Rapport d'Activité recherche 2024

ELA International - GEIE

ELA International soutient financièrement de nombreux projets qui permettent :

- de mieux comprendre les mécanismes biologiques impliqués dans les leucodystrophies et d'identifier de nombreux gènes responsables de la maladie,
- de participer à des essais de thérapie génique sur certaines formes de leucodystrophies ou encore des essais médicamenteux à partir de molécules connues.

1 684 882 € alloués à la recherche en 2024

5 programmes terminés et évalués comme réussis par le conseil scientifique d'ELA

2 projets cliniques pour 422 500 €

Marjo van der Knaap,
Pays-Bas, syndrome CACH

- "Étude pilote visant à explorer la sécurité, la tolérance, le profil pharmacocinétique et l'efficacité potentielle du Guanabenz chez des patients atteints du syndrome CACH (VWM) apparu au début de l'enfance"

Florian Eichler,
États-Unis,
adrénoleucodystrophie liée à l'X

- "Traitement du syndrome des jambes sans repos chez les femmes atteintes d'adrénoleucodystrophie liée à l'X : un point clé pour améliorer le sommeil et la performance de la marche"

Résultats de l'appel d'offres

Chaque année, ELA publie un appel d'offres destiné à la communauté scientifique internationale. Les projets déposés sont évalués par le conseil scientifique d'ELA (voir p.42-43) qui sélectionne ceux qui bénéficieront d'un financement.
21 formes de leucodystrophies ont été étudiées au cours des 10 dernières années.

8 nouveaux projets pour un montant de 1 481 119 € sur 2 ans

769 297 € en 2024

47 % du budget global alloué pour les nouveaux projets à destination de l'Europe

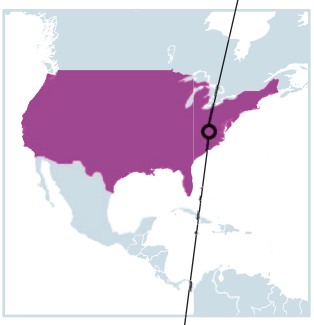
6 formes de leucodystrophies (ALD, ALSP, Canavan, HBSL, LBSL et MLC)*

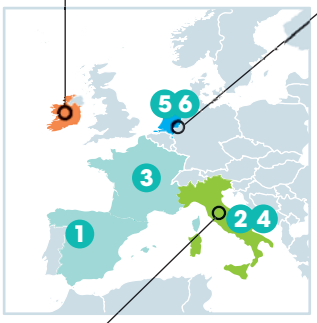
Florian Eichler
États-Unis · 1 équipe
2 ans · ALSP
Édition du génome des cellules souches hématopoïétiques pour l'ALSP
200 000 €

Lee Coffey
Irlande · 1 équipe
2 ans · Canavan
Évolution du transgène ASPA en vue d'une thérapie génique de nouvelle génération pour la maladie de Canavan
159 589 €

Marc Engelen
Pays-Bas · 1 équipe
2 ans · LBSL
Développement d'un modèle de la maladie
200 029 €

Stephan Kemp
Pays-Bas · 2 équipes
2 ans · ALD
Développement d'un test pour caractériser les variants d'ABCD1
177 887 €





Keith Van Haren
États-Unis · 1 équipe
2 ans · ALD
Test pré-clinique d'une thérapie à base d'anticorps
200 000 €

Elena Ambrosini
Italie · 2 équipes · 2 ans
MLC
Recherche de nouveaux mécanismes moléculaires et de stratégies thérapeutiques potentielles
147 000 €

Hyun-Ho Lim
Corée du Sud · 1 équipe
2 ans · MLC
Étude des mécanismes moléculaires liés à la MLC
198 069 €

Dominik Froehlich
Australie · 1 équipe
2 ans · HBSL
Développement et optimisation de thérapie génique
198 545 €

6 projets renouvelés pour un montant de 493 085 €

1. **Assumpció Bosch,** Université Autonome de Barcelone, Espagne • **Thérapie génique pour traiter la leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC) : 50 414** €
2. **Alessio Cantore et Angela Gritti,** Hôpital San Raffaele, Milan, Italie • **Thérapie génique dirigée vers le foie avec des transgènes à biodisponibilité améliorée pour traiter la pathologie du système nerveux dans la leucodystrophie à cellules globoïdes : 96 000** €
3. **Martine Cohen-Salmon,** Centre Interdisciplinaire de Recherche en Biologie, Collège de France, Paris, **Denis Vivien,** CHU de Caen Normandie, France • **Restaurer la couverture périvasculaire des astrocytes associée au déficit en MLC1 pour guérir la MLC : 94 000** €
4. **Angela Gritti et Eugenio Montini,** Hôpital San Raffaele, Milan, Italie • **Développement de technologies d'édition pour traiter la maladie d'Alexander : 100 000** €
5. **Stephan Kemp et Noam Zelcer,** Centre médical universitaire, Université d'Amsterdam, Pays-Bas • **Reroutage métabolique médié par SCD1 de la synthèse des acides gras à très longue chaîne dans l'adrénoleucodystrophie : une nouvelle stratégie thérapeutique : 102 673** €
6. **Marjo van der Knaap,** Centre médical universitaire VU, Amsterdam, Pays-Bas • **Interrompre la réponse au stress intégrée dérégulée dans le syndrome CACH : 49 999** €

* *ALD : Adrénoleucodystrophie • ALSP : Leucoencéphalopathie héréditaire diffuse à sphéroïdes axonaux et cellules gliales pigmentées • Canavan : Maladie de Canavan • HBSL : Hypomyélinisation avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle épinière et spasticité de la jambe • LBSL : Syndrome de leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle épinière-élévation des lactates • MLC : Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux.*

La plateforme Leuconnect

leuconnect.com est une plateforme en ligne qui rassemble une communauté de patients et de familles concernée par les leucodystrophies en France et à l'international. L'objectif est de **permettre une mise en œuvre facile et rapide des études cliniques en ligne.** L'hébergeur de la plateforme est agréé pour stocker des données de santé et répond aux normes du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Leuconnect continue de séduire les familles et les professionnels de santé, en leur offrant une interface unique, hybride entre un registre de patients et un système d'étude clinique en ligne.

Composition de la cohorte en ligne

19 types de leucodystrophies

35 pays

Études en cours sur Leuconnect :

SMART-ALD

Cette étude autour des patientes atteintes d'adrénoleucodystrophie est ouverte aux germanophones et conduite par l'équipe du Pr Wolfgang Koehler de l'université de Leipzig (Allemagne). Elle est issue d'un appel d'offres exceptionnel de 2020. Elle a réussi à recruter le nombre total de patientes attendues en Allemagne. L'étude a pour objectif d'établir l'utilité d'un suivi médical personnalisé à l'aide d'objets connectés, afin d'améliorer la prise en charge du patient et donc sa qualité de vie.

Qualité de vie des femmes atteintes d'adrénoleucodystrophie liée à l'X

Une seconde étude portant sur la qualité de vie des femmes atteintes d'adrénoleucodystrophie liée à l'X et conduite par l'équipe du Pr Wolfgang Koehler est également en cours sur Leuconnect. Elle est accessible en 5 langues : allemand, anglais, espagnol, français et italien. Les inscriptions se poursuivent et l'étude a été prolongée jusqu'en 2025, avec l'objectif d'inclure le nombre le plus important possible de femmes porteuses du gène pour des résultats plus significatifs et probants.

Syndrome des jambes sans repos chez les femmes porteuses du gène de l'adrénoleucodystrophie

Cette troisième étude est menée par les équipes du Pr Eichler à Boston et du Pr Engelen à Amsterdam. Elle s'intéresse au syndrome des jambes sans repos chez les femmes porteuses du gène de l'adrénoleucodystrophie et au traitement de ce syndrome chez ces patientes. L'étude nécessitera dans sa deuxième partie l'intervention des cliniciens : les patientes devront donc se rendre sur les sites de l'étude pour y être suivies. Ces contraintes cliniques et géographiques limitent l'accès à l'étude aux patientes de ces centres, et imposent de parler anglais ou néerlandais. Le déclenchement de la phase interventionnelle de l'étude est prévu dans la continuité de la première phase ouverte cette année.

Les événements

Colloque Familles/Chercheurs 6 et 7 avril en visioconférence

Témoin des attentes et de l'intérêt constant des familles pour les échanges avec les chercheurs, ce colloque s'est déroulé sur deux après-midi consécutives. Quatre sessions étaient proposées autour de plusieurs types de leucodystrophie :

- Adrénoleucodystrophie (ALD) - adrénomyéloneuropathie (AMN),
- Génétique et leucodystrophies indéterminées - maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) et autres leucodystrophies hypomyélinisantes,
- Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC), syndrome CACH, maladie d'Alexander et maladie de Canavan,
- Syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS), maladie de Krabbe et leucodystrophie métachromatique (MLD), maladies du spectre de Zellweger.

6 langues traduction simultanée en allemand, anglais, espagnol, français, italien et tchèque

20 interprètes

19 chercheurs

225 connectés

22 pays représentés

Les sessions ont été enregistrées et sont accessibles en ligne sur le site d'ELA International. Les résumés des travaux scientifiques des chercheurs ont été rassemblés dans le supplément d'ELA infos n° 126 :
https://ela-asso.com/wp-content/uploads/2024/06/ELA-mag-126sup-v04.pdf

Symposium
2 et 3 décembre à Luxembourg

Le symposium était placé sous le Haut patronage de Son Altesse Royale la Grande Duchesse. Il a rassemblé des experts des leucodystrophies et des représentants de familles de plusieurs pays. Durant 3 demi-journées, chercheurs et représentants des familles ont pu échanger sur 3 sujets différents, lors des sessions dédiées :

- dépistage néonatal et recherche de biomarqueurs,
- inclusion des données en vie réelle lors d'essais cliniques,
- actualité sur la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD).

Pour répondre aux attentes des familles, ELA International va lancer **un appel d'offres exceptionnel d'un montant de 500 000 €** pour financer des projets spécifiquement liés à la PMD.

21 chercheurs

11 représentants de familles

Le comité d'éthique

Ce comité est constitué de représentants de familles d'ELA de plusieurs pays européens, d'experts de l'éthique, du droit, des sciences humaines, de l'industrie pharmaceutique et de scientifiques, favorisant ainsi un travail collégial et multidisciplinaire (voir p.44-45). Cette diversité assure une réflexion équilibrée lors de l'évaluation de questions d'éthique. Le professeur Grégoire Moutel, expert de ces questions au CHU de Caen, anime les réunions du comité. Ces dernières sont traduites en 3 langues (anglais, espagnol et français), permettant à chaque membre de participer dans sa langue.

Début 2024, le comité d'éthique a finalisé son avis sur le dépistage néonatal des leucodystrophies. Les discussions suivantes se sont concentrées sur l'accès aux traitements innovants.

Défense des droits des patients

Takeda entend la voix des patients

En 2012, Takeda démarrait un essai clinique pour évaluer l'efficacité d'une thérapie par enzyme de substitution dans la leucodystrophie métachromatique (MLD). À l'automne 2023, Takeda annonce que l'essai clinique en cours n'a pas atteint les objectifs de la phase 2, et l'arrêt de la production de la molécule. ELA International recueille des témoignages de familles concernées afin de collecter leurs observations et avis à propos du traitement. Un document compilant tous ces témoignages est transmis au président de Takeda par ELA International. En décembre 2024, lors d'une réunion organisée par ses soins, la société Takeda a informé les représentants des associations de patients que l'essai est bien arrêté mais que la production de la molécule sera maintenue, et que les patients de l'essai clinique pourront recevoir le traitement tant que leur condition de santé le permet, et que la famille décide de le poursuivre.

Dépistage néonatal

Avec les découvertes des premiers traitements pour certaines formes de leucodystrophies, les premiers programmes de dépistage néonatal ont pu être envisagés. Pour être efficaces, les traitements doivent être administrés le plus tôt possible, et, dans ce contexte, le dépistage néonatal joue un rôle crucial. Au cours de l'année 2023, le comité d'éthique d'ELA International s'est réuni pour définir son positionnement relatif aux enjeux du dépistage néonatal. L'avis final rendu considère que la leucodystrophie métachromatique (MLD) et l'adrénoleucodystrophie (ALD) remplissent les critères nécessaires pour leur inscription au programme de dépistage néonatal. Aujourd'hui, ces deux leucodystrophies sont dépistées dans 11 pays en Europe.
C'est dans ce contexte qu'en juillet 2024, ELA a déposé auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) une saisine pour "la mise en place du dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et la leucodystrophie métachromatique en population générale".

Remboursement pérenne de l'atidarsagene autotemcel pour le traitement de la leucodystrophie métachromatique

Depuis décembre 2020, l'atidarsagene autotemcel (plus connu sous le nom de Libmeldy®) est autorisé sur le marché européen. Ce traitement de thérapie génique, disruptif dans la prise en charge de la MLD, est aujourd'hui accessible uniquement par accès précoce en France. Ce dispositif permet l'accessibilité au traitement pour les patients éligibles et son remboursement par la sécurité sociale. Toutefois, cette accessibilité doit être renouvelée tous les ans auprès de la HAS par le laboratoire commercialisant ce traitement. Sollicitée par cette dernière, ELA France a contribué à l'évaluation du Libmeldy® pour le renouvellement de son accès précoce, et dans la perspective d'un remboursement plus pérenne.

ELA est le 1er financeur associatif de la recherche sur les leucodystrophies au monde