ELAinfos

118

Supplément

Juin 2022
Revue trimestrielle
de l'Association Européenne
contre les Leucodystrophies

Colloque Familles/Chercheurs 2022

les 30 ans d'ELA marquent le tournant vers les essais cliniques.

sommaire

Supplément n° 118 • juin 2022

JOUR 1

4 **Adrénoleucodystrophie ALD - adrénomyéloneuropathie AMN**

4 • **Stephan KEMP :** Résultats de l'étude pilote néerlandaise pour le dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X

6 • **Florian EICHLER :** Essais cliniques à venir pour les femmes ayant une ALD et les hommes ayant une AMN

6 **Génétique et leucodystrophies indéterminées – Maladie de Pelizaeus-Merzbacher PMD - POLR3-HLD 4H**

6 • **Isabelle THIFFAULT :** Aux portes du diagnostic : Utiliser les nouvelles technologies, l'analyse dynamique et la recherche pour trouver les nouveaux gènes des leucodystrophies

7 • **David ROWITCH :** Diagnostic avancé, génomique fonctionnelle et nouveaux traitements pour la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD)

7 • **Nicole WOLF :** Maladie de Pelizaeus-Merzbacher, leucodystrophies liées à POLR3 et les rares leucodystrophies hypomyélinisantes - que pouvons-nous apprendre de chaque maladie sur l'hypomyélinisation

7 • **Vivi HEINE :** Une plateforme de recherche sur les cellules souches de patients pour les leucodystrophies

JOUR 2

8 **Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux MLC, syndrome CACH, maladies de Canavan et d'Alexander**

8 • **Assumpció BOSCH :** Thérapie génique préclinique par transduction gliale spécifique, pour la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux

8 • **Marjo van der KNAAP :** Actualité sur le syndrome CACH / VWM

9 • **Angela GRITTI & Vasco MENEGHINI :** Explorer de nouvelles technologies d'édition de gènes comme traitements potentiels de la maladie d'Alexander

10 **Syndrome d'Aicardi-Goutières AGS, Maladie du spectre de Zellweger, maladie de Krabbe et leucodystrophie métachromatique MLD**

10 • **Yannick CROW :** Syndrome d'Aicardi-Goutières : une mise à jour

10 • **Bwee Tien POLL-THE :** Maladie du spectre de Zellweger : les normes de soins

Supplément n° 118 • juin 2022 : 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 • **Directeur de la publication :** Guy Alba • **Conception et réalisation :** Service Communication ELA • **Crédits photos :** Photo de couverture ANIRUDH/Unsplash • **Impression :** La Nancéienne d'Impression • **Commission paritaire :** n° 0126H84204 • 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".

Certifié PEFC

Ce produit est issu de forêts gérées durablement et de sources contrôlées.

PEFC 10-31-1260

pefc-france.org

édito

30 ans de recherche avec ELA

À défaut de pouvoir résumer 30 ans de recherche avec ELA, je préfère vous en présenter les étapes clés.

1992 : Création d'ELA

Cette année-là, avec une poignée de familles françaises concernées par l'adrénoleucodystsrophie (ALD), nous créons l'Association Européenne contre les Leucodystrophies (ELA). Nous avions déjà la certitude que pour trouver plus rapidement des traitements, il fallait élargir le champ des recherches à l'ensemble des leucodystrophies, et rassembler les malades à l'échelon européen. Ensemble on est plus fort !
Cette même année, la découverte du gène de l'ALD par des chercheurs français, Patrick Aubourg-Nathalie Cartier-Jean-Louis Mandel, finit de nous convaincre que nous sommes sur la bonne voie.
Les années suivantes nous ont permis d'augmenter nos financements et de multiplier les programmes de recherches. Grâce à un conseil scientifique rassemblant les meilleurs experts mondiaux, nous avons professionnalisé notre approche, tant pour sélectionner que pour évaluer les projets retenus. C'est ainsi que nous avons pu franchir les étapes fondamentales depuis la découverte du gène jusqu'à la thérapie génique de l'ALD.

2004 : Création de la Fondation de Recherche ELA

En 2004, le ministère de la recherche française décide de soutenir la création de nouvelles fondations en abondant la dotation initiale d'un montant équivalent à celui apporté par les fondateurs. ELA a su saisir cette opportunité et c'est ainsi qu'elle a pu créer la Fondation ELA dotée de 20 millions d'euros, la moitié provenant de l'association et l'autre moitié du ministère. Cela nous a permis d'augmenter nos financements recherche jusqu'à 4 millions par an, et surtout d'obtenir un premier succès de traitement par thérapie génique chez quatre enfants (2006-2010) atteints d'ALD, une première mondiale saluée par les plus grandes revues scientifiques.

2015 : La Création d'ELA International

Pour aller plus loin et plus vite, la création d'ELA International s'est imposée comme une évidence. Le temps était venu de rassembler le plus grand nombre de malades dans des cohortes homogènes. Ainsi, ELA International s'est donné pour mission de renforcer les liens entre les associations ELA en Europe, de diversifier nos financements recherche et d'associer plus largement les patients et leurs familles aux essais cliniques tout en se préoccupant du confort des malades, un enjeu majeur pour la découverte de nouveaux traitements.

2021 : Skysona et Libmeldy, deux premiers traitements par thérapie génique sont autorisés respectivement pour l'ALD et pour la leucodystrophie métachromatique (MLD).

Ces deux découvertes n'auraient jamais eu lieu sans l'apport capital d'ELA et nous pouvons légitimement en être fiers.
Mais ce succès indéniable reste très fragile car les négociations pour leur prise en charge financière par les autorités de santé sont difficiles, voire bloquées dans certains pays européens, dont la France. Aujourd'hui, ces traitements ne sont toujours pas disponibles pour les enfants qui en auraient besoin. Il y a clairement une menace qui pèse sur les thérapies géniques, et la bataille n'est pas encore gagnée.
Il n'en demeure pas moins que ce sont deux belles réussites auxquelles ELA a pris une large part. Ces essais transformés en appellent d'autres. Depuis 2015, ils se multiplient et entraînent une dynamique de recherche sur les leucodystrophies encore jamais connue auparavant. Merci à tous de contribuer à cet élan, et de partager cet espoir avec toutes les familles d'ELA.

Guy Alba,
Président ELA International

Colloque Familles/Chercheurs 2022

les 30 ans d'ELA marquent le tournant vers les essais cliniques.

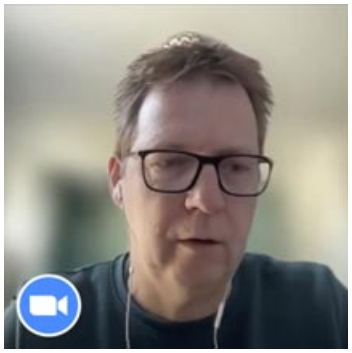
Après une première édition réussie l'année dernière, ELA international a renouvelé cette année le colloque Familles/Chercheurs en virtuel. Le programme scientifique axé sur les essais cliniques, a réuni une vingtaine d'experts internationaux et plus de cent quatre-vingt familles. La traduction simultanée en cinq langues a permis une nouvelle fois d'ouvrir l'évènement aux familles internationales – seize nationalités étaient représentées. Retrouvez ci-dessous les résumés des chercheurs :

Jour 1

Adrénoleucodystrophie ALD – adrénomyéloneuropathie AMN

Stephan KEMP : *Associate professor, Amsterdam UMC, the Netherlands and project leader of the SCAN study*

Résultats de l'étude pilote néerlandaise pour le dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X



L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie neurodégénérative dévastatrice. Des mutations du gène ABCD1 entraînent une accumulation toxique d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans les glandes surrénales, la moelle épinière et le cerveau. À la fois les hommes et les femmes atteints d'adrénoleucodystrophie peuvent développer des symptômes. Les patients de sexe masculin sont à risque de développer une insuffisance surrénalienne et une leucodystrophie progressive (ALD cérébrale). Les filles atteintes ont un très faible risque (<1 %) de développer une maladie surrénalienne ou une ALD cérébrale. À l'âge adulte, les hommes et les femmes atteints d'adrénoleucodystrophie développeront une maladie de la moelle épinière à progression lente pour laquelle aucun traitement n'est encore disponible. L'insuffisance surrénalienne peut être traitée avec succès par une hormonothérapie substitutive. Une greffe de moelle osseuse peut stopper l'évolution souvent mortelle de l'ALD cérébrale à condition que l'intervention soit réalisée à un stade très précoce de la maladie, qui est souvent manqué. Le dépistage néonatal donne accès à cette "fenêtre" d'opportunité thérapeutique et permet le suivi et l'initiation rapide du traitement des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie, évitant ainsi des dommages irréversibles et sauvant des vies.

Histoire du dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie

Déjà en 2004, lors de la réunion du Comité consultatif national pour le dépistage néonatal des États-Unis, le Dr. Hugo Moser avait suggéré d'ajouter l'adrénoleucodystrophie au panel du dépistage néonatal. Le problème à l'époque était qu'il n'était pas possible de dépister les bébés à la naissance. Il n'y avait pas de test disponible pour le dépistage à haut débit qui est nécessaire pour l'analyse de nombreux échantillons chaque jour. Pour pallier cela, le Dr. Moser a levé des fonds et recruté une équipe de chercheurs à l'Institut Kennedy Krieger (Baltimore, EU) pour identifier un biomarqueur approprié et développer un test utilisant la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS). En 2006, l'équipe a identifié le C26 : 0-lysophosphatidylcholine (C26 : 0-lysoPC) dans des taches de sang séché d'homme ayant une adrénoleucodystrophie.

En avril 2012, suite au décès de leur fils, Aidan, atteint d'adrénoleucodystrophie cérébrale et diagnostiqué trop tard, la famille Seeger a rédigé et soutenu l'adoption de la loi d'Aidan dans l'état de New York, aux États-Unis. Le projet de loi a été approuvé en février 2013 et est devenu loi en mars 2013. Le 30 décembre 2013, le laboratoire de dépistage néonatal de l'état de New York a commencé à tester les bébés pour l'adrénoleucodystrophie. Aujourd'hui, avril 2022, 27 autres états américains ont commencé le dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie.

Aux Pays-Bas

En 2013, les Drs. Marc Engelen et Stephan Kemp ont proposé l'adrénoleucodystrophie pour inclusion dans le programme néerlandais de dépistage néonatal. En 2015, le Ministère néerlandais de la santé a adopté l'avis du Conseil néerlandais de la santé ("Dépistage neonatal : nouvelles recommandations") pour étendre le programme néerlandais de dépistage néonatal à 14 maladies supplémentaires, dont l'adrénoleucodystrophie. Contrairement aux États-Unis où tous les bébés sont dépistés pour l'adrénoleucodystrophie, le Conseil néerlandais de la santé a recommandé que "le dépistage de l'adrénoleucodystrophie n'est utile que chez les nouveau-nés de sexe masculin, car les symptômes chez les femmes surviennent généralement plus tard et ne peuvent pas être traités". Cette décision est conforme aux critères de Wilson et Jungner pour le dépistage néonatal

(Organisation mondiale de la santé, 1968) qui stipulent qu'un diagnostic précoce doit bénéficier au nouveau-né.

La recommandation faite par le Conseil néerlandais de la santé de ne dépister que les garçons a posé un défi. Le dépistage néonatal spécifique au sexe n'existe nulle part dans le monde. Par conséquent, aucun exemple ne pouvait être utilisé. Le développement d'un dépistage de l'adrénoleucodystrophie réservé aux garçons a nécessité une étude pilote.
En 2018, le Dr. Stephan Kemp de l'UMC d'Amsterdam a été invité à devenir le chef du projet pilote. Cette étude pilote est devenue connue sous le nom d'étude SCAN (SCreening pour l'ALD aux Pays-Bas, "the Netherlands").

Les objectifs de l'étude SCAN étaient les suivants :

- 1 - concevoir un algorithme de dépistage réservé aux garçons qui identifie les hommes atteints d'adrénoleucodystrophie sans identifier des maladies incurables ;
- 2 - intégrer cet algorithme dans la structure du programme néerlandais de dépistage néonatal sans nuire au dépistage néonatal actuel ;
- 3 - évaluer les implications pratiques et éthiques du dépistage de l'adrénoleucodystrophie uniquement chez les garçons ;
- 4 - la mise en place d'un suivi complet adapté aux patients et aux parents.

L'équipe du projet était composée de représentants de l'Institut national de la santé publique et de l'environnement (RIVM), de deux des cinq laboratoires néerlandais de dépistage néonatal, du Département de génétique humaine, du laboratoire Maladies métaboliques génétiques et du Centre pour les leucodystrophies d'Amsterdam de l'UMC d'Amsterdam.

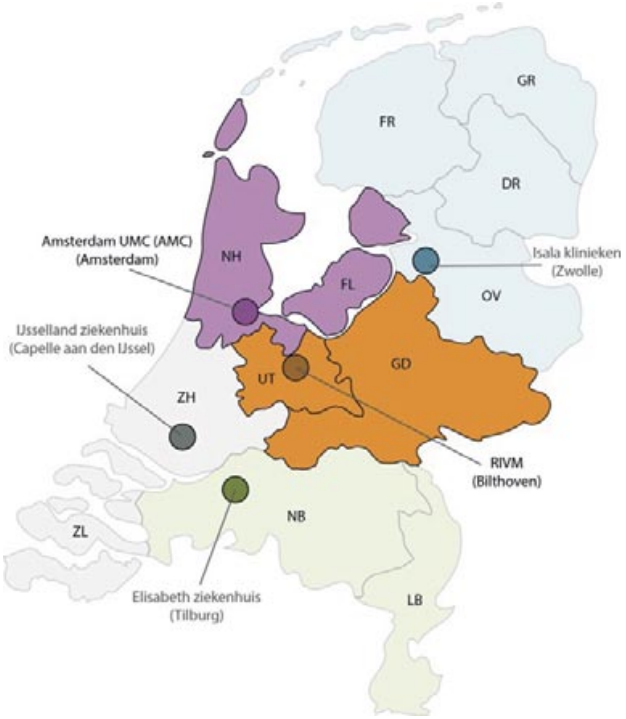
L'algorithme à 4 niveaux a été développé et validé (Figure 1). Le dépistage commence dans le laboratoire de dépistage néonatal avec l'analyse de C26 : 0-lysoPC dans la tache de sang séché (Niveau 1). Les cartes de dépistage néonatal avec un C26 : 0-lysoPC au-dessus du niveau seuil iront au niveau 2 du Département de génétique humaine de l'UMC d'Amsterdam. Au niveau 2, le nombre de chromosomes X est compté (les hommes ont 1 chromosome X et les femmes ont 2 chromosomes X).

Les cartes des garçons iront ensuite au niveau 3 et seront à nouveau analysées pour C26 : 0-lysoPC, mais maintenant avec une méthode plus sensible. Si C26 : 0-lysoPC est à nouveau élevé, la carte passera au niveau 4 pour le test génétique du gène ABCD1 (Figure 1). Les niveaux 3 et 4 sont effectués dans le laboratoire des maladies génétiques métaboliques de l'UMC d'Amsterdam. En cas de 4e niveau positif, la famille est informée et le garçon est référé au centre d'expertise de l'adrénoleucodystrophie du Centre pour les leucodystrophies d'Amsterdam à l'UMC d'Amsterdam.

Figure 1 : L'algorithme néerlandais de dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie à 4 niveaux

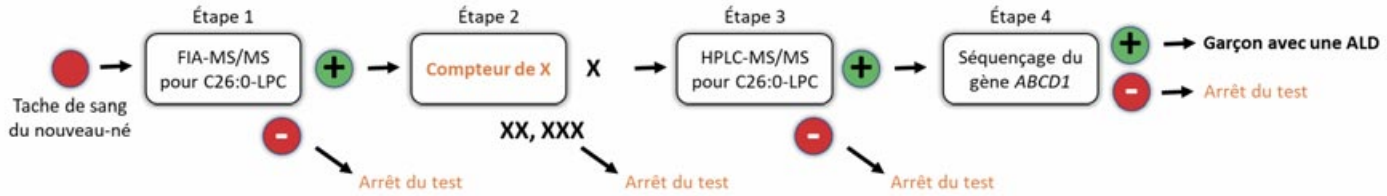
En 2021, l'étude SCAN a été déployée dans deux régions de dépistage sur cinq aux Pays-Bas (Figure 2). Ces deux régions couvrent 4 provinces (Noord-Holland, Flevoland, Utrecht and Gelderland). Tous les bébés nés entre le 1er janvier et le 31 décembre se sont vus proposer un dépistage de l'adrénoleucodystrophie. Les parents ont été informés via une brochure d'information (distribuée au troisième trimestre de la grossesse et à nouveau avant de faire le prélèvement au talon) et le site Web de l'étude SCAN (https://scanstudie.nl/).

Figure 2 : Pour le système de dépistage néonatal, les Pays-Bas sont divisés en 5 régions. Chaque région possède son propre laboratoire de dépistage. L'étude SCAN a été réalisée dans 2 régions de dépistage néonatal composées de 4 provinces : Noord-Holland (NH), Flevoland (FL), Utrecht (UT) and Gelderland (GD). Deux laboratoires de dépistage néonatal ont été impliqués : Amsterdam UMC (lieu AMC) et Bilthoven (RIVM).



Les parents ont également été invités à donner leur consentement éclairé pour participer au projet pilote. Même si les filles ne sont pas dépistées pour l'adrénoleucodystrophie, les parents d'une fille ont été invités à participer car nous devions tester et valider l'algorithme de dépistage.

En 2021, un total de 71 200 nouveau-nés (garçons et filles) ont été inclus dans cette étude pilote. L'étude SCAN a permis de détecter quatre garçons atteints d'adrénoleucodystrophie. La prévalence à la naissance des garçons atteints d'adrénoleucodystrophie dans cette cohorte de dépistage est donc de 1 sur 18 000 nouveau-nés et de 1 sur 9 000 garçons. Lorsqu'un garçon atteint d'adrénoleucodystrophie a été identifié,

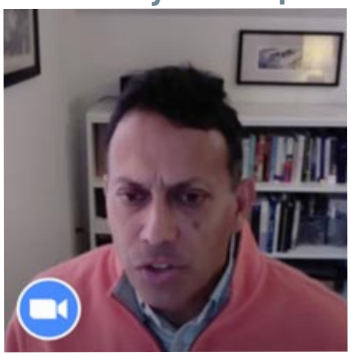


les parents ont été informés par le médecin de famille et dans les 24 heures, ils ont été vus par un neurologue pédiatrique du centre d'expertise en adrénoleucodystrophie de l'UMC d'Amsterdam.

Actuellement, nous préparons le début du dépistage national de l'adrénoleucodystrophie qui devrait débuter en 2023.

Florian EICHLER : *Professeur Associé de Neurologie, Harvard Medical School, Boston, États-Unis*

Essais cliniques à venir pour les femmes ayant une adrénoleucodystrophie et les hommes ayant une adrénomyéloneuropathie



C'est une période d'espoir pour les adultes atteints d'adrénoleucodystrophie (ALD), car de nombreuses idées nouvelles, des partenariats et des essais émergent. Comme cela est nécessaire pour que des progrès se produisent, de multiples parties prenantes du monde universitaire, des associations et de l'industrie doivent travailler ensemble. Cela se passe dans le domaine de l'adrénoleucodystrophie.
Après un premier essai mondial passionnant sur l'agoniste PPAR gamma leriglitazone (Minoryx), il a été reconnu que même si l'effet mesuré sur l'adrénomyéloneuropathie était modeste, il pouvait avoir un impact sur la prévention de la progression de l'ALD cérébrale. Ceci est maintenant exploré plus avant. Deux autres petites molécules orales sont sur le point d'être testées dans des essais séparés en Europe et aux États-Unis (Poxel). Au-delà de la thérapie génique pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale chez l'enfant, une nouvelle forme de thérapie génique émerge également pour l'adrénomyéloneuropathie adulte (SwanBio). Différente de la thérapie génique pour les garçons qui doivent subir une chimiothérapie avant de recevoir des cellules corrigées par le gène, cette thérapie génique est administrée directement dans l'espace du liquide céphalorachidien, comme ce qui se passe lors d'une ponction lombaire, et aucune chimiothérapie n'est nécessaire.

Parallèlement, il y a aussi un premier essai sur le point de commencer, pour les femmes atteintes d'adrénoleucodystrophie éprouvant une gêne au niveau des jambes. Cet essai est parrainé par ELA International. Il est mis en œuvre par des centres à Boston et à Amsterdam, et nous prévoyons de commencer les inscriptions à la fin de l'été. Dans l'ensemble, nous nous attendons à ce que tous ces progrès accélèrent les études pour les adultes atteints d'adrénoleucodystrophie et permettent de meilleurs résultats pour les patients et les familles.

Génétique et leucodystrophies indéterminées – Maladie de Pelizaeus-Merzbacher PMD – POLR3-HLD 4H

Isabelle THIFFAULT : *Institut de recherche Children's Mercy, Centre de Médecine Génomique, Kansas City, États-Unis*

Aux portes du diagnostic : Utiliser les nouvelles technologies, l'analyse dynamique et la recherche pour trouver les nouveaux gènes des leucodystrophies

L'Institut de recherche Children's Mercy de Kansas City aux États-Unis a mis en place un programme à grande échelle sur les maladies génomiques nommé "Réponses génomiques pour les enfants" (GA4K) pour étendre les capacités de diagnostic et cataloguer les génomes et les phénotypes des maladies rares. Un recrutement étendu à toutes les maladies rares pédiatriques a permis que la plupart des patients ayant des tests génétiques non-conclusifs ou n'ayant pas réalisé de test génétique préalable, soient inclus dans l'étude.

Les travaux récents ont montré qu'après réanalyse des données de séquençage de l'exome (ES) ou du séquençage du génome (GS), des nouveaux résultats étaient obtenus chez plus de10 % des patients ayant préalablement des tests génétiques négatifs, maintenant le taux de réponse diagnostique globale des patients à un taux inférieur à 50 %. Les facteurs prédominants qui permettent l'obtention de nouveaux diagnostics viennent de publications récentes établissant de nouvelles associations entre gènes et maladies, souvent permises par le partage de données, comme avec le système GeneMatcher, ou en élargissant le spectre phénotypique de gènes pathogènes connus, c'est-à-dire en établissant un lien nouveau entre le tableau clinique du patient et un gène déjà connu pour son implication dans d'autres maladies. De plus, les progrès rapides des technologies de séquençage et l'augmentation de données partagées disponibles offrent une capacité accrue pour améliorer le taux de diagnostic.

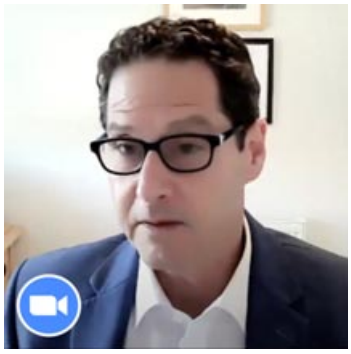
Grâce à cela, les échantillons séquencés ou analysés il y a plus de 3 à 5 ans peuvent également bénéficier d'un reséquençage pour améliorer l'étendue génétique couverte, ou bénéficier d'une nouvelle analyse incluant de meilleures méthodes de filtrage, des détails phénotypiques nouveaux, ou des données ethniques nouvelles.

Plusieurs outils d'intelligence artificielle ont émergé pour comparer les caractéristiques des variants/locus afin de prioriser de façon automatique les candidats de variants génétiques à analyser.
De plus, il a été démontré que le séquençage du génome à lecture longue (c'est-à-dire avec la méthode PacBio) détecte les variants non identifiés par le séquençage à lecture courte, en particulier ceux liés aux variations de structure complexes, y compris les inversions et les duplications inversées, ainsi que

les expansions répétées, les variantes dans les régions difficiles à cartographier et le phasage (c'est-à-dire la phase du cadre de lecture des codons).
Dans l'étude "Réponses génomiques pour les enfants" (GA4K), nous avons mis à profit un programme de médecine génomique à grande échelle dans un sous-ensemble de patients atteints de leucodystrophie avec des variants de signification clinique inconnue, un génotype partiel et/ou des gènes connus et nouveaux. Les résultats des analyses réalisées chez les patients atteints de leucodystrophie mettent en évidence l'utilité de la hiérarchisation systématique des variantes, permettent d'identifier les variants manqués par le séquençage à lecture courte, et soulignent l'impératif d'améliorer les stratégies de partage des données entre les programmes et les cohortes de maladies rares pour améliorer les diagnostics génétiques précis, la connaissance de la pathogenèse de la maladie et les options de traitement.

David ROWITCH :
Professeur de Pédiatrie, Université de Cambridge

Diagnostic avancé, génomique fonctionnelle et nouveaux traitements pour la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD)



Dans cette présentation, j'ai couvert les avancées dans le diagnostic et les nouveaux traitements de la maladie de Pelizaeus Merzbacher (PMD). La maladie de Pelizaeus Merzbacher provoque un trouble neurologique profond et peut conduire au décès dans les cas graves en raison d'une hypomyélinisation globale.
De nouvelles recherches montrent que nous pouvons diagnostiquer la maladie de Pelizaeus Merzbacher plus tôt, ce qui ouvre des possibilités d'interventions susceptibles de favoriser un meilleur développement du cerveau. La thérapie génique, le repositionnement de médicaments d'une indication vers une autre, les thérapies cellulaires et les dernières recherches suggèrent de nouvelles options thérapeutiques dans la maladie de Pelizaeus Merzbacher. Je remercie les familles pour leur participation aux études cliniques et leur soutien à la recherche par le biais d'ELA.

Nicole WOLF : *Prof. Dr., Centre pour les Leucodystrophies d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas*

Leucodystrophies hypomyélinisantes – leçons apprises des présentations cliniques

Les leucodystrophies hypomyélinisantes sont définies comme des troubles génétiques primaires de la substance blanche cérébrale avec un déficit permanent et important de myéline. Le diagnostic repose sur l'IRM, et chez les jeunes nourrissons, une deuxième IRM est nécessaire pour confirmer radiologiquement le déficit en myéline car les nourrissons en bonne santé n'ont pas beaucoup de myéline.

Il existe de nombreux troubles hypomyélinisants différents, et des variants, dans les gènes codant pour les protéines de la myéline ainsi que dans les gènes codant pour des protéines aux fonctions différentes (synthèse protéique, canaux membranaires), peuvent provoquer une hypomyélinisation.
Nous n'avons pas encore compris les mécanismes précis de certains troubles. Nous pensons que la détérioration secondaire, survenant après une longue phase de stabilité, est due à l'accumulation de dommages axonaux car les axones fragiles sont dépourvus des couches protectrices de myéline. Ceci doit être pris en compte lors du développement de traitements pour les leucodystrophies hypomyélinisantes.

Vivi HEINE : *Professeur associée, Amsterdam UMC, Pays-Bas*

Une plateforme de recherche sur les cellules souches de patients pour les leucodystrophies

La majorité des leucodystrophies n'ont pas de traitement efficace. Bien que toutes les leucodystrophies présentent une perturbation de la substance blanche, notre compréhension de la cascade des événements menant du défaut génétique à la maladie est encore médiocre. Des preuves récentes suggèrent qu'en plus de la substance blanche et de la myéline, les cellules nerveuses (les neurones, également appelées matière grise) et leurs extensions (les axones) sont endommagés dès les premiers stades de la maladie.

Nous souhaitons explorer cette implication de la matière grise dans différents types de leucodystrophies avec une approche innovante. Nous utilisons des modèles cellulaires à base de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) dérivées de patient. Ces modèles de cultures cellulaires, simples ou complexes (par exemple des organoïdes), permettent d'étudier comment les différents types de cellules neurales s'influencent mutuellement.

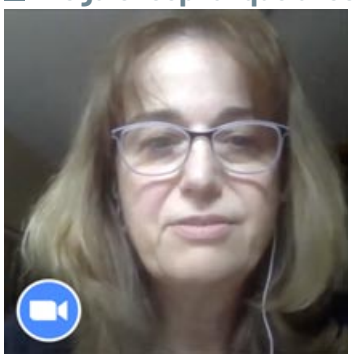
À l'avenir, ces systèmes de culture pourraient être une bonne approche pour tester des médicaments contre les leucodystrophies. Ce projet combine l'expertise de l'Association Européenne contre les Leucodystrophies (ELA) et des équipes de recherche européennes reconnues, travaillant dans le domaine des maladies de la substance blanche et des technologies des cellules souches.

Jour 2

Leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux MLC, syndrome CACH, maladies de Canavan et d'Alexander

Assumpció BOSCH : *PhD, Institut des Neurosciences, Université Autonome de Barcelone, Bellaterra, Espagne*

Thérapie génique préclinique par transduction gliale spécifique, pour la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux



La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC) est une maladie génétique rare caractérisée par une macrocéphalie apparaissant chez l'enfant, souvent avec des symptômes neurologiques légers à la présentation (tels qu'un léger retard moteur), qui s'aggravent avec le temps, entraînant des troubles de la marche, des chutes, de l'ataxie, de la spasticité, des crises d'une fréquence et d'une intensité croissantes et une déficience cognitive légère.

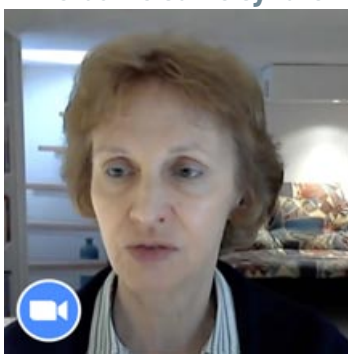
La maladie est causée par des mutations dans deux gènes nommés MLC1 et GLIALCAM. Il n'y a pas de traitement pour les patients MLC, seulement un traitement palliatif. Fait intéressant, certains patients porteurs de mutations GLIALCAM présentent un phénotype rémittent, ce qui suggère qu'il pourrait être possible d'améliorer le phénotype des patients ayant la maladie.

À l'aide de vecteurs AAV, nous avons récemment démontré l'efficacité d'une thérapie génique ponctuelle pour corriger la vacuolisation de la myéline typique de la maladie, dans un modèle murin préclinique de la maladie, non seulement en tant que traitement préventif mais également après l'établissement à long terme de la maladie, suggérant que le potentiel thérapeutique de la thérapie génique pourrait également être possible aux derniers stades de la maladie, offrant ainsi une large fenêtre de thérapie chez les patients ayant une leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux.

Ces résultats fournissent la preuve de concept des premiers outils thérapeutiques pour les patients atteints de leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux et ont également des implications pour traiter d'autres maladies affectant la myéline ou le cervelet.

Marjo van der KNAAP :
Prof. Centre Universitaire Médical d'Amsterdam, Amsterdam, Pays-Bas

Actualité sur le syndrome CACH / VWM



La leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche, également appelée syndrome CACH, est une leucodystrophie qui peut survenir à tout âge, mais qui débute le plus souvent dans la petite enfance avant l'âge de 6 ans. Elle provoque un déclin neurologique chronique avec augmentation des problèmes moteurs, des difficultés cognitives variables et des crises d'épilepsie sporadiques. De plus, des épisodes de déclin rapide peuvent être provoqués par des stress physiques comme des infections fébriles et des traumatismes crâniens mineurs. L'évolution de la maladie est rapide chez les enfants pour lesquels la maladie débute dans la petite enfance, et plus l'apparition de la maladie est précoce, plus le déclin est rapide et plus la durée de vie moyenne est courte. Quand la maladie apparait après la petite enfance, le rythme de progression est plus lent et ne change plus. Ainsi, le taux de progression est le même que la maladie soit apparue tardivement dans l'enfance ou à l'âge adulte. La durée de vie est très variable et peut atteindre des décennies. Etant donné que la durée de vie des patients dont la maladie est apparue avant l'âge de 6 ans est en moyenne beaucoup plus courte que celle des patients dont l'apparition s'est faite après, la plupart des patients vivants ont 16 ans ou plus.

Le syndrome CACH est causé par des mutations dans l'un des cinq gènes codant pour les cinq sous-unités du facteur eIF2B. eIF2B est indispensable pour la traduction des gènes en protéines et détermine le taux de production de protéines. Il fait partie de la réponse cellulaire au stress (appelée "réponse intégrée au stress", ISR), dans laquelle son rôle est de diminuer ou d'arrêter de manière transitoire la production de protéines pendant le stress.

Lors d'autopsie, nous avons constaté que chez les patients atteints du syndrome CACH, la substance blanche du cerveau est sélectivement affectée. Plus précisément, les oligodendrocytes qui produisent normalement de la myéline, et les astrocytes qui assurent normalement la santé générale de la substance blanche et produisent du tissu cicatriciel en cas de dommage, sont immatures et n'exécutent pas correctement leur fonction normale. La conséquence est une dégénérescence de la substance blanche avec un manque de myéline et très peu de tissu cicatriciel. Nous avons créé des souris modèles de la maladie avec des mutations dans les gènes de la sous-unité eIF2B. Les souris mutantes reproduisent la maladie humaine, tant sur le plan clinique (dysfonctionnement moteur, crises d'épilepsie et durée de vie plus courte) que sur le plan pathologique (maladie de la substance blanche). Ces souris peuvent être utilisées pour des études sur les mécanismes de la maladie et pour tester des thérapies du syndrome CACH.

En ce qui concerne les mécanismes de la maladie, nous avons constaté chez les patients ayant le syndrome CACH et les souris ayant une leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche que la réponse intégrée au stress est anormalement activée, uniquement dans les cellules de la substance blanche du cerveau. Ceci laisse penser que l'inhibition de la réponse

intégrée au stress pourrait être bénéfique contre le syndrome CACH. L'une des thérapies que nous avons essayées est le guanabenz. Le guanabenz est un médicament antihypertenseur 2-adrénergique connu depuis longtemps et approuvé par l'agence américaine FDA, qui cible également la réponse intégrée au stress. Nous avons montré chez des souris modèles du syndrome CACH que le traitement au guanabenz entraîne une amélioration de la maladie de la substance blanche et une amélioration majeure de la fonction motrice.

Comme le guanabenz est un médicament ancien et sûr, nous avons commencé un essai chez des patients concernés par le syndrome CACH. Pour plus de détails, voir www.trialregister.nl/trial/7260. Les points les plus importants :

- 1 - Il s'agit d'un essai international monocentrique à Amsterdam. Les patients doivent vivre à une distance raisonnable (en voiture, en train ou en avion) d'Amsterdam, où ils seront vus une fois par an.
- 2 - L'essai vise à obtenir une réponse sur l'efficacité du guanabenz dès que possible. L'essai se concentre donc sur les patients présentant la forme la plus rapide de la maladie (début avant 6 ans).
- 3 - Afin de pouvoir montrer son efficacité, la substance blanche du cerveau doit être encore réversible, au moins en partie. L'essai se concentre donc sur les patients qui sont encore capables de marcher dix pas sans soutien ou avec un léger soutien d'une main, qui ont la maladie depuis une durée maximale de 8 ans.
- 4 - Parce que le syndrome CACH chez les jeunes enfants est une maladie potentiellement dévastatrice, tous les patients inclus recevront du guanabenz dès le début et seront comparés aux témoins historiques.
- 5 - Les patients seront traités avec la dose maximale tolérée de guanabenz, qui sera administrée en une seule dose avant le coucher pour éviter la somnolence diurne.
- 6 - Le nombre de patients ayant le syndrome CACH qui seront inclus est de 30 à 40.
- 7 - L'essai durera quatre ans ; tous les patients resteront dans l'essai jusqu'à la fin.
- 8 - Tous les trois mois, il y aura un entretien vidéo et une évaluation. Le taux sanguin de guanabenz sera évalué à partir d'une tache de sang.
- 9 - Visite annuelle à Amsterdam pour :
  > examen clinique et neurologique, tests moteurs et cognitifs ;
  > IRM sous anesthésie légère + prélèvements sanguins répétés pour la pharmacocinétique, le bilan sanguin de sécurité et les biomarqueurs du sang et du liquide céphalo-rachidien.

Le premier patient a été recruté le 31 mai 2021. Au 1er mars 2022, 13 patients avaient été inclus. Un patient a stoppé l'essai pendant la phase de titration, car il y avait un déséquilibre entre l'atteinte neurologique légère et le poids de l'essai. L'âge des enfants varie entre 2 et 12 ans et la durée de la maladie à l'entrée dans l'essai varie entre 1 et 8 ans.

On cible la dose maximale tolérée et on augmente donc la dose jusqu'à voir des effets secondaires, après quoi on diminue un peu la dose. Comme prévu, les effets secondaires sont 2-adrénergiques et comprennent somnolence, bouche sèche, sensation d'instabilité, tremblements, constipation, nausées, vomissements, sautes d'humeur, cauchemars et hallucinations. Tous les effets secondaires sont transitoires et disparaissent en quelques semaines. Parfois, nous donnons des médicaments supplémentaires pour traiter les effets secondaires. Pour certains patients, diviser la dose en deux doses distinctes fonctionne mieux. Déjà en phase de titration, un patient a perdu la marche avec support.

À part cela, tous les patients sont stables et tolèrent bien le médicament. Aucun des patients n'a eu d'épisode de déclin majeur lors de l'utilisation du médicament. Nous devons attendre plus longtemps avant de pouvoir dire quoi que ce soit de plus définitif sur l'effet du guanabenz sur le syndrome CACH.

Angela GRITTI, Vasco MENEGHINI : *Hôpital Saint Raffaele, Institut Telethon Saint Raffaele pour la thérapie génique (SR-Tiget), Milan, Italie*

Explorer de nouvelles technologies d'édition de gènes comme traitements potentiels de la maladie d'Alexander

La maladie d'Alexander (AxD) est un trouble primaire des astrocytes causé par des mutations gain de fonction dans le gène de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), qui conduit à l'agrégation des protéines et à une réponse réactive des astrocytes, avec des effets graves sur le système nerveux central. Malgré de nombreux efforts et des résultats prometteurs obtenus au cours des dernières années, de nombreux aspects de la maladie d'Alexander sont restés flous, en particulier les événements initiateurs de l'accumulation de GFAP et de la pathologie des astrocytes, la relation entre le dysfonctionnement des astrocytes et les déficits en myéline, et la variabilité dans l'âge d'apparition et dans la gravité de la maladie.

Les approches thérapeutiques les plus simples impliquent de réduire ou d'éliminer la production de la protéine qui déclenche le processus pathologique. Une possibilité consiste à obtenir une suppression généralisée qui réduit à la fois la protéine mutante et la protéine normale. C'est le mécanisme d'action des oligonucléotides antisens (ASO), qui interfèrent avec la production de la protéine. Cette approche a obtenu de bons résultats dans des modèles murins de la maladie d'Alexander et est en cours de test clinique chez des patients ayant la maladie. Nous proposons une approche alternative basée sur une technologie de pointe en matière d'édition de gènes. Cette approche utilise une enzyme appelée Cas9 qui coupe l'ADN génomique, couplée à un système de guidage, appelé un guide unique ARN, qui fournit une spécificité au système. En d'autres termes, nous pouvons concevoir les guides pour qu'ils correspondent spécifiquement à la partie de l'ADN que nous voulons couper, dans notre cas le gène codant pour GFAP. Ces cassures dans les brins d'ADN ne sont pas fidèlement réparées et cela se traduit par un signal d'arrêt qui entrave la production de la protéine. En utilisant cette approche, nous devrions obtenir une régulation stable à la baisse de la protéine, compatible avec l'idée d'un traitement unique. Surtout, puisque nous pouvons concevoir des guides spécifiques, nous pouvons faire la distinction entre le GFAP muté et non muté, au lieu de supprimer les deux.
Le principal risque associé à ce système est le ciblage indésirable d'autres séquences génomiques qui présentent une forte similitude avec la séquence cible que nous voulons couper, entraînant éventuellement des cassures hors cible et une génotoxicité.

Sur cette base, notre objectif à long terme est de développer une approche thérapeutique définitive avec une dose unique, pour le traitement de la maladie d'Alexander, basée sur la régulation à la baisse, via CRISPR/Cas9, de l'expression de GFAP dans les astrocytes.

Dans le projet pilote financé par ELA, nous mettrons en place les outils et les réactifs nécessaires et fournirons une validation de preuve de concept de ces réactifs à l'aide de modèles in vitro de la maladie. Jusqu'à présent, nous avons :

- optimisé une plateforme pour un criblage efficace d'ARN guides ciblant le gène Gfap murin ;
- sélectionné les systèmes CRISPR/Cas9 pour induire la régulation à la baisse de la protéine GFAP totale ainsi que la mise en silence de l'allèle spécifique de la protéine GFAP mutée ;
- généré des modèles types in vitro de la maladie d'Alexander, pour les études de preuve de concept en cours sur les stratégies d'édition sélectionnées.

Nous évaluons de manière approfondie l'activité possible de CRISPR/Cas9 sur d'autres cibles, et testons l'efficacité et l'innocuité de l'administration stable par vecteur viral de systèmes CRISPR/Cas9 dans des astrocytes de type "Alexander", dans l'intention de passer rapidement à des études in vivo dans des modèles murins de la maladie d'Alexander.

Syndrome d'Aicardi-Goutières AGS, Maladie du spectre de Zellweger, maladie de Krabbe et leucodystrophie métachromatique MLD

Yanick CROW : *Université d'Edimbourg, Edimbourg, Royaume-Uni et Institut Imagine, Paris, France*

Syndrome d'Aicardi-Goutières : une mise à jour

Le syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) a été défini à l'origine comme une encéphalopathie progressive d'apparition précoce caractérisée par une calcification intracrânienne, une maladie de la substance blanche et une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien, évoquant un processus inflammatoire. Au fil du temps, d'autres caractéristiques ont été associées à la maladie, les plus fréquentes étant des lésions cutanées de type engelure, un glaucome, une hypothyroïdie, et une maladie de type lupus.

Après l'identification en 2006 de mutations dans les gènes TREX1 (AGS1), RNASEH2A (AGS4), RNASEH2B (AGS2) et RNASEH2C (AGS3) comme étant responsables du syndrome d'Aicardi-Goutières, il est devenu clair que des différences cliniques significatives pouvaient exister entre les patients, à la fois au sein des familles et à travers les génotypes, et qu'aucun des signes de base tels que définis à l'origine n'était nécessaire pour le diagnostic.

L'association ultérieure de mutations responsables de la maladie dans les gènes SAMHD1 (AGS5), ADAR1 (AGS6), IFIH1 (AGS7) et plus récemment LSM11 (AGS8) et RNU7-1 (AGS9), a encore souligné ce point.

Les gènes associés au syndrome d'Aicardi-Goutières codent pour des protéines impliquées soit dans le métabolisme, soit dans la détection des acides nucléiques (ADN ; ARN), et les mutations de ces gènes entraînent l'induction de l'interféron de type I, une cytokine antivirale, dont on suppose, sans l'avoir prouvé, qu'il est directement lié à la pathogenèse.

Ainsi, bien que le terme AGS ait toujours une utilité clinique pour désigner un phénotype caractéristique et, par conséquent, inciter à des investigations diagnostiques pertinentes et permettre le pronostic, nous suggérons que le terme "interféronopathie de type I" est approprié pour le spectre plus large de la maladie qui résulte d'un dysfonctionnement de ces gènes, et qui suggère, comme c'est le cas, la possibilité d'une approche thérapeutique commune "anti-interféron".

Prof. Dr. Bwee Tien POLL-THE : *Centre médical universitaire d'Amsterdam, Pays-Bas*

Maladie du spectre de Zellweger : les normes de soins

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 :

- l'alimentation et la nutrition,
- l'utilisation d'appareils auditifs,
- la correction de la vision,
- 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,
- contre l'insuffisance surrénale, une supplémentation en cortisol,
- 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 docosahexaénoïque 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.

Colloque Familles/Chercheurs 2022

Après une première édition réussie l'année dernière, ELA international a renouvelé cette année le colloque Familles/Chercheurs en virtuel, événement majeur tant attendu par les familles.

Des échanges riches et dynamiques et un format qui a trouvé sa place

Le colloque Familles/Chercheurs a rassemblé une nouvelle fois les familles concernées par les leucodystrophies et les chercheurs qui travaillent sur ces pathologies. Cet évènement donne aux familles l'occasion de s'informer sur les avancées de la recherche et l'opportunité d'échanger avec les chercheurs qui ont activement répondu aux questions. La discussion entre les chercheurs eux même a également créé une dynamique et les informations échangées ont nourri les connaissances de chacun. Quatre sessions étaient organisées et ont couvert un grand nombre de leucodystrophies et de sujets transversaux. Une traduction simultanée en cinq langues a permis d'ouvrir une nouvelle fois ce colloque aux familles internationales qui le souhaitent. Elles ont été encore nombreuses cette année à suivre les interventions des chercheurs en direct et à échanger avec eux dans la langue souhaitée. 16 nationalités étaient représentées et 184 familles ont participé à l'évènement.

Le soutien de nos partenaires a contribué à organiser cet événement dans les meilleures conditions afin de maintenir la qualité des prestations fournies qui font le succès de cet événement.

Nos partenaires :

minoryx therapeutics · Orchard therapeutics · poxel · (vigil) NEURO

Un programme scientifique axé sur les essais cliniques

Sous l'égide des 30 ans d'ELA, Guy Alba (président d'ELA International) a ouvert ce colloque en rappelant le chemin parcouru et les étapes clés de la recherche qui ont ponctué la vie de l'association.

Il a également exprimé son indignation, au nom de toutes les familles d'ELA, pour le retrait du laboratoire Bluebird Bio d'Europe, alors qu'il venait d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché du Skysona, un traitement par thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie cérébrale. Cette décision brutale prive les enfants malades concernés d'un traitement vital. Enfin, il a rappelé qu'après de longues années de recherche centrées sur l'identification des gènes en cause et la compréhension des mécanismes de la maladie, aujourd'hui de nombreux essais cliniques sont en cours et sont porteurs d'espoir.

Le programme scientifique a couvert des thématiques communes à plusieurs formes de leucodystrophies avec des sujets comme le dépistage néonatal, l'importance de la précocité du diagnostic, la prise en charge des patients et l'utilisation de la plateforme Leuconnect où se multiplient les études en ligne. Les nouvelles technologies de séquençage présentées par Isabelle Thiffault (Children's Mercy Hospital Kansas City – États-Unis) montrent que les progrès technologiques de ces dernières années accélèrent la découverte de nouveaux gènes. Aujourd'hui, l'immense quantité de données à analyser est un nouveau défi pour les chercheurs dans l'identification des gènes responsables de leucodystrophies.

Les experts se sont succédés pour présenter les essais en cours dans lesquels ils sont impliqués et leurs premiers résultats.
Le Pr. Wolfgang Koehler (Klinikum St. Georg Leipzig - Allemagne), qui conduit actuellement une étude sur la qualité de vie des femmes X-ALD sur la plateforme Leuconnect, a exprimé sa satisfaction et son enthousiasme pour cet outil qui, fort de son succès, a conduit l'équipe de chercheurs à étendre l'étude à deux nouvelles langues, l'espagnol et l'italien. Il invite les femmes X-ALD qui ne l'ont pas encore fait à postuler à l'étude sur leuconnect.com.

Même si lui aussi s'indigne du retrait de Bluebird Bio en Europe, le Pr. Jean-Hugues Dalle (médecin greffeur à Robert Debré-Paris), a présenté les principaux résultats de la thérapie cellulaire et génique dans le traitement de l'ALD cérébral : "Un traitement qui fonctionne s'il est administré très tôt". La question de l'amélioration du diagnostic et la prise en charge précoce de la maladie sont au cœur des discussions.

L'étude de la fonction et de l'expression des gènes pour accélérer le diagnostic dans la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) sont successivement mis en avant par le Pr. David Rowitch (University of Cambridge-Royaume-Uni) et Dr. Nicole Wolf (Amsterdam University Medical Center-Pays-Bas). Ils soulignent la diversité et l'hétérogénéité de ces maladies qui complexifient leur compréhension. Mais de nouvelles pistes de réflexion se développent notamment avec l'utilisation de cellules souches (iPSC) qui révolutionnent le domaine de la recherche. Ce sont des cellules dédifférenciées qui ont la capacité d'être reprogrammées. Elles représentent de nouveaux outils de recherche qui ouvrent des perspectives sur de nouvelles stratégies thérapeutiques. Elles sont utilisées notamment pour reproduire le comportement des cellules impliquées dans la maladie. Elly Hol, impliquée dans un programme européen de recherche (EJP) sur la maladie d'Alexander auquel ELA est associé, présente une étude menée sur des mini cerveaux élaborés en laboratoire à partir de ces cellules. Ils sont utilisés pour mieux comprendre les mécanismes pathologiques et tester de nouveaux traitements.

Le guanabenz est une molécule commercialisée depuis de nombreuses années aux États-Unis et en Europe pour le traitement de l'hypertension chez les adultes. Une étude en cours menée par le Pr. Marjo van der Knaap (Amsterdam University Medical Center-Pays-Bas) mesure l'efficacité de cette molécule dans le syndrome CACH. Les premiers résultats sont encourageants.

Enfin le traitement de la leucodystrophie métachromatique (MLD) par thérapie génique approuvé en Europe est une réelle perspective de traitement de cette maladie.

D'autres experts ont partagé leurs premiers résultats et des informations encourageantes sur de nouveaux traitements à venir. Au travers de ces présentations, outre le virage clairement pris vers les essais cliniques, même si la communauté scientifique manque encore de connaissances sur ces maladies, la technologie continue de progresser et la recherche s'accélère.

30 ans de recherche

Les 30 ans d'ELA et les avancées réalisées dans le domaine de la recherche sur les leucodystrophies sont présents dans tous les esprits. Les chercheurs ont remercié les familles qui participent aux études cliniques.

Le Conseil Scientifique d'ELA International a exprimé son soutien pour les familles touchées par les leucodystrophies et victimes du contexte actuel de guerre en Ukraine, un discours émouvant auquel s'associe ELA.

"Le conseil scientifique d'ELA International souhaite exprimer sa préoccupation et sa sympathie pour les personnes et les familles touchées par les leucodystrophies et la guerre en Ukraine. Nous comprenons la grande difficulté de prendre soin des enfants atteints de maladies rares, en particulier sans accès à des soins hospitaliers ou des médicaments appropriés.

Les membres du conseil scientifique s'efforceront de fournir un soutien médical direct aux réfugiés ainsi qu'aux hôpitaux et aux prestataires de soins de santé de la région, et de leur faire bénéficier de conseils médicaux spécialisés pour la prise en charge spécifique des patients atteints de leucodystrophies.

C'est un moment pour l'empathie et l'unité pour toutes les personnes et les familles touchées par les leucodystrophies."

Ils n'ont également pas manqué d'éloges et de remerciements au regard des actions menées par l'association depuis toutes ces années et des investissements dont ils ont pu bénéficier.
Les essais cliniques continuent de se multiplier. ELA poursuit ce chemin qui doit mener vers les traitements de demain.