembre 2018. Le dépistage proprement dit débutera le 1<sup>er</sup> octobre 2019. L'algorithme unique mis au point aux

Pays-Bas pour ne sélectionner que les garçons atteints d'adrénoleucodystrophie a été présenté. Mais aussi, les considérations éthiques liées au choix de ne tester que les garçons. Le dépistage néerlandais de l'adrénoleucodystrophie est différent de celui des États-Unis, où garçons et filles sont testés. Aux Pays-Bas, une décision éthique différente a été prise.



Cette sélection pilote sera réalisée dans l'infrastructure du programme de sélection actuel. L'étude SCAN sera réalisée dans les quatre provinces: Noord-Holland, Utrecht, Flevoland et Gelderland. En un an, 70000 nouveau-nés seront testés. Le suivi des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie sera effectué par le Centre Experts pour l'adrénoleucodystrophie de l'UMC d'Amsterdam.

L'étude SCAN a pour objectif de permettre une mise en œuvre optimale du dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie en examinant les caractéristiques du test et les implications pratiques de l'analyse C26: 0-lysoPC, de la détermination du sexe et du diagnostic final de l'adrénoleucodystrophie. Ceci implique les aspects logistiques (à la fois informatiques et analytiques), la dissémination de l'information (les parents peuvent choisir de ne pas participer, de recevoir des brochures d'information, il y a un site Web [www.scanstudie.nl](http://www.scanstudie.nl)), la filière des soins cliniques du nouveau-né atteint de l'adrénoleucodystrophie, les aspects psychosociaux liés au choix d'un test réservé aux « garçons » et une analyse concise des coûts de soins de santé.

### MIN-102, une nouvelle molécule pour le traitement de X-ALD

Uwe Meya - Médecin en chef, Minoryx Therapeutics, Barcelone, Espagne



Minoryx Therapeutics S.L. est une société fondée en 2011 près de Barcelone et sa filiale est située à Gosselies, en Belgique. Sa molécule principale, le MIN-102, fait actuellement l'objet d'une étude clinique de phase 2/3 chez des patients adultes de sexe masculin atteints d'adrénomyélonéuropathie (AMN).

MIN-102 est un métabolite d'un médicament approuvé pour traiter le diabète de type 2, nommé Actos® (ou pioglitazone sous son nom générique). C'est un agoniste sélectif du récepteur « PPAR gamma ». L'activation de ce récepteur, qui est localisé dans les cellules, conduit à divers processus qui protègent les cellules contre les agressions, les aident à se régénérer et à combattre l'inflammation. MIN-102 présente plusieurs avantages par rapport à la pioglitazone: il franchit la barrière hémato-encéphalique dans une plus grande mesure que la pioglitazone et il peut entraîner un degré d'activation du récepteur PPARg plus élevé que celui obtenu avec la plus forte dose approuvée de pioglitazone. Selon les données de Minoryx, la pioglitazone ne permet pas d'atteindre le degré d'activation des récepteurs PPARg qui pourrait être nécessaire pour traiter l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD), sans risquer des effets secondaires significatifs.

Plusieurs expériences menées par Minoryx sur des cultures cellulaires et des animaux confirment que MIN-102 protège les cellules contre les effets délétères des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) qui s'accumulent dans le cas d'une adrénoleucodystrophie liée à l'X. MIN-102 aide à restaurer les déficiences motrices et protège contre l'inflammation cérébrale.

Cela signifie que MIN-102 pourrait être capable de traiter les deux formes de X-ALD, la forme dégénérative et la forme inflammatoire. L'étude de phase 1 chez des volontaires sains, qui utilisait des doses supérieures à celles prévues dans l'étude AMN pour démontrer une marge de sécurité, a montré que le traitement est généralement sûr et bien toléré. Il peut être administré facilement une fois par jour, par exemple après le petit-déjeuner. Plusieurs données recueillies dans cette étude confirment les résultats des expériences sur les animaux et le niveau élevé d'activation du récepteur PPAR $\gamma$  qui est probablement nécessaire pour produire un effet.

Minoryx a discuté avec les autorités de santé qui ont approuvé le modèle de cette étude clinique dans l'adrénomyélongueuropathie. Le traitement a également reçu une « désignation orpheline », ce qui signifie qu'il est destiné à traiter une maladie rare, comme l'adréno-leucodystrophie liée à l'X, et offre à Minoryx un accès plus facile aux conseils et aux révisions des autorités de santé, par rapport aux médicaments conventionnels.

L'étude en cours dans l'adrénomyélongueuropathie examine les effets du traitement sur une période de 2 ans chez des patients. Les patients sont affectés de façon aléatoire (randomisée) à MIN-102 ou à un placebo dans un rapport de 2 : 1. Tous les patients qui auront terminé la période de traitement de 2 ans, et répondront toujours aux critères d'éligibilité, se verront proposer de participer à une étude d'extension dans laquelle tout le monde recevra MIN-102.

Cette étude a été fermée au recrutement. 116 patients masculins ont finalement été inclus dans 8 hôpitaux en Europe et 3 aux États-Unis. Le site en France est dirigé par le Dr Fanny Mochel, à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière.

Minoryx devrait présenter les résultats de cette étude d'ici la fin de l'année 2020. L'entreprise a indiqué qu'en avril 2019, elle avait initié une deuxième étude clinique sur l'ataxie de Friedreich, avec la participation d'hôpitaux en France, en Belgique, en Allemagne et en Espagne. La chercheuse en France est le professeur Alexandra Durr du même institut que le Dr Mochel.



## Essai clinique MIN-102 : la perspective du patient

Ben Lenail - co-fondateur, ALD Connect



Ben est un Français de 53 ans qui vit en Californie. Ses premiers symptômes se sont manifestés vers l'âge de 40 ans. Il a été diagnostiqué en 2011. Il est dans la phase intermédiaire de la maladie et souffre d'insuffisance surrénale depuis 2017. Comme membre fondateur d'ALD Connect, il s'est mis en recherche de thérapies prometteuses pour la maladie.

Il a rencontré la société pharmaceutique

Minoryx de Barcelone pour la première fois en 2016, qui a confirmé son intérêt pour un traitement expérimental pour l'adrénomyélongueuropathie (AMN). Il a conseillé Minoryx sur leur protocole, leur choix de sites cliniques, et les messages à communiquer aux patients pendant la phase de recrutement. Il s'est présenté comme témoin, devant l'agence gouvernementale de la santé Américaine (FDA), pour donner le feu vert au démarrage de l'essai clinique. Il a été le premier patient sur le site de Stanford, en Californie.

La molécule MIN-102 est un médicament développé pour modifier les symptômes de la maladie, ralentir leur progression, mais qui n'est pas curatif - au contraire de la thérapie génique pour les garçons. C'est un métabolite de la pioglitazone qui est indiqué pour le traitement du diabète, et qui occasionne des changements métaboliques conséquents après 4 à 6 mois de traitement.

Ben considère cette molécule comme étant la plus prometteuse pour les patients AMN dans les 4 ou 5 prochaines années, du fait de son profil, son mécanisme d'action, le financement et l'organisation de l'étude.

Cependant, il s'agit d'une étude longue avec un protocole assez lourd et prenant, d'où le risque de fatigue et de désengagement des patients. Mais les patients doivent rester dans l'étude jusqu'au bout pour que les résultats puissent être analysés et présentés.

La phase des six mois est particulièrement sensible, avec un risque d'usure si les patients ne voient pas d'amélioration ET ont des effets averses. Mais les patients sont rassurés par le suivi d'une équipe hyperspécialisée, de voir leurs résultats en temps réel, et de pouvoir tracer leur évolution au cours du temps. Il est aussi profondément satisfaisant de faire une contribution personnelle à la recherche, et d'aider notre communauté de ce fait.

En règle générale, l'univers des essais cliniques a été profondément transformé par l'activisme des patients et les réseaux sociaux. Les participants créent leur propre flot d'informations. Les études sont publicisées sur Facebook et autres réseaux sociaux pour attirer plus de participants. L'accent sur les maladies rares et la médecine de précision posent un défi pour le recrutement et la rétention de petits groupes de patients hyperciblés. Les groupes de patients réclament des études plus confortables et faciles, avec moins de procédures. Et les réseaux sociaux aident les patients à lever l'aveugle sur les études, c'est-à-dire à identifier qui reçoit le traitement actif et qui reçoit le placebo. Les patients parlent de sortir de l'étude s'ils ne voient pas d'amélioration, et échangent des détails sur les critères et les effets secondaires. Mais une interdiction des réseaux sociaux n'est pas pratique et peut même causer une certaine anxiété parmi les patients.

# Atelier Refsum Adulte/infantile - Zellweger - NALD

## Troubles du spectre de Zellweger

Bwee Tien Poll-The, VU University Medical Center Amsterdam, Pays-Bas



Les troubles du spectre de Zellweger (ZSD) résultent de défauts fonctionnels de structures cellulaires appelées peroxysomes, et sont également appelés troubles de la biogenèse des peroxysomes ou troubles généralisés du peroxysome. Le peroxysome remplit un certain nombre de fonctions importantes au sein de la cellule, nécessaires au bon fonctionnement de divers organes, notamment le système nerveux, le foie, les reins et les glandes surrénales. Les personnes atteintes de troubles du spectre de Zellweger peuvent présenter des signes cliniques de « relativement légers » à « graves ».

Le diagnostic des troubles du spectre de Zellweger peut être définitivement établi par des analyses biochimiques du sang et / ou des urines suivies d'une confirmation dans des fibroblastes de peau en culture. Les tests biochimiques spécialisés utilisés sont les suivants: dans le plasma, les acides gras à très longue chaîne, l'acide phytanique et l'acide pristanique, les acides biliaires, l'acide pipécolique, et les plasmalogènes membranaires érythrocytaires; dans les urines, l'acide pipécolique, les acides biliaires, l'oxalate. Il est important que ces tests représentent différentes voies peroxysomales, car le diagnostic peut être manqué si une seule voie est étudiée.

L'évolution clinique des troubles du spectre de Zellweger est variable et peut inclure des retards de développement intellectuel et moteur, une perte d'audition, une déficience visuelle, un dysfonctionnement du foie et des anomalies craniofaciales (bénignes). Les enfants peuvent d'abord attirer l'attention en raison d'un échec au test d'audition et / ou de problèmes de vision. Un dysfonctionnement hépatique peut être observé pour la première fois chez les enfants présentant des épisodes de saignement causés par un défaut de la coagulation sensible à la vitamine K. Les enfants peuvent également souffrir d'insuffisance surrénale. L'évolution clinique globale peut être stable, mais la maladie évolue souvent lentement et les capacités d'audition, de vision et de marche se détériorent avec le temps. Certaines personnes peuvent développer une leucodystrophie, ce qui peut entraîner une perte des compétences acquises. D'autres peuvent se présenter à l'âge adulte avec des déficits essentiellement sensoriels ou seulement avec une ataxie (anomalie de mouvement). Étant donné que les personnes atteintes des troubles du spectre de Zellweger peuvent très bien atteindre l'âge adulte, les manifestations cliniques doivent être suivies et traitées, comme: 1. l'alimentation et la nutrition; 2. l'utilisation d'appareils auditifs; 3. la correction de la vision; 4. pour le foie, une supplémentation en vitamines liposolubles, y compris de la vitamine K; un examen régulier visant à détecter une fibrose ou une cirrhose devrait être inclus dans les soins standard apportés aux patients atteints des troubles du spectre de Zellweger; 5. contre l'insuffisance surrénale, une supplémentation en cortisol; 6. contre les calculs rénaux d'oxalate de calcium, un traitement

au citrate par voie orale pour prévenir leur formation.

Des thérapies expérimentales sont à l'étude, telles que l'administration d'acides biliaires (acide cholique), d'acide docosa-hexaénoïque et d'un régime alimentaire pauvre en acide phytanique. Les preuves actuelles sont insuffisantes pour conclure que le traitement à l'acide cholique est bénéfique pour les patients atteints des troubles du spectre de Zellweger.

## Transplantation hépatique par donneur vivant dans les troubles modérés du spectre de Zellweger: jusqu'à 18 ans de suivi

Tanguy Demaret - Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles - Belgique



Les troubles modérés du spectre de Zellweger (ZSD), également appelé maladie de Refsum infantile, est attribuable à des mutations dans les gènes PEX. Son évolution clinique est caractérisée par une maladie hépatique chronique, une perte progressive de l'ouïe et de la vision et une régression neuro-développementale. La prise en charge par des soins de support est actuellement considérée comme la norme de soins, car aucun traitement

n'a démontré de bénéfice clinique (par exemple, une amélioration de l'histoire naturelle de la maladie).

Nous avons émis l'hypothèse que la transplantation hépatique pourrait apporter une grande quantité de peroxysomes fonctionnels et qu'elle pourrait éliminer les métabolites toxiques en circulation, au moins en partie responsables du phénotype.

Parmi les trois patients atteints de troubles modérés du spectre de Zellweger ayant reçu une transplantation hépatique, l'un est décédé 18 jours après la transplantation, les deux autres ont présenté une amélioration neuro-développementale significative à la fois à long terme (18 ans après la transplantation) et à court terme (9 mois après la transplantation). Nous avons documenté une amélioration persistante des fonctions biochimiques, avec une normalisation complète des taux plasmatiques d'acide phytanique, pristanique et pipécolique. Après la transplantation hépatique, les intermédiaires des acides biliaires anormaux (acide dihydroxycholestanoïque et acide trihydroxycholestanoïque) étaient indétectables et les taux de C26 diminués chez les deux patients. Ceci a été associé à la stabilisation des fonctions auditives et visuelles et à l'amélioration du statut neuro-développemental, ce qui a permis au patient âgé de mener un mode de vie relativement autonome à long terme. Les acquisitions psychomotrices ont été nettement améliorées par rapport à leurs frères et sœurs affectés, qui ne subissaient pas de transplantation et présentaient un résultat neurologique médiocre avec des incapacités sévères.

Nous supposons que la transplantation hépatique effectuée avant l'apparition de défauts neurosensoriels graves chez les personnes atteintes de troubles modérés du spectre de Zellweger permet une rémission métabolique partielle et améliore les résultats cliniques à long terme.

**Texte intégral:** Demaret, T., S. Varma, X. Stephenne, F. Smets, I. Scheers, R. Wanders, L. Van Maldergem, R. Reding et E. Sokal (2018). "Living-donor liver transplantation for mild Zellweger spectrum disorder: Up to 17 years follow-up." *Pediatr. Transplant.* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/petr.13112>

# MLD - Krabbe

## Leucodystrophie métachromatique et maladie de Krabbe

Caroline Sevin - CRMR leucodystrophies du Kremlin-Bicêtre, France



Dans la leucodystrophie métachromatique et la maladie de Krabbe, les options thérapeutiques permettant d'arrêter ou de stabiliser la maladie restent limitées une fois que les symptômes sont présents. Cependant, l'absence de traitement curatif ne signifie pas l'absence de soins. Il est essentiel de lutter contre les différents symptômes (douleur, spasticité, encombrement, problèmes alimentaires, complications respiratoires et orthopédiques). Les traitements doivent

être débutés dès les premiers symptômes et être adaptés le plus rapidement possible à l'évolutivité de la maladie. L'optimisation de la qualité de vie passe également par une stimulation de l'enfant (motricité, cognition, audition, communication verbale et non verbale, vision, etc.) et une prise en charge psychosociale des familles. Une consultation multidisciplinaire des leucodystrophies a été mise en place au sein du CRMR leucodystrophies du Kremlin-Bicêtre, autour de l'équipe paramédicale, avec pour objectif principal de répondre aux préoccupations quotidiennes des familles: installations, temps du repas, accompagnement social et psychologique, lien avec les intervenants extérieurs (paramédicaux, école, prestataires à domicile, instances administratives, équipe de soins palliatifs). L'amélioration de la longévité et de la qualité de vie des patients atteints de leucodystrophies (enfant comme adultes) bénéficie de l'amélioration progressive de ces « soins de routine et préventifs ».

## Conditions pour un traitement du modèle murin de la maladie de Krabbe combinant une greffe de moelle osseuse et une thérapie génique: trop peu, trop tard ou juste bien ?

David A Wenger - Collège de médecine Sidney Kimmel de l'Université Thomas Jefferson, Philadelphia, États-Unis



La maladie de Krabbe est une maladie génétique grave causée par des mutations du gène codant pour la galactocérébrosidase (GALC). La GALC est nécessaire pour la dégradation de certains lipides contenant du galactose, qui sont importants pour une myéline saine et stable dans les systèmes nerveux central et périphérique. Depuis près de 48 ans que mon laboratoire travaille sur la maladie de Krabbe, nous avons progressé de manière constante

dans l'amélioration de la compréhension de la pathologie de cette maladie, de l'amélioration des tests de diagnostic et de la mise au point de meilleurs traitements. Après avoir cloné le gène GALC en 1993, nous avons pu étudier des méthodologies d'administration de GALC, initialement sur des cellules en culture, puis sur des modèles animaux de la maladie de Krabbe, et finalement chez des patients.

Le seul traitement disponible, pour certains patients qui ne sont pas trop affectés, est la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien que cela prolonge la vie des patients traités, ce n'est pas un traitement curatif. Pratiquement tous les patients ne peuvent plus marcher seuls à leur dixième anniversaire, et la plupart ont des problèmes de langage expressif. En utilisant un vecteur viral sûr, pour transmettre le gène GALC aux patients, avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques, nous pensons pouvoir améliorer considérablement leur qualité de vie.

Des études effectuées sur le modèle de souris appelé twitcher (twi), utilisant un vecteur viral nommé AAVrh10 contenant le gène GALC de souris seul, associé à une greffe de moelle osseuse, constituent la base des études précliniques en cours. À ce jour, nos études montrent que la combinaison de la greffe avec la thérapie génique utilisant AAVrh10-GALC, est bien meilleure que l'un ou l'autre traitement seul. En utilisant les conditions de dose et de temps décrites dans notre article publié en 2015, nous avons prolongé la durée de vie moyenne de 40 jours des souris non traitées atteintes, à près de 400 jours chez les souris traitées, certaines souris traitées ayant une durée de vie complète d'environ 2 ans. Les souris traitées présentent une myélinisation normale du cerveau et des nerfs périphériques.

Les conditions de traitement peuvent-elles être encore améliorées ?

La diminution de la dose de vecteur viral entraîne une amélioration de la durée de vie plus courte que celle que nous avons publiée. L'augmentation de 4 fois la dose de vecteur viral augmente la durée de vie moyenne des souris traitées à près de 550 jours. Lorsque l'administration du vecteur viral est retardée de 5 ou 10 jours après la greffe, au lieu du jour suivant la greffe, les résultats sont comparables. Chaque souris traitée est suivie par la mesure de son poids et en regardant sa durée de vie. Quand les animaux meurent, nous examinons leur système nerveux central et périphérique pour évaluer la qualité de la myéline. Chez toutes les souris, la myéline semble normale quand elles meurent. Les autres organes sont aussi examinés pour détecter les signes de pathologies. Certains échantillons de foie ont présenté des modifications mineures, mais aucune ne semblait cancéreuse.

Chez certaines souris, le traitement a été retardé de près de 30 jours, lorsque la myéline semble déjà atteinte. Les premiers résultats montrent qu'il est peut-être trop tard pour inverser le cours de la maladie. Si le fait de fournir une thérapie génique beaucoup plus tardive peut corriger, et pas seulement empêcher, la démyélinisation du système nerveux périphérique, cela aura des conséquences déterminantes pour le traitement par thérapie génique des patients ayant déjà subi une greffe et montrant des signes de lésions nerveuses périphériques. En plus des études sur les souris twitcher, nous avons également effectué un nombre limité d'études sur le modèle chien de la maladie de Krabbe. En utilisant une posologie de vecteur viral similaire à celle utilisée chez les souris twi plus une greffe, nous avons également observé une prolongation de la durée de vie de 17 semaines environ à plus d'un an. Il y avait une bonne activité GALC dans le cerveau et les systèmes nerveux périphériques, et une nette amélioration de la myélinisation. Des études doivent être effectuées sur un nombre plus important de chiens.

À la demande de l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), nous menons actuellement des études similaires sur de nombreux rats pour nous assurer que le vecteur viral n'a pas d'effet toxique, que ce soit seul ou en association avec la greffe. Bien que les rats ne soient pas un modèle de la maladie de Krabbe, tous les organes seront examinés pour rechercher des modifications pathologiques. C'est une étude de

sécurité requise. Lorsque cela sera terminé, nous espérons passer à un essai humain dans un proche avenir. Nous voulons nous assurer que le traitement est à la fois sûr et efficace. Bien que certains nourrissons puissent être trop affectés au moment du diagnostic pour recevoir ce traitement, d'autres enfants, diagnostiqués lors d'un dépistage néonatal ou du fait qu'un de leurs frères et sœurs a déjà été touché, pourraient être candidats à un tel traitement.

### La thérapie génique par cellules souches hématopoïétiques avec un vecteur lentiviral pour la leucodystrophie métachromatique fournit un bénéfice clinique durable

**Dr Francesca Fumagalli - Institut de thérapie génique San Raffaele - Telethon (SR-TIGET), Institut Scientifique San Raffaele; Milan, Italie.**



La leucodystrophie métachromatique (MLD) est une maladie métabolique héréditaire rare, mettant la vie en danger, qui survient chez environ une naissance sur 100 000. La leucodystrophie métachromatique est causée par une mutation du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) qui entraîne l'accumulation de sulfatides dans le système nerveux central et périphérique et dans d'autres parties du corps, notamment le foie, la vésicule biliaire, les reins et / ou la rate. Au fil du temps, le système nerveux est endommagé et les patients atteints de leucodystrophie métachromatique connaîtront des problèmes neurologiques tels qu'une régression motrice, comportementale et cognitive, une spasticité sévère et des convulsions, rendant de plus en plus difficile les actions de bouger, de parler, d'avalier, de manger et de voir. Actuellement, il n'y a pas de traitement efficace pour la leucodystrophie métachromatique. Dans sa forme infantile tardive, la mortalité 5 ans après l'apparition des symptômes est estimée à 50 % et chez les patients ayant une forme juvénile, la mortalité à 10 ans est de 44 %. OTL-200 est une thérapie génique ex vivo autologue, à base de cellules souches hématopoïétiques, développée pour le traitement de la leucodystrophie métachromatique, reprise par Orchard de GSK en avril 2018. OTL-200 est le fruit d'une collaboration pionnière entre GSK et l'hôpital San Raffaele et la Fondation téléthon italienne, via l'institut de thérapie génique San Raffaele Telethon à Milan, créé en 2010. En mars 2018, 20 patients atteints de formes précoces de leucodystrophie métachromatique (9 ayant une forme infantile tardive et 11 ayant une forme juvénile précoce), et faisant partie de l'étude d'enregistrement, avaient terminé au moins trois ans de suivi (allant de 3,0 à 7,5 ans chez 18 des patients) nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'OTL-200 suite à la thérapie génique.

Le traitement par OTL-200 a été bien toléré et présentait un profil bénéfique / risque positif, l'étude n'ayant montré aucun événement indésirable ni décès lié au traitement, ni aucun signe de génotoxicité.

À ce jour, aucun cas de cancer ou d'effet indésirable révélateur d'une transformation oncogénique n'a été rapporté. Il n'y a eu aucun signe de prolifération clonale anormale évalué par examen clinique et en laboratoire.

Comme cela a déjà été dit, deux patients symptomatiques au moment du traitement sont décédés des suites d'une progression rapide de la maladie, sans rapport avec le traitement par thérapie génique.

Une phase de suivi à long terme est en cours jusqu'à ce que tous les patients aient complété au moins 8 ans après traitement. Les résultats des patients traités par OTL-200 ont été comparés à ceux d'une cohorte de 31 patients d'âges comparables atteints de formes précoces de leucodystrophie métachromatique.

Une prise de greffe durable et stable des cellules corrigées génétiquement a été observée dès le premier mois suivant le traitement, avec un nombre persistant de copies de vecteurs dans les cellules de la moelle osseuse CD34+ et les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) tout au long du suivi pour les 18 sujets. La reconstitution de l'activité ARSA dans le système hématopoïétique a été observée dans les deux populations (formes infantile tardive et juvénile précoce), se stabilisant à des niveaux normaux et supranormaux dans les trois mois. L'activité ARSA dans le liquide céphalorachidien a montré une tendance similaire; des taux normaux ont été observés 9 à 12 mois après le traitement, démontrant une production enzymatique efficace dans le système nerveux central.

Une différence, significative sur le plan clinique, de la fonction motrice globale a été observée suite au traitement (mesurée par le système de classification de la fonction motrice grossière « GMFM ») - bien au-dessus du seuil de 10 points de pourcentage présélectionné dans l'essai comme étant significatif - entre les patients traités par OTL-200 et les participants du même âge non traités, de l'étude de l'histoire naturelle de la maladie.

- Les patients ayant une forme infantile tardive traités par thérapie génique ont présenté des scores totaux de GMFM de 72,5 % et 73,9 %, deux et trois ans après le traitement, respectivement. En revanche, les patients de la cohorte de l'histoire naturelle corrélés pour leur âge, avaient des scores totaux de GMFM de 7,4 % et 2,4 %, à deux et trois ans après le diagnostic, respectivement. Cela constitue un écart de 65,1 points de pourcentage ( $p < 0,001$ ) et de 71,5 points de pourcentage ( $p < 0,001$ ) en réponse au traitement à deux et trois ans de suivi, respectivement.
- Les patients ayant une forme juvénile précoce traités par thérapie génique ont présenté des scores totaux de GMFM de 76,5 % et 71,7 %, à deux et trois ans après le traitement, respectivement. En revanche, les patients de la cohorte de l'histoire naturelle appariés pour leur âge, avaient des scores totaux de GMFM de 36,6 % et 31,3 %, deux et trois ans après le diagnostic, respectivement. Cela correspond à des différences de traitement de 39,8 points de pourcentage ( $p = 0,026$ ) et de 40,5 points de pourcentage ( $p = 0,020$ ) à deux et trois ans de suivi, respectivement.

L'effet le plus important a été observé chez les patients traités avant la présentation de symptômes manifestes. La majorité d'entre eux ont présenté un développement moteur normal, une stabilisation du dysfonctionnement moteur ou un retard significatif dans la progression de la maladie, mesuré par le score total GMFM et la classification de la fonction motrice globale (GMFC-MLD).

La fonction cognitive (les mesures incluant les scores de QI de performance et de QI verbal) a été maintenue dans les limites de la normale pour la plupart des sujets, indépendamment de leur statut symptomatique au moment du traitement. À un âge où les patients de la cohorte de l'histoire naturelle, appariés pour leur âge et non traités, présentaient une déficience cognitive grave, les scores de performance cognitive ont été maintenus dans la fourchette normale pour la plupart des patients traités,

indépendamment de leur statut symptomatique au moment du traitement.

L'efficacité clinique est appuyée par des signes d'amélioration ou de stabilisation de la démyélinisation et de l'atrophie du système nerveux central ainsi que par des anomalies du système nerveux périphérique chez la majorité des sujets traités.

La société Orchard a l'intention d'achever les travaux de développement nécessaires et de préparer une demande d'autorisation de mise sur le marché, ou AMM, à soumettre en Europe en 2020. Des travaux sont également en cours pour préparer une demande de licence de produits biologiques, à soumettre aux États-Unis.

Dans l'intervalle, les patients présentant un variant de la leucodystrophie métachromatique de forme précoce, au stade pré-symptomatique de la maladie, sont susceptibles de participer à l'essai en cours qui utilise une cryo-formulation du même médicament (identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03392987).

## Traitement de la spasticité dans la leucodystrophie métachromatique

Nicole I. Wolf - Amsterdam University Medical Centers, Pays-Bas



La spasticité, souvent accompagnée de spasmes douloureux, est fréquente chez les patients atteints de leucodystrophie métachromatique (MLD). Le traitement peut être difficile, car de nombreux médicaments oraux utilisés contre la spasticité ont des effets secondaires comme la somnolence et la diminution du tonus musculaire dans tout le corps, sans être suffisamment efficaces contre la spasticité, qui elle est douloureuse. Notre centre clinique a l'expérience du

traitement intrathécal au baclofène, principalement chez les patients atteints de paralysie cérébrale (encéphalopathie stationnaire), mais aussi maintenant pour les leucodystrophies et en particulier dans les cas de MLD. C'est un traitement sûr avec un bon effet sur la spasticité. Les parents sont clairement satisfaits de ce traitement. Cela nécessite une opération pour implanter la pompe à médicament et le cathéter et, une fois implantés, des remplissages réguliers une fois par semaine. Une fois que la dose nécessaire est déterminée, ces remplissages (effectués par ponction percutanée) peuvent être effectués à la maison.

## Neuropathie périphérique dans la leucodystrophie métachromatique (MLD)

Shanice Beerepot - Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, Pays-Bas



La leucodystrophie métachromatique (MLD) se caractérise par l'accumulation dans le cerveau, les nerfs périphériques, et d'autres zones du corps, de corps gras appelés sulfatides. Cette accumulation est due à une déficience de l'activité de l'enzyme arylsulfatase A (ASA), qui est une protéine responsable de la décomposition des sulfatides. L'accumulation de sulfatides entraîne la perte progressive de la couche grasse protectrice sur les fibres nerveuses,

appelée myéline. La substance blanche du cerveau se compose principalement de myéline.

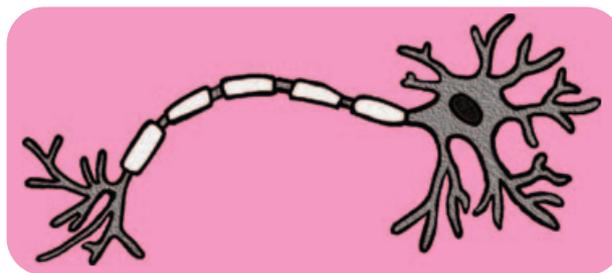
La substance blanche transporte les impulsions nerveuses entre les neurones (matière grise). La myéline agit comme un isolant, ce qui augmente la vitesse de transmission des impulsions nerveuses. La substance blanche dans le cerveau, et celle présente dans les nerfs périphériques, ne sont pas complètement identiques. Il existe des différences dans :

- 1. leur localisation (indiquée dans l'image A),
- 2. les cellules qui la produisent et soutiennent (oligodendrocytes pour le cerveau, et cellules de Schwann pour la substance blanche des nerfs périphériques), et
- 3. sa composition en lipides et en protéines.

Par exemple, la substance blanche du cerveau contient plus de sulfatides que la substance blanche des nerfs périphériques. En raison de ces différences, la leucodystrophie métachromatique peut affecter la substance blanche du cerveau et des nerfs périphériques de manière distincte.



Image A: Illustration d'une coupe transversale du cerveau (ci-dessus) et du nerf périphérique (ci-dessous), montrant la substance blanche en gris clair et la matière grise en gris foncé.



Il n'est donc pas surprenant que la sévérité de la neuropathie périphérique ne soit pas toujours corrélée à la sévérité de la leucoencéphalopathie. Toutefois, des données précises sur l'impact de la neuropathie périphérique dans la leucodystrophie métachromatique manquent. Une des raisons est le chevauchement des symptômes cliniques entre neuropathie périphérique et leucodystrophie. Comme la leucodystrophie, la neuropathie périphérique peut entraîner une altération de la fonction musculaire, une altération de la motricité fine, des difficultés d'équilibre et de coordination ainsi que des douleurs. En outre, les personnes atteintes de neuropathie périphérique peuvent ressentir des sensations cutanées anormales, telles que des chatouillements, des picotements, des brûlures ou des engourdissements. Un examen physique et des diagnostics supplémentaires, tels que des études de conduction nerveuse, un

électromyogramme (EMG) et une échographie, peuvent aider à attribuer les symptômes à une neuropathie périphérique ou à une leucodystrophie.

La connaissance de la neuropathie périphérique dans la leucodystrophie métagéographique est importante, car le traitement par greffe de cellules souches hématopoïétiques ou par thérapie génique a des effets moins bénéfiques sur les nerfs périphériques que sur le cerveau. Un traitement par ailleurs réussi, peut en effet laisser place à une neuropathie périphérique qui reste un problème sévère.

Certaines des conséquences possibles sont une douleur neuropathique, des déformations au pied et des troubles neurologiques de la vessie. Nous voulons étudier les raisons pour lesquelles les nerfs périphériques répondent moins au traitement. Parce qu'un groupe de patients atteints de leucodystrophie métagéographique ayant reçu un greffe ont eu une amélioration partielle de la neuropathie périphérique au cours du traitement immunosuppresseur, nous pensons que l'inflammation pourrait contribuer à la neuropathie périphérique. Par conséquent, la neuropathie périphérique et le rôle de l'inflammation dans la maladie sont nos deux principales nouvelles recherches dans le domaine de la leucodystrophie métagéographique.

Grâce à nos recherches, nous visons à améliorer les traitements actuels et à guérir un jour cette terrible maladie. Cependant, il est important de savoir que des soins adaptés peuvent être plus que des remèdes. Il est également important de fournir des soins de qualité aux personnes atteintes de leucodystrophie métagéographique à des stades plus avancés, en mettant l'accent sur la gestion de la douleur et des autres symptômes. Nous pensons que davantage d'informations sur la qualité des soins palliatifs peuvent améliorer la communication entre la famille et les cliniciens, l'organisation des soins et la collaboration multidisciplinaire. Jusqu'à présent, la recherche sur les soins palliatifs était principalement axée sur les adultes atteints de cancer, sans trop inclure les aidants familiaux. Nous souhaitons donc également enquêter sur les expériences des aidants familiaux en matière de soins palliatifs pour les enfants atteints de leucodystrophie métagéographique. Nous examinerons les besoins d'aide, les besoins d'information, la coordination des soins palliatifs et l'offre du confort physique et du soutien émotionnel souhaités par les aidants familiaux. Les résultats de cette recherche nous aideront à évaluer les stratégies actuelles en matière de soins palliatifs et à les améliorer si nécessaire.



# Atelier MLC - CACH Syndrome - maladie d'Alexander - Canavan et autres leucodystrophies cavitaires

Mise à jour de la recherche sur MLC : les avantages d'un réseau de patients, cliniciens et chercheurs

Elena Ambrosini - Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy



La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC) est une leucodystrophie génétique rare caractérisée par une macrocéphalie, des kystes sous-corticaux, un œdème cérébral, une vacuolisation de la myéline et une activation des astrocytes. Les patients développent une détérioration progressive des fonctions motrices entraînant une dépendance en fauteuil roulant, un déclin cognitif et des

convulsions, et présentent souvent une aggravation des conditions cliniques après un traumatisme léger ou une fièvre. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est généralement le premier test diagnostique pour évaluer la maladie, suivi du test génétique de confirmation. À ce jour, la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux est encore une maladie incurable et les traitements ne sont que symptomatiques. Les progrès réalisés au cours des 15 dernières années d'activité de recherche ont permis de mieux comprendre la génétique des leucoencéphalopathies mégalencéphaliques avec kystes sous-corticaux et de mieux comprendre la pathogenèse moléculaire de cette maladie.

À ce jour, nous savons que deux gènes sont liés à la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux : MLC1 dont les mutations (une centaine identifiées) ont été découvertes chez la majorité des patients (70 à 80 %) et GlialCAM, responsable de la maladie chez 15 à 20 % des patients. Les deux gènes codent deux protéines homonymes, MLC1 et GlialCAM, qui sont exprimées dans les membranes des astrocytes, les cellules les plus nombreuses du système nerveux central, qui sont impliquées dans le contrôle des activités neuronales et dans le maintien de l'intégrité de la myéline et de l'équilibre interne du cerveau. L'altération des fonctions astrocytaires est la cause de la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux. Les résultats obtenus à partir de plusieurs modèles d'astrocytes en culture et chez des souris dans lesquels les gènes MLC1/GlialCAM ont été supprimés, révèlent que le complexe MLC1/GlialCAM régule les échanges d'eau et d'ions à travers les membranes cellulaires et contrôle les variations de volume cellulaire. De plus, MLC1 peut également influencer sur l'activation des astrocytes, un processus physiologique qui permet aux

astrocytes de réagir à différents types de conditions, de dommage / de stress, en favorisant le rétablissement de l'homéostasie des cellules et des tissus. Ces découvertes suggèrent que les mutations de MLC1 peuvent conduire les astrocytes à réagir de façon anormale à différentes conditions physiopathologiques, provoquant les dommages cérébraux observés dans la maladie (œdème, vacuolisation de la myéline, épilepsie).

Ces travaux sont particulièrement pertinents, en particulier à la lumière de découvertes récentes qui montrent que certains patients atteints de leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux manifestent une amélioration clinique et phénotypique au fil du temps. En effet, ces observations indiquent que le processus pathologique de la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux est partiellement réversible, ce qui suggère que la correction des événements qui sont dysfonctionnels dans la maladie pourrait arrêter la progression de la maladie et améliorer les symptômes neurologiques.

En outre, des informations détaillées sur les symptômes cliniques, les effets de facteurs externes et de thérapies de soutien sur l'évolution de la maladie, seraient extrêmement importantes pour améliorer les soins aux patients, et donneraient des indications pour clarifier davantage la pathogenèse de la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux. Pour cette raison, à l'institut ISS, nous avons prévu de créer le premier registre MLC basé intégrant un réseau de patients, de cliniciens et de chercheurs, dans le but de développer une stratégie complète d'identification des opportunités thérapeutiques des leucoencéphalopathies mégalencéphaliques avec kystes sous-corticaux.

## Leucodystrophies mitochondriales : une liste croissante de maladies

Enrico Bertini - Bambino Gesù Children's Hospital



Les leucoencéphalopathies mitochondriales peuvent se reconnaître par des images spécifiques de neuroimagerie associées à des défauts génétiques spécifiques, mais sont également associées à des défauts biochimiques des complexes enzymatiques OXPHOS. Les mutations des gènes des sous-unités OXPHOS et des facteurs d'assemblage des complexes de la phosphorylation oxydative, sont une cause fréquente de

leucodystrophie mitochondriale, en particulier lorsqu'elles sont associées à des déficiences isolées des complexes I, II et IV qui composent la chaîne respiratoire présente dans les éléments cellulaires appelés « mitochondries ». Une insuffisance isolée du complexe I est le défaut le plus fréquemment rencontré concernant le métabolisme énergétique mitochondrial et peut être causée par des mutations de sous-unités codées par l'ADN mitochondrial, ou de sous-unités issues du noyau, ou des facteurs d'assemblage (ces derniers sont tous codés par le noyau). La leucoencéphalopathie semble être particulièrement fréquente chez les patients porteurs de mutations des gènes NDUFS1 ou NDUFV1 et constitue fréquemment une leucoencéphalopathie cavitaire progressive qui peut être confondue avec la leucoencéphalopathie à évolution lente.

Les troubles des aminoacyl-ARNt synthétases mitochondriales constituent un groupe grandissant de leucodystrophies mitochondriales présentant des caractéristiques de neuroimagerie très spécifiques. Les aminoacyl-ARNt synthétases

mitochondriales jouent un rôle essentiel dans la traduction mitochondriale. Des anomalies de certains de ces gènes font apparaître des formes de leucodystrophies spécifiques à un site cérébral ou plusieurs, reconnaissables à l'IRM, telles que la leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle épinière, élévation du lactate (LBSL) et leucoencéphalopathie avec atteinte du thalamus et du tronc cérébral et haute lactate (LTBL). Deux leucodystrophies montrent une amélioration et une stabilisation spontanées : le syndrome de leucoencéphalopathie avec anomalies du thalamus et du tronc cérébral et hyperlactatémie causé par des mutations dans EARS2, le gène codant pour la glutamyl-ARNt synthétase mitochondriale, et la leucodystrophie cavitaire avec déficit en cytochrome C oxydase (COX), qui présente un profil caractéristique d'imagerie IRM, due à des mutations autosomale récessives dans le gène APOPT1, codant pour la protéine apoptogène 1.

Certaines de ces affections peuvent éventuellement répondre à un traitement de supplémentation par la riboflavine, comme c'est le cas pour la leucodystrophie avec mutations SDHAF1 qui conduit à une formation progressive de cavités dans la substance blanche.

## Comprendre la pathologie de la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche

Jacqueline Trotter - Institut de biologie du développement et de neurobiologie, Département de biologie, Université Johannes Gutenberg de Mayence, Mayence, Allemagne



Dans la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (WVM, syndrome CACH), les cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes) sont principalement touchées alors que le gène muté eIF2B5 est exprimé dans toutes les cellules du corps. Le gène muté code pour une protéine régulant la synthèse de nombreuses protéines différentes dans les cellules. L'évolution de la maladie est aggravée par différents types de stress, comme une fièvre ou une inflammation causée par des infections.

Dans notre projet, nous étudions des oligodendrocytes de souris manipulés pour exprimer génétiquement le gène muté au lieu du gène sauvage de type normal. Ces cellules peuvent être cultivées en assez grand nombre pour réaliser des expériences de biochimie et de biologie moléculaire. Nous travaillons sur l'hypothèse que le stress (par exemple, la chaleur ou l'inflammation) provoque un blocage de la synthèse des protéines en séquestrant les ARN messagers (à partir desquels les protéines sont synthétisées) dans des granules de stress. Le stress chronique associé à la mutation du gène eIF2B5, peut affecter la synthèse de protéique adéquate. Nous avons identifié plusieurs ARN messagers dont la synthèse semble être régulée négativement dans les cellules exprimant la protéine EIF2B5 mutée. Nous étendons maintenant ces études aux cellules souches humaines de notre laboratoire partenaire à Münster (Tanja Kuhlmann), cellules reprogrammées, qui peuvent être différenciées en culture en oligodendrocytes. Nous avons montré que les cellules humaines se comportent de la même manière que les cellules de souris en réponse à des facteurs de stress. Forts de ces connaissances, nous prévoyons à présent d'analyser en détail les cellules humaines porteuses des mutations responsables de la maladie et de la réponse à un stress transitoire et chronique, ainsi que de le récupérer, et de tester, certains agents potentiels pouvant contribuer à la survie et au fonctionnement de la cellule.

### Leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche (syndrome CACH) : essai thérapeutique avec le guanabenz

Marjo van der Knaap - VU University Medical Center  
Amsterdam, Pays-Bas



La leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche est une leucodystrophie qui peut survenir à tout âge, mais qui commence le plus souvent pendant la petite enfance. Elle provoque un déclin neurologique chronique avec des problèmes moteurs croissants, des difficultés cognitives variables et des crises épileptiques sporadiques. En outre, il y a des épisodes de déclin rapide, provoqués par des stress tels que les infections fébriles et les traumatismes crâniens mineurs. L'évolution de la maladie est rapide chez les enfants de moins de 4 ans, et pour cette tranche d'âges, plus elle apparaît tôt, plus le déclin est rapide et plus la durée de vie moyenne des patients est courte. Pour une apparition de la maladie après l'âge de 4 ans, le rythme de progression est plus lent et ne change pas en fonction de l'âge. Ainsi, les patients déclarant la maladie à la fin de l'enfance ont le même niveau de progression que les patients déclarant la maladie à l'âge adulte. La durée de vie est alors très variable et peut se prolonger sur des décennies.

La maladie est causée par des mutations dans l'un des 5 gènes codant pour les 5 sous-unités du facteur eIF2B. Ce facteur est indispensable à la traduction des gènes en protéines et est un facteur déterminant du taux de production des protéines. Il fait partie de la réponse au stress cellulaire, dans laquelle son rôle est de diminuer de manière transitoire la production de protéines.

Nous avons fabriqué des souris ayant une leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche en mutant 2 des gènes codant pour une sous-unité eIF2B. Les souris mutantes reproduisent la maladie humaine, à la fois cliniquement (dysfonctionnement moteur et durée de vie plus courte) et pathologiquement (maladie de la substance blanche). Ces souris peuvent être utilisées pour tester des thérapies contre le syndrome CACH.

L'une des thérapies que nous avons testées est l'administration de guanabenz. Le guanabenz est un antihypertenseur connu de longue date qui cible également la réponse au stress cellulaire. Nous avons traité des souris ayant une leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche avec du guanabenz pendant 8 mois et avons montré une amélioration des paramètres de la substance blanche. Le guanabenz étant un médicament ancien et sûr, nous préparons un essai clinique et attendons actuellement les autorisations appropriées. Les derniers détails de l'essai seront déterminés plus tard cette année.

### Un nouveau modèle de la maladie d'Alexander chez le rat

Albee Messing - University of Wisconsin-Madison, États-Unis



La maladie d'Alexander est une leucodystrophie rare causée par des mutations dominantes du gène codant pour la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), principale protéine des filaments intermédiaires des astrocytes dans le système nerveux central. Depuis la découverte initiale révélant que GFAP est l'élément génétique lié à la maladie, plusieurs types de modèles ont été développés pour l'étudier, notamment des systèmes acellulaires, des cultures cellulaires et des modèles animaux (mouches et souris). En

utilisant ces modèles, des progrès significatifs ont été fait dans le développement de nouvelles approches de traitements. Certains de ces traitements sont maintenant prêts à être testés sur des animaux, en particulier sur des modèles de mammifères, une étape nécessaire avant le début des essais cliniques sur des patients humains.

Cependant, les modèles de souris existants ne sont pas idéaux. Bien qu'ils présentent plusieurs caractéristiques clés de la forme humaine de la maladie, tels que les agrégats de protéines pathologiques connus sous le nom de fibres de Rosenthal, ils ne présentent aucun déficit moteur, aucune leucodystrophie évidente et seulement un déficit cognitif léger. Dans l'ensemble, le phénotype de la souris est très léger et offre donc peu d'occasions de vérifier si les traitements expérimentaux sont suffisamment efficaces pour justifier des tests chez l'homme.

Nous avons maintenant généré un nouveau modèle de la maladie d'Alexander chez le rat, portant une mutation du gène GFAP qui est connue pour causer la maladie, et qui est beaucoup plus gravement atteint que le modèle murin correspondant. Les rats semblent normaux jusqu'au début de la période postnatale. Une élévation spontanée des taux de GFAP commence au cours de la deuxième semaine postnatale, et des fibres de Rosenthal sont déjà visibles dans le cerveau et la moelle épinière trois semaines après la naissance. Au cours de la période de 3 à 8 semaines après la naissance, les rats présentent un retard marqué de croissance. Au bout de 8 semaines, ils sont nettement plus petits que les animaux témoins, et montrent une fonction motrice réduite, telle que mesurée par leur force de préhension et leur capacité de marcher le long d'une échelle horizontale. Le modèle rat deviendra un nouveau moyen important pour les recherches futures sur la maladie d'Alexander.

### Thérapie génique 2.0 de la maladie de Canavan

Matthias Klugmann - UNSW Sydney, Australie



La leucodystrophie de Canavan est une maladie neurodégénérative autosomique récessive caractérisée par un retard mental, une incapacité à atteindre des objectifs de développement, des convulsions et un décès prématuré. La pathologie cérébrale des patients atteints de la maladie de Canavan (CD) montre une vacuolisation progressive du système nerveux central (SNC), un œdème et une perte d'oligodendrocytes, cellules formant la myéline dans le SNC. La maladie de

Canavan est le premier trouble neurogénétique du cerveau traité par thérapie génique.

La maladie de Canavan est causée par la perte de fonction de l'aspartoacylase (ASP). Dans les oligodendrocytes sains, cette enzyme dégrade le N-acétylaspartate (NAA) en ses composants, l'acétate et l'aspartate. La conséquence biochimique du déficit en ASPA est une accumulation de NAA, toxique pour le cerveau. Des progrès récents dans la compréhension des conséquences de ces deux principaux événements à l'origine de la pathologie, la toxicité en NAA et le déficit en ASPA, ont révélé qu'une augmentation du NAA est tolérée tant qu'ASP est exprimée. De plus, la diminution de la production de NAA, par la génétique, est sûre et atténue le degré de la maladie neurologique dans les modèles de souris de la maladie de Canavan. Sur la base de ces connaissances, nous avons émis l'hypothèse d'un bénéfice optimal comme résultat d'une action de thérapie génique simultanée sur les deux axes. Cette approche vise à 1) réintroduire la fonction ASPA dans les oligodendrocytes, le type cellulaire qui exprime naturellement cette enzyme, et 2) abaisser les niveaux de NAA en inhibant sa

production endogène. Les deux fonctions ont été encodées de manière variable dans une cassette à double ADN et conditionnées en tant que vecteurs de thérapie génique AAV. L'administration cérébrale en plusieurs endroits de ces vecteurs, chez des souris symptomatiques présentant une déficience en ASPA, montre en imagerie IRM cérébrale longitudinale non invasive, une réduction à long terme de NAA. Il est à noter que ces effets sont apparus quel que soit le stade de déclin neurologique au moment de la perfusion du vecteur de thérapie génique. Des études en cours examinent le degré d'avantage thérapeutique de cette stratégie de cassette à double gène par rapport aux deux approches individuelles.

## Leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche - Registre

**Renate J. Verbeek - Centre des maladies de la substance blanche de l'enfant, Centre Universitaire Medical VU d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas**

Le Registre « leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche » (VWM) est une base de données dans laquelle sont collectées des données médicales (résultats de tests génétiques, IRM cérébrales, informations cliniques, questionnaires et grilles de score) d'enfants et d'adultes atteints de leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche, quel que soit leur âge. Cette base de données a été créée en 2004 et à ce jour, plus de 350 patients sont déjà enregistrés. Depuis janvier 2019, une nouvelle plate-forme de base de données en ligne (Castor EDC®) est disponible pour l'enregistrement en ligne (il s'agit d'une extension de la base de données existante). Castor est sécurisé selon les normes les plus récentes afin de protéger les données et est conforme à toutes les lois et réglementations en vigueur.

### Objectifs du registre

Le registre a deux objectifs principaux importants. En premier lieu, il est utile pour fournir le plus de renseignements possible sur l'évolution de la maladie au regard de la génétique, des caractéristiques cliniques et de l'imagerie IRM. En deuxième lieu, le registre nous aide à nous préparer aux essais cliniques futurs. Sur la base des données du registre, nous serons en mesure de prendre des décisions plus éclairées concernant la conception des essais, une meilleure définition des critères principaux et la sélection des candidats éligibles pour les essais.

### Qui peut participer au registre ?

Tous les patients atteints de leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche ayant un diagnostic confirmé génétiquement peuvent être inclus dans l'étude. Pour commencer le processus d'inscription il faut s'inscrire par courrier électronique: [registerVWM@vumc.nl](mailto:registerVWM@vumc.nl)

Nous vous fournissons ensuite des informations détaillées afin que vous puissiez prendre une décision éclairée concernant votre participation au registre, ou celle de votre enfant. Si vous êtes déjà inscrit dans l'ancienne base de données, veuillez également nous contacter afin que nous puissions transférer toutes vos données de la base de données existante vers la nouvelle base de données en ligne.

Pour toutes vos autres questions sur le registre, n'hésitez pas à nous contacter: [registerVWM@vumc.nl](mailto:registerVWM@vumc.nl).

# Atelier PMD - PMD-like (MCT8) Paraplégies spastiques de type 2 - Pol R III Autres leucodystrophies hypomyélinisantes

## Leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III (4H): le point sur la recherche

**Geneviève Bernard - McGill University, Canada, Montréal**



La leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III (POLR3-HLD), aussi appelée leucodystrophie 4H, est une leucodystrophie hypomyélinisante entraînant un spectre de manifestations neurologiques et non-neurologiques avec un âge de début typiquement dans la jeune enfance. Les caractéristiques cliniques neurologiques de POLR3-HLD incluent des manifestations cérébelleuses importantes (problème d'équilibre, difficulté à bien prononcer

les mots, imprécision des mouvements), avec ou sans tremblements, des manifestations pyramidales telles que spasticité (raideur) et réflexes vifs, ainsi que des manifestations dites extra-pyramidales qui consistent en général en de la dystonie (raideur dans les bras et les jambes, qui fluctue avec les émotions et avec des postures anormales associées). Les caractéristiques non-neurologiques de la maladie incluent des anomalies dentaires (exemples: dents petites, dents manquantes, retard d'éruption des dents, anomalies dans l'ordre d'éruption de dents, etc.), des anomalies endocriniennes telles que petite taille et, plus typiquement, anomalies pubertaires (i.e. arrêt pubertaire ou absence de puberté), et myopie. Plusieurs leucodystrophies décrites dans les années 2000 sont maintenant regroupées sous cette leucodystrophie puisqu'elles ont des caractéristiques cliniques similaires et sont causées par des mutations dans les mêmes gènes; le syndrome de 4H (Hypomyélinisation, Hypodontie et Hypogonadisme Hypogonadotrope), l'ADDH (« Ataxia, Delayed Dentition and Hypomyelination »), la leucodystrophie TACH (« Tremor-Ataxia with Central Hypomyelination »), la leucodystrophie avec oligodontie et le syndrome HCAHC (« Hypomyelination with Cerebellar Atrophy and Hypoplasia of the Corpus Callosum »).

POLR3-HLD est une maladie dite autosomale récessive, causée par des mutations dans les gènes POLR3A, POLR3B, POLR1C ou POLR3K. Jusqu'à ce jour, plus de 100 patients avec cette maladie ont été décrits avec des mutations dans un ou l'autre de ces gènes. Les gènes POLR3A et POLR3B codent pour les deux plus grandes sous-unités d'une enzyme nommée ARN polymérase III, et, ensembles, forment le centre actif ou catalytique du complexe

composé de 17 sous-unités. Le gène POLR1C code pour une sous-unité commune à l'ARN polymérase I et l'ARN polymérase III. Aucun patient ne possède deux mutations nulles, c'est-à-dire deux mutations qui entraîneraient l'absence complète de la protéine pour laquelle le gène code. En effet, ceci n'est pas surprenant étant donné le rôle primordial de l'ARN polymérase III : la transcription d'ADN codant pour de petits ARNs primordiaux pour la survie de la cellule. Les travaux afin de comprendre la raison pour laquelle des mutations dans les gènes POLR3A, POLR3B, POLR1C et POLR3K causent une leucodystrophie hypomyélinisante ont démontré que les mutations peuvent avoir un effet sur l'assemblage de l'enzyme en altérant les interactions entre les sous-unités, altérer le transport de l'enzyme dans le noyau ou encore avoir un effet sur la liaison du complexe avec l'ADN. Tous ces mécanismes entraînent ultimement une transcription insuffisante de l'ADN en ARN. Des efforts ont été déployés dans les dernières années afin de développer un modèle animal de la maladie. Malheureusement, la souris avec mutations dans Polr3a est en parfaite santé. D'autres études sont en cours pour bien comprendre l'effet des gènes mutés sur le développement de la myéline, qui, nous l'espérons, ouvrirons la porte sur des stratégies thérapeutiques dans le futur.

Dans la dernière année, le spectre des manifestations cliniques de la maladie s'est élargi énormément. Nous savons maintenant que des mutations spécifiques dans POLR3A causent une forme sévère de la maladie, tandis que d'autres causent une forme de progyrie (Wiedemann-Rautenstrauch syndrome) et d'autres encore causent soit une paraparésie spastique soit une ataxie spastique. Certaines mutations POLR3A ou POLR3B causent des formes légères de la maladie sans leucodystrophie, et deux copies d'une mutation spécifique POLR3B causent une forme ultra légère de la maladie avec leucodystrophie.

## Femmes porteuses de mutations de PLP1

**Nicole I. Wolf - Amsterdam University Medical Centers, Pays-Bas**



Les femmes porteuses de mutations de PLP1 n'ont pas encore été étudiées de façon systématique. Il existe deux manifestations possibles : 1) chez les filles atteintes, la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) ne peut être différenciée de celle des garçons et 2) les mères et les autres membres de la famille porteurs de la mutation, qui ne développent des symptômes que plus tard dans la vie.

Les cas de filles atteintes de PMD sont rares, mais ont été décrits. Elles ont une présentation clinique semblable à celle des garçons atteints de PMD. Dans certains cas décrits, les symptômes étaient transitoires et il y avait, après deux ou trois ans, une amélioration significative.

Les femmes porteuses peuvent développer des symptômes. Cela se produit généralement à partir de 40 ans et consiste en une paraplégie spastique lentement évolutive, ce qui signifie que des problèmes de marche (démarche spastique) sont présents, et souvent aussi des problèmes de contrôle de la vessie. Parfois, il y a aussi de légers problèmes cognitifs. L'IRM montre de légers changements du signal de la substance blanche et une légère atrophie. Paradoxalement, les porteurs de mutations légères développent généralement des symptômes alors que les porteurs

de mutations graves ne développent pas de symptômes. Dans ce dernier cas, les oligodendrocytes où la mutation grave est active, meurent au début du développement, et il ne reste que les oligodendrocytes sans la mutation du chromosome X actif, ce qui entraîne une situation plus ou moins « saine ». Chez les porteurs à mutations légères, tous les oligodendrocytes survivent, mais les oligodendrocytes « mutés » produisent une myéline instable. Cela se traduit plus tard par les symptômes mentionnés ci-dessus.

## Recherche thérapeutique émergente pour la PMD

**Paul Tesar, Université Case Western Reserve, Ecole de Médecine, Cleveland, États-Unis**



Les leucodystrophies sont considérées comme des troubles génétiques car elles sont causées par des mutations spécifiques de l'ADN des patients. L'ADN fournit un code d'instructions à la cellule pour assurer son fonctionnement correct, et les cellules dont le code ADN est défectueux ne sont pas en mesure de remplir leurs fonctions normales. Dans les leucodystrophies, les mutations du code de l'ADN entraînent des dommages ou le dysfonctionnement d'un type de cellule particulier du cerveau appelé oligodendrocytes. Ces cellules produisent normalement une substance appelée myéline, nécessaire à une signalisation électrique correcte dans le cerveau. Lorsque les oligodendrocytes ne sont plus en mesure d'assurer une myélinisation correcte en raison de certaines mutations de l'ADN, la signalisation électrique du cerveau est perturbée et il en résulte une maladie grave. Un traitement pour ces troubles nécessiterait de surmonter les mutations de l'ADN des oligodendrocytes et de restaurer une myéline normale. Le laboratoire du Dr Tesar a mis au point le premier outil de laboratoire permettant l'analyse de milliers de médicaments potentiels dans le but de restaurer la myéline dans le cerveau des patients atteints de leucodystrophie, et en particulier de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD). Nous avons identifié deux approches qui modifient efficacement la mutation de la maladie PMD et rétablissent une durée de vie et une fonction complètes dans un modèle murin de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher.



# Atelier AGS

## Traitements du syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS)

Yanick Crow - Université d'Édimbourg, Royaume-Uni et Institut Imagine, Paris



Le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) est une maladie génétique qui endommage la substance blanche du cerveau. En collaboration avec des familles et des médecins du monde entier, nous avons identifié 7 gènes qui, lorsqu'ils sont altérés, provoquent un syndrome d'Aicardi-Goutières. Ces gènes fournissent les instructions nécessaires à la fabrication de molécules impliquées dans le nettoyage des ADN et des ARN « déchets »,

produits au cours du cycle de vie normal de nos cellules. Il est important de noter que chez l'homme, les ADN et ARN « étrangers » sont utilisés comme un signal pour réagir à la présence de virus dans nos cellules. Ainsi, dans le syndrome d'Aicardi-Goutières, un échec du processus d'auto-nettoyage provoque l'accumulation d'ADN et d'ARN, que le système immunitaire « identifie alors à tort » comme un virus et tente d'attaquer en produisant une molécule appelée interféron. Cette réponse auto-inflammatoire entraîne une inflammation du cerveau, une perte de substance blanche et de graves problèmes physiques et mentaux. Nos travaux en clinique nous ont appris que, bien que le processus inflammatoire dans le syndrome d'Aicardi-Goutières commence généralement au cours de la petite enfance, le « processus nocif » dure plusieurs mois. Par conséquent, si les traitements sont débutés suffisamment tôt, nous pensons qu'il serait possible de réduire les dommages cérébraux dévastateurs qui autrement se produisent.

Sur la base de travaux menés dans un modèle animal d'une forme génétique d'AGS, et de données expérimentales concernant tous les types d'AGS actuellement connus, nous avons décidé d'organiser un essai clinique, financé par ELA, pour tenter de déterminer si le traitement de patients atteints du syndrome d'Aicardi-Goutières avec ce qu'on appelle des inhibiteurs de la transcriptase inverse - qui sont utilisés comme traitement contre certains virus, en particulier le VIH - pourraient aider ces patients en réduisant la signalisation interféron.

Avec toutes les autorisations nécessaires en place, nous avons pu commencer à traiter notre premier patient en septembre 2015. Nous avons recruté 11 patients au total. Nous n'avons observé aucun effet secondaire majeur ou inattendu avec les médicaments à l'essai. Cependant, certains patients ont eu des difficultés à prendre le médicament en raison des volumes de sirop à prendre, aggravés par les difficultés neurologiques que certains enfants ont à avaler. En conséquence, 8 patients ont été en mesure de terminer un traitement sur 12 mois.

En analysant les données, nous avons observé chez les patients une réduction importante de la quantité de signalisation interféron pendant le traitement, par rapport à celle mesurée avant et après l'essai. Nous avons également observé des modifications notables du flux sanguin cérébral au cours du traitement, chez 3 des 8 patients.

En raison de la petite dimension de l'essai, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives. Cependant, les résultats que nous avons obtenus indiquent que les inhibiteurs de transcriptase inverse pourraient avoir un effet chez certains patients atteints du syndrome AGS, ce qui suggère que nous avons découvert de

nouvelles données importantes pour le traitement de cette maladie. Ces résultats sont aujourd'hui publiés (Rice et al., *New England Journal of Medicine*, 2018; 379: 2275-7).

Comme deuxième approche de thérapies pour le syndrome d'Aicardi-Goutières, nous avons étudié l'utilisation d'inhibiteurs de JAK. Ici, la logique est de bloquer la signalisation interféron, JAK1 étant un composant du récepteur de l'interféron auquel il se fixe pour induire la réponse « antivirale ». Notre expérience avec ces médicaments s'est faite au cas par cas, c'est-à-dire en dehors du contexte d'un essai clinique strict (comme pour les inhibiteurs de la transcriptase inverse décrits ci-dessus), et a été limitée à un petit nombre de patients. En utilisant cette approche, nous avons observé des signes évidents d'amélioration chez certains patients, au niveau de la peau (amélioration des engelures chez certains individus affectés). Ces observations sont passionnantes et suggèrent que les inhibiteurs de JAK agissent sur les voies biologiques des processus pathologiques sous-jacents du syndrome d'Aicardi-Goutières. En revanche, un effet au niveau du système neurologique n'a pas été visible de façon aussi évidente, ni facile à évaluer. Nous poursuivons ces études et pourrions envisager l'option d'utiliser plusieurs traitements en même temps.

## Mise à jour sur l'histoire naturelle et les inhibiteurs de Janus Kinase dans le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS)

Adeline Vanderver: Children's Hospital of Philadelphia, États-Unis



### Contexte

Le syndrome d'Aicardi Goutières (AGS) est une leucodystrophie dévastatrice sur le plan neurologique. Tous les génotypes d'AGS connus activent une voie commune :

la production d'interféron (IFN), conduisant à l'activation de l'enzyme janus kinase (JAK) et à la transcription de gènes stimulés par l'interféron. Nous avons pour objectif d'évaluer l'innocuité des inhibiteurs de JAK chez les enfants atteints d'AGS.

### Méthodes

Nous avons initié un programme d'usage compassionnel à base de baricitinib, un inhibiteur de JAK, chez 36 enfants atteints d'un syndrome d'Aicardi Goutières génétiquement confirmé. Conformément au protocole, la dose de baricitinib donnée était fonction du poids et du débit de filtration glomérulaire estimé. Nous avons collecté les données des participants pendant un minimum de 6 mois, dont, les données relatives à la sécurité du traitement, des données pharmacocinétiques et les notes quotidiennes du journal clinique AGS. En parallèle, des mesures neurologiques étaient faites chez tous les participants : via des ensembles d'épreuves standardisées permettant d'évaluer les compétences motrices (tests PMDS et GMFM-88). Ces mesures neurologiques ont été utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement dans une analyse à posteriori. La signalisation de l'interféron a été évaluée indirectement par la mesure des niveaux de transcription d'ARNm de gènes stimulés par l'interféron (les gènes dits « gène de réponse à l'interféron », ou par la mesure du « scores d'expression ISG »). Nous avons créé une nouvelle échelle neurologique spécifique au syndrome d'Aicardi Goutières. En analysant les modifications de la fonction neurologique, lorsqu'elle est mesurée par cette méthode, nous avons pu évaluer la sensibilité de cette

nouvelle échelle et l'avons utilisé comme critère d'évaluation exploratoire.

### Résultats

Tous les événements indésirables graves étaient secondaires à la maladie sous-jacente, y compris le cas d'un décès attribué à une hypertension pulmonaire. Il y avait des anomalies variables des constantes de laboratoire, en particulier des enzymes hépatiques, de l'hémoglobine et des plaquettes, au début et au cours de l'étude. Le baricitinib a diminué l'expression des gènes stimulés par l'interféron et amélioré les symptômes tels que l'irritabilité et l'inflammation de la peau, qui sont rapportés dans les notes quotidiennes du journal clinique AGS. Alors que les échelles traditionnelles (classification GMFM-88, échelle « Vineland Adaptive Behavior Scale », PMDS) ne montrent pas de changements chez les patients présentant des lésions neurologiques significatives, notre échelle AGS exploratoire montre une amélioration de la fonction neurologique chez des sous-groupes de ces patients, avec une amélioration visible chez presque 30 % des personnes gravement atteintes et chez presque 70 % des personnes moyennement atteintes.

### Interprétation

Le baricitinib a été toléré par les personnes atteintes d'un syndrome d'Aicardi Goutières. Nous avons mesuré des effets limités par les échelles traditionnelles d'évaluation, mais notre échelle AGS s'est avérée prometteuse. Cette étude fournit les premières informations sur l'innocuité et l'efficacité éventuelle des inhibiteurs de JAK chez les enfants atteints d'interféronopathies génétiques, tel que le syndrome d'Aicardi Goutières.

## Atelier Génétique et leucodystrophies indéterminées (LDI)

### Les maladies génétiques - atelier Leucodystrophies indéterminées

Françoise Piguet - INSERM U1127, Paris, France



L'objectif de cet atelier était de repartir sur les bases de la génétique, depuis l'ADN et sa transmission aléatoire par les parents lors de la fécondation jusqu'aux protéines; notamment l'impact d'une mutation au niveau de l'ADN, et comment celle-ci se caractérise-t-elle au niveau des protéines (déficience, structure anormale, présence mais protéine non fonctionnelle, etc.). Ensuite, nous avons abordé l'étude de ces mutations.

Comment peut-on comprendre l'impact d'une mutation dans le génome, soit par l'étude des cellules de patients, soit par la prédiction, via l'analyse bio-informatique, de la structure de la protéine et de sa fonction. Nous avons de plus abordé le sujet de la création de lignées de souris génétiquement modifiées afin de permettre une compréhension de la physiopathologie de la maladie. Enfin, nous avons abordé le concept de thérapie génique et les perspectives thérapeutiques qu'il peut y avoir dans le cas de ces maladies.



# Lexique scientifique

- **ADN**: acide désoxyribonucléique. C'est une longue chaîne (ou polymère) formée de quatre nucléotides (adénosine, cytosine, guanine et thymine). Elle forme le code génétique qui fait fabriquer des protéines à la cellule.
- **ARN**: acide ribonucléique. Il est produit à partir de l'ADN.
- **Allèle**: version d'un gène sur un chromosome. Chaque individu ne peut détenir que deux allèles d'un gène, un sur chaque chromosome, localisés dans la même région chromosomique.
- **Astrocyte**: cellule de forme étoilée du système nerveux central assurant le soutien de la structure du système nerveux et participant à la réparation des tissus nerveux.
- **Axone / axonal**: prolongement long (voir très long), mince et cylindrique d'un neurone qui conduit les impulsions électriques. Les nerfs sont constitués de faisceau d'axones. Les axones peuvent être entourés de myéline.
- **Barrière hémato-encéphalique**: barrière qui isole partiellement le système nerveux central de la circulation sanguine pour protéger les cellules nerveuses d'influences externes.
- **Cognitif**: faculté du cerveau de penser, d'emmagasiner et de traiter de l'information afin de résoudre certains problèmes.
- **Démyélinisation**: destruction de la gaine de myéline.
- **Enzyme**: molécule permettant des réactions chimiques biologiques, donnant un ou des produits à partir d'un ou de plusieurs éléments appelés substrats.
- **Génome**: ensemble du matériel génétique d'une cellule (ADN), dont les gènes.
- **Histoire naturelle**: évolution spontanée de la maladie.
- **Hypomyélinisation**: faible production de la myéline.
- **Leucoencéphalopathie**: désigne, de façon générale, toutes les atteintes de la substance blanche du cerveau.
- **Moelle épinière**: portion centrale du système nerveux chez les vertébrés, qui descend du cerveau en passant par les arcs des vertèbres et distribue presque tous les nerfs aux divers organes du corps.
- **Myéline**: enveloppe protectrice qui entoure les axones et permet la conduction des signaux électriques tout le long du nerf. La myéline agit comme un isolant électrique qui augmente l'efficacité de la conduction de l'influx nerveux.
- **Neurone**: cellule du système nerveux qui assure le traitement de l'information et sa communication (via les annexes).
- **Oligodendrocyte**: cellule non nerveuse du système nerveux central fabriquant la myéline.
- **Spasticité / spastique**: augmentation de tonus de certains muscles, responsable d'une raideur et de contractures entraînant une restriction de la mobilité.
- **Substance blanche**: zone de circulation de l'information nerveuse qui contient les axones. La couleur blanche est due à la gaine de myéline qui entoure ces fibres nerveuses.
- **Substance grise**: partie du système nerveux central composée essentiellement des corps cellulaires des neurones et de certaines cellules gliales. Elle a pour rôle de réceptionner les messages et d'analyser les informations afin d'élaborer les réponses.
- **Système nerveux central (SNC)**: le système nerveux central est la partie du système nerveux située dans la boîte crânienne et la colonne vertébrale. Il se compose de tissu nerveux (neurones), glial et vasculaire. Il est entouré par les méninges.
- **Système nerveux périphérique (SNP)**: partie du système nerveux formée de ganglions et de nerfs qui fait circuler l'information entre les organes et le système nerveux central et réalise les commandes motrices et sensibles de ce dernier.