

30 ans de recherche contre les leucodystrophies

Depuis 30 ans, ELA accélère la recherche sur les leucodystrophies. Trente années où les chercheurs ont d'abord appris à connaître ces maladies pour pouvoir envisager des options thérapeutiques tant attendues. Aujourd'hui la recherche est entrée dans la phase des essais cliniques et les toutes premières thérapies ont été autorisées. L'espoir est grand de voir enfin des traitements être proposés en dehors des phases expérimentales. Mais gardons à l'esprit que ces nouveaux traitements ne s'adresseront pas à tous les patients, et que des conditions strictes encadrent leur utilisation. Les leucodystrophies ont autant de visages qu'il y a de patients et beaucoup de travail reste à faire pour qu'une solution puisse être proposée pour chaque patient.

1. Les nouvelles thérapies

Déjà expérimentée pour d'autres maladies, la greffe de moelle osseuse a été le premier traitement permettant, sinon de guérir, du moins d'interrompre la progression de certaines formes de leucodystrophies. Sans que les mécanismes n'en soient bien compris, les chercheurs ont pu vérifier depuis de nombreuses années, les bénéfices cliniques de la greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients pré-symptomatiques ayant un donneur compatible.

Les progrès techniques et technologiques de ces 30 dernières années ont ouvert la voie à la thérapie génique. L'idée a grandi avec la découverte des gènes et de leurs mutations. Réparer directement l'anomalie génétique responsable de la maladie ressemblait à de la science-fiction il y a encore quelques années, mais les succès récents montrent qu'elle est aujourd'hui possible. Dérivée de la greffe de moelle, elle constitue une alternative ne nécessitant pas de donneur compatible ni de traitement d'immunosuppression à long terme.

La thérapie génique pour le traitement des leucodystrophies a été un axe majeur des recherches soutenues par l'association. Dès ses débuts, ELA a participé au développement de la thérapie génique contre les leucodystrophies. Finançant les tous premiers travaux dans les modèles expérimentaux, ELA a permis le premier essai clinique au monde, réalisé par les équipes du Pr. Aubourg à Paris chez des enfants atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale. En 2009, les premiers résultats étaient encourageants, et en 2017 une étude américaine est venue confirmer ces résultats et a ouvert la voie à son autorisation en Europe.

En moins d'un an, deux thérapies géniques pour le traitement de leucodystrophies ont été autorisées en Europe.

- **Thérapie génique pour le traitement de la *leucodystrophie métachromatique d'apparition précoce***

Autorisé le 21 décembre 2020 en Europe, ce traitement (baptisé Libmeldy) utilise les cellules souches hématopoïétiques du patient dans lesquelles des copies fonctionnelles du gène *ARSA* sont insérées dans le génome à l'aide d'un vecteur lentiviral.

La leucodystrophie métachromatique est caractérisée par des mutations bi-alléliques dans le gène *ARSA* conduisant à une réduction de l'activité enzymatique *ARSA*. Le traitement s'adresse aux patients ayant soit :

- une forme infantile tardive sans manifestation clinique de la maladie

- une forme juvénile précoce, sans manifestation clinique de la maladie
- une forme juvénile précoce, avec des manifestations cliniques précoces de la maladie, mais où l'enfant a conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition d'un déclin cognitif.

En Europe, ce traitement est aujourd'hui proposé pour les 2 formes, infantiles tardives ou juvéniles précoces, sans manifestation clinique de la maladie, sur le site de l'hôpital Robert Debré à Paris.

- ***Thérapie génique pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale chez les patients de moins de 18 ans n'ayant pas de donneur apparenté***

Autorisé le 21 juillet 2021 en Europe, ce traitement utilise également les cellules souches hématopoïétiques (sanguines) du patient. Une seule administration du traitement (Skysona) a démontré un effet durable sur la survie des patients et la préservation de leurs fonctions neurologiques à long-terme, avec une période de suivi allant jusqu'à presque sept ans au moment de l'autorisation.

Environ 35 à 40% des garçons ayant une adrénoleucodystrophie génétique liée à l'X développent une atteinte cérébrale inflammatoire entre l'âge de 3 et 18 ans. Une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) peut être envisagée en première ligne de traitement, pour arrêter la progression, souvent fatale, de la démyélinisation cérébrale, à condition que la procédure soit réalisée à un stade très précoce de la maladie et qu'un donneur compatible soit identifié. La nouvelle thérapie génique est une alternative pour les patients pour lesquels il n'existe pas de donneur compatible.

La greffe de moelle et les thérapies géniques ne sont pas sans risques mais elles sont utiles pour les patients qui peuvent en bénéficier, et sont porteuses d'espoir pour la recherche d'autres thérapies. Gardons en tête qu'elles ne sont efficaces que dans une fenêtre thérapeutique étroite, souvent déjà passée au moment du diagnostic. Les recherches doivent être poursuivies pour trouver des solutions alternatives pour les patients non éligibles à ces traitements.

- ***Autres thérapies géniques développées pour le traitement de leucodystrophies***

Encore en phases expérimentales, la thérapie génique est aussi imaginée pour le traitement d'autres types de leucodystrophies, et les essais cliniques se multiplient.

Deux essais cliniques de thérapie génique pour le traitement de la **maladie de Krabbe** ont été ouverts en 2021 aux Etats-Unis :

- GALax-C est un essai de phase 1/ 2 de thérapie génique AAVhu68 pour le traitement de la maladie de Krabbe infantile précoce par injection intracisternale¹, ouvert par la compagnie Passage Bio, Inc. pour établir la sécurité chez 24 enfants de 1 à 9 mois.
- RESKUE est un essai de phase 1/ 2 de thérapie génique AAVrh10 pour le traitement de la maladie de Krabbe par injection intra veineuse, ouvert par la compagnie Forge Biologics, Inc. pour établir la sécurité chez 6 enfants de moins de 12 mois recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

¹ Injection intracisternale : injection dans les citernes cérébrales, élargissements ponctuels de l'espace qui entourent tout le système nerveux central, appelé espace sous-arachnoïdien.

Deux essais cliniques de thérapie génique pour le traitement de la **maladie de Canavan** ont été ouverts en 2021 aux Etats-Unis.

- CANaspire est un essai de phase 1/ 2 de thérapie génique AAV9 pour le traitement de la maladie de Canavan par injection intra veineuse, ouvert par la compagnie Aspa Therapeutics pour établir la sécurité chez 18 enfants de moins de 30 mois.
- CAN-GT est un essai de phase 1/ 2 de thérapie génique rAAV-Olig001 pour le traitement de la maladie de Canavan par injection intra-cérébro-ventriculaire, ouvert par la compagnie Myrtelle Inc. pour établir la sécurité chez 24 enfants de 3 à 60 mois.

Ces essais ouvrent des voies, et interrogent tout à la fois, sur les solutions techniques à privilégier. De nombreuses questions sont posées concernant les méthodes, les modalités des traitements, leur sécurité et leur efficacité. Des questions auxquelles ces essais devront apporter des éléments de réponses.

2. Les médicaments

La thérapie génique ne sera peut-être pas la solution pour toutes les formes de leucodystrophies, pour tous les patients, notamment puisque ces traitements doivent être administrés tôt, au tout début de la maladie. Il existe un besoin réel de médicaments capables d'arrêter des symptômes, ou mieux, d'apporter une amélioration clinique. Certains traitements symptomatiques existent déjà, d'autres sont attendus.

Avec le soutien d'ELA, des essais médicamenteux ont été menés, comme celui débuté en septembre 2015 et conduit en France par le Pr. Crow, testant l'effet « d'inhibiteurs de la transcriptase inverse ²» chez des patients atteints du syndrome d'Aicardi-Goutières. Ces travaux vont se poursuivre par un essai de phase 2 en préparation en Ecosse.

C'est en fait deux essais cliniques pour le traitement du **syndrome d'Aicardi-Goutières** qui sont en préparation :

- AGS-RTI est un essai de phase 2 de trithérapie orale dans le syndrome d'Aicardi-Goutières, en préparation à l'Université d'Edimbourg pour établir l'effet du traitement sur le niveau d'interféron de type I chez 24 enfants de 3 mois à 15 ans.
- RTI in AGS est un essai de phase 1/ 2 de bithérapie orale contre placebo dans le syndrome d'Aicardi-Goutières, en préparation à l'Hôpital pour Enfants de Philadelphie pour établir l'effet du traitement sur l'activation de l'interféron chez 34 enfants de 2 à 18 ans.

ELA a aussi soutenu la recherche sur le **syndrome CACH** et notamment des projets menés par le Pr. van der Knaap et le Dr. Wolf. Aujourd'hui ces travaux ont permis l'ouverture à Amsterdam le 1^{er} juin 2021 du tout premier essai clinique pour le traitement du syndrome CACH, financé à hauteur de 500 000 € par ELA International

L'essai doit établir l'effet du guanabenz (molécule commercialisée depuis de nombreuses années aux Etats Unis et en Europe pour le traitement de l'hypertension chez les adultes) sur la voie de signalisation défectueuse dans la maladie. L'objectif est de tester le plus rapidement

² Transcriptase inverse : enzyme transformant l'ARN en ADN. Dans le syndrome d'Aicardi-Goutières, des molécules produites par la transcriptase inverse sont en excès et sont identifiées par le système immunitaire, déclenchant une inflammation.

possible la sécurité et l'efficacité de la molécule chez 30 enfants âgés de 10 ans au plus au moment de leur inclusion dans l'étude.

EN 2014, ELA a été le sponsor d'une étude testant l'effet du médicament MD1003 chez 60 hommes atteints **d'adrénomyélonéuropathie (AMN)** sans atteinte cérébrale. On savait que l'adrénomyélonéuropathie et la sclérose en plaques (SEP) progressive présentent des similarités. Le médicament MD1003 développé par la startup MedDay Pharmaceuticals pouvant stopper la progression de la maladie chez des patients atteints de sclérose en plaques primaire ou secondaire progressive et améliorer leurs symptômes, un essai randomisé en double aveugle contre placebo a été développé pour tester son effet dans l'adrénomyélonéuropathie.

Cet essai a été financé par ELA à hauteur de 800 000 €. L'évolution très lente de l'adrénomyélonéuropathie rend très difficile la mesure d'impact des médicaments sur la progression de la maladie. Et après deux ans de traitement, il n'a pas été possible de conclure à un effet positif du médicament pour cette forme de leucodystrophie. Grâce au partenariat établi, et suite à la commercialisation du traitement dans d'autres indications, l'ensemble de cet investissement, rendu à ELA, a pu être réinvesti dans d'autres projets de recherche.

Bien que les essais de médicaments pour le traitement de l'adrénomyélonéuropathie n'aient pas encore montré de résultats positifs, beaucoup d'essais cliniques sont aujourd'hui en cours ou en préparation.

- VK0214-102 est un essai de phase 1b du traitement VK0214 contre placebo dans l'adrénomyélonéuropathie, ouvert par la compagnie Viking Therapeutics, Inc. pour établir la sécurité et la pharmacodynamique du traitement chez 36 hommes de plus de 18 ans.
- MT-2-01 est un essai de phase 2/3 du traitement MIN-102 contre placebo dans l'adrénomyélonéuropathie, est en phase de suivi par la compagnie Minoryx Therapeutics, pour établir les effets du traitement sur la progression de la maladie, chez 105 hommes de 18 à 65 ans.
- Un essai de validation de principe de phase 2/3 est en phase de suivi à l'Hospitalet de Llobregat, en Espagne, pour établir l'effet de l'échange plasmatique avec l'albumine chez 5 hommes de 18 à 65 ans atteints d'adrénomyélonéuropathie.
- PXL770-011 est un essai de phase 2 du traitement PXL770 dans l'adrénomyélonéuropathie, est en préparation par la compagnie Poxel SA, pour établir la sécurité et la pharmacodynamique du traitement, chez 24 hommes de 18 à 65 ans.

Pour le traitement de **l'adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc)**, un essai pédiatrique est en cours visant à renforcer l'état du patient avant une greffe de moelle.

- NEXUS est un essai de phase 2 du traitement MIN-102 dans l'adrénoleucodystrophie cérébrale, ouvert par la compagnie Minoryx Therapeutics, pour établir les effets du traitement avant une greffe de moelle, chez 13 garçons de 2 à 12 ans.

Un essai clinique de thérapie à base d'oligonucléotides antisens pour le traitement de la **maladie d'Alexander** a été ouvert en 2021 aux Etats-Unis et aux Pays-Bas.

- ION373-CS1 est un essai de phase 1/ 3 de thérapie intrathécale d'oligonucléotides antisens contre placebo dans la maladie d'Alexander, ouvert par la compagnie Ionis Pharmaceuticals, Inc. pour établir la sécurité et l'efficacité du traitement GFAP-ASO (ION373) sur la motricité, chez 58 patients de 2 à 65 ans.

Synthèse des essais en cours et à venir :

Leucodystrophie	Compagnie	Traitement	Année	Etude
AGS	Université d'Edimbourg <i>Écosse</i>	Trithérapie orale	En préparation	Phase 2
	Hôpital pour Enfants de Philadelphie <i>USA</i>	Bithérapie orale contre placebo	En préparation	Phase 1/2
Alexander	Ionis Pharmaceuticals <i>USA</i>	Thérapie intrathécale d'oligonucléotides antisens contre placebo	2021	Phase 1/3
AMN	Minoryx <i>Espagne</i>	MIN102 contre placebo	2017	Phase 2/3
AMN	Hospitalet de Llobregat <i>Espagne</i>	Echange plasmatique avec l'albumine	2020	Preuve de concept
AMN	Viking Therapeutics <i>USA</i>	VK0214 contre placebo	2021	Phase 1b
AMN	Poxel <i>France</i>	PXL770	En préparation	Phase 2
ALDc	Minoryx <i>Espagne</i>	MIN102	2019	Phase 2
CACH	Vumc <i>Pays Bas</i>	Guanabenz	2021	Essai clinique
Canavan	ASPA Therapeutics <i>USA</i>	Thérapie génique AAV9	2021	Phase 1/2
	Myrtelle <i>USA</i>	Thérapie génique rAAV-Olig001	2021	Phase 1/2
Krabbe	Forge Biologics <i>USA</i>	Thérapie génique AAVrh10	2021	Phase 1/2
	Passage Bio <i>USA</i>	Thérapie génique AAVhu68	2021	Phase 1/2

3. Les actions d'ELA

- **Les appels à projets**

Pour les autres types de leucodystrophies, celles identifiées plus récemment ou pour lesquelles le gène n'est pas encore connu, le chemin jusqu'aux traitements reste long. C'est pour préparer les essais cliniques de demain, qu'ELA a soutenu et soutient de nombreux programmes de recherche fondamentale.

Les experts cherchent à comprendre ces maladies, et ELA les accompagne notamment en lançant chaque année un appel à projets scientifique. Plus de 550 programmes au total depuis les débuts de l'association :

- Comme les travaux préparatoires à la thérapie génique pour le traitement de la Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC), réalisé par des chercheurs de l'Université Autonome de Barcelone, soutenues par ELA depuis de nombreuses années ;
- ou le projet d'une équipe de l'Université Case Western Reserve aux Etats-Unis, visant à tester des milliers de médicaments pour leur capacité de restaurer la myéline, et à valider et faire progresser un ou plusieurs de ces médicaments capables d'améliorer la différenciation des cellules (OPC) et la survie des cellules qui fabriquent la myéline, dans un modèle de la maladie de Pelizaeus Merzbacher (PMD) ;
- ou encore un projet sur la leucodystrophie liée à SLC44A1, découverte récemment, et à laquelle travaillera une équipe de l'Université de Porto au Portugal, pour démêler la pathologie et les mécanismes de la maladie causée par un transport altéré de la choline.

A chaque leucodystrophie ses équipes et ses recherches. Sur les 7 dernières années, ce sont ainsi 16 leucodystrophies qui ont été étudiées avec le soutien d'ELA.

- **Les événements**

ELA s'est tourné vers les experts depuis ses débuts : pour leur transmettre les attentes des familles, leurs donner les moyens financiers de travailler sur les leucodystrophies, mais aussi en ayant à cœur de leur donner un espace de rencontre et de réflexion.

Tous les ans, en personne, ELA a organisé la rencontre des familles et des chercheurs. Le colloque est plus récemment devenu international et est organisé en ligne, en 5 langues. C'est

sans aucun doute un temps fort pour les familles. Mais c'est aussi un moment privilégié pour les experts, l'occasion d'échanger avec les familles et entre eux.

La conversation nourrit les esprits et favorise le progrès. ELA a été l'artisan de ces rencontres et a organisé des congrès, des symposiums et des meetings de plus petite envergure, où les chercheurs se parlent de leucodystrophie.

- **Leuconnect**

Pour aider au diagnostic précoce de la maladie, au traitement des symptômes et à la mise en place d'actions permettant d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, les médecins s'interrogent aussi sur l'histoire naturelle de ces maladies, c'est à dire qu'ils cherchent à établir comment elles apparaissent, quels en sont les premiers signes, et comment elles évoluent, à quel rythme. Les leucodystrophies étant des maladies rares, chaque médecin est amené à voir peu de patients.

Face à la rareté des leucodystrophies et à l'isolement des patients, et pour répondre à la demande des familles, ELA a imaginé **Leuconnect**, un outil innovant capable de réunir les patients et les aidants souhaitant se rencontrer, et ceux désireux d'aider concrètement la recherche en participant à des études cliniques. Développé sur plusieurs années, Leuconnect.com est aujourd'hui une réalité et un succès. C'est une plateforme en ligne qui rassemble une communauté de patients concernés par les leucodystrophies et leurs familles en France et à l'international. L'objectif est de favoriser les liens entre les familles et de faciliter les études cliniques dans le domaine des leucodystrophies, notamment l'étude de leurs histoires naturelles.

Cette plateforme internationale ouverte en 2019 par ELA, aux familles et à la communauté scientifique, existe en cinq langues (allemand, anglais, espagnol, français, italien). Elle est hébergée chez un hébergeur agréé de données de santé et répond aux normes du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Aujourd'hui deux études ont déjà eu lieu sur la plateforme.

- La première étude s'est adressée aux aidants des patients concernés par une leucodystrophie métagénétique (MLD). En partenariat avec ELA, elle a été conduite par la société pharmaceutique Orchard Therapeutics accompagnée du cabinet d'étude indépendant ARGO Santé, pour mieux comprendre l'évolution de la maladie et mesurer son impact sur la qualité de vie et le quotidien des familles.
- Une deuxième étude clinique, menée par le laboratoire Bluebird Bio et ARGO Santé en partenariat avec ELA, s'est adressée aux aidants des patients concernés par l'adrénoleucodystrophie cérébrale (ALDc) pour comprendre l'impact de la maladie sur le quotidien.

Grâce à l'implication des familles et à la mobilisation des équipes scientifiques et des équipes d'ELA, la plateforme a facilité le recrutement des patients et permis une mise en œuvre facile et rapide de ces études.

- Une troisième étude en cours, concerne les femmes ayant une adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD). Elle est conduite par l'équipe du Pr. Wolfgang Koehler de l'université de Leipzig en Allemagne. L'objectif est de caractériser l'expression de la maladie chez les femmes, qui ne présentent pas le même tableau clinique que les hommes. Cette étude est actuellement menée en trois langues (allemand, anglais et français) et les équipes scientifiques réfléchissent à l'ouvrir plus largement.

Leuconnect est devenu un partenaire pour les familles et regroupe aujourd'hui une communauté engagée. C'est aussi un outil précieux proposé par ELA aux professionnels de santé. Voulu par les familles, Leuconnect est un outil innovant, unique en son genre, fruit d'un travail interdisciplinaire, et qui continue d'évoluer pour mieux répondre aux besoins et aux attentes.

Conclusion

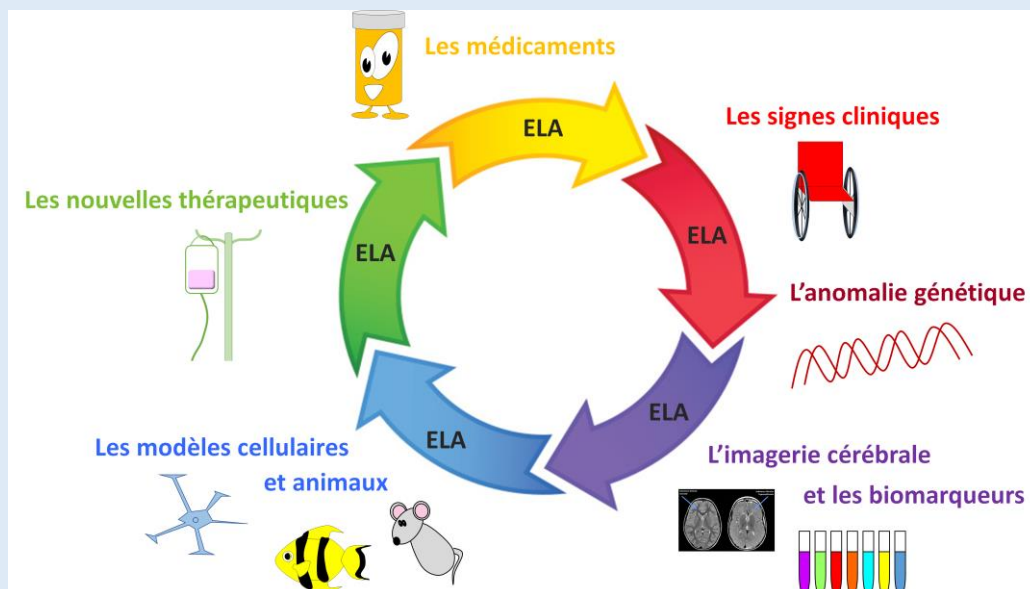
L'objectif ultime : trouver des traitements pour combattre les leucodystrophies. Que ce soit sous forme de greffes, de thérapies géniques ou cellulaires, de médicaments, ou de thérapies physiques, il faut améliorer la qualité de vie des patients et allonger leur espérance de vie.

Après 30 ans de recherche et d'essais thérapeutiques, les deux premiers traitements sont autorisés sous la forme de thérapie génique, pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale et la leucodystrophie métachromatique. Ces traitements sont la partie visible de l'iceberg. La diversité individuelle des patients et des cas cliniques indique que beaucoup de travail reste à faire : le nombre de types leucodystrophies continue d'augmenter et chacune peut se présenter sous plusieurs formes.

Depuis 30 ans, ELA accélère la recherche sur les leucodystrophies et soutient de nombreux projets qui ont conduit à une meilleure compréhension de ces maladies et des mécanismes biologiques impliqués.

Accélérer la recherche

Pour répondre aux attentes des patients et de leurs familles et trouver des traitements le plus rapidement possible, la recherche doit être menée sur tous les fronts. ELA a depuis sa création le souhait d'accélérer la recherche sur les leucodystrophies, en récoltant des fonds auprès du public et en finançant des recherches et des initiatives qui abordent tous les aspects de la maladie.



Par l'analyse phénotypique (signes cliniques) et génétique, l'étude des marqueurs, de modèles cellulaires et animaux, les chercheurs ont amélioré leur connaissance de ces maladies et développent aujourd'hui des traitements pour gagner le combat contre les leucodystrophies.

Mais voilà, il faut garder à l'esprit que ces nouvelles thérapies ne s'adressent pas à tous. 5% des enfants ayant ces leucodystrophies vont pouvoir envisager ces traitements. Pour les autres, la fenêtre thérapeutique sera dépassée et d'autres solutions sont à trouver. La recherche et la découverte de biomarqueurs pourrait faciliter le diagnostic précoce.

Le dépistage néonatal permet l'identification des patients à la naissance. Avec la découverte de traitements efficaces, le dépistage pourrait offrir la possibilité de proposer ces traitements avant que la maladie n'ait évolué de façon significative, avant que des dommages irréparables n'aient eu lieu.

Depuis ses débuts, c'est plus de 46,7 millions d'euros investis dans plus de 550 programmes de recherche à travers le monde. L'année dernière encore, 12 projets de recherche sur les leucodystrophies ont été soutenus à hauteur de 1 105 557 € et un essai clinique pour le syndrome CACH recevra une enveloppe globale de 500 000€. Depuis 30 ans, ELA se bat pour rompre l'isolement des malades et de leurs proches, et pour maintenir l'effort de recherche sur ces maladies, malgré les coûts élevés et le nombre limité de patients qui bénéficieraient du traitement. Accélérer la recherche et aider les malades aujourd'hui, pour gagner demain le combat contre les leucodystrophies, reste la priorité d'ELA.