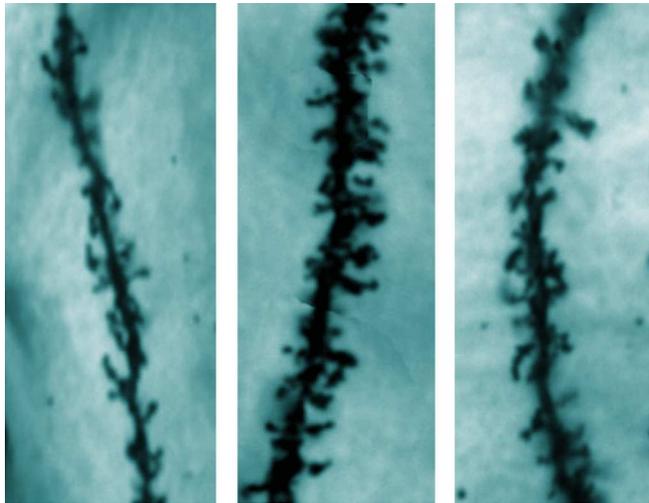


Avancées de la recherche



Dolan et al., PNAS, 2013

AG GAPDL 22/04/17

Conflits d'intérêt : aucun

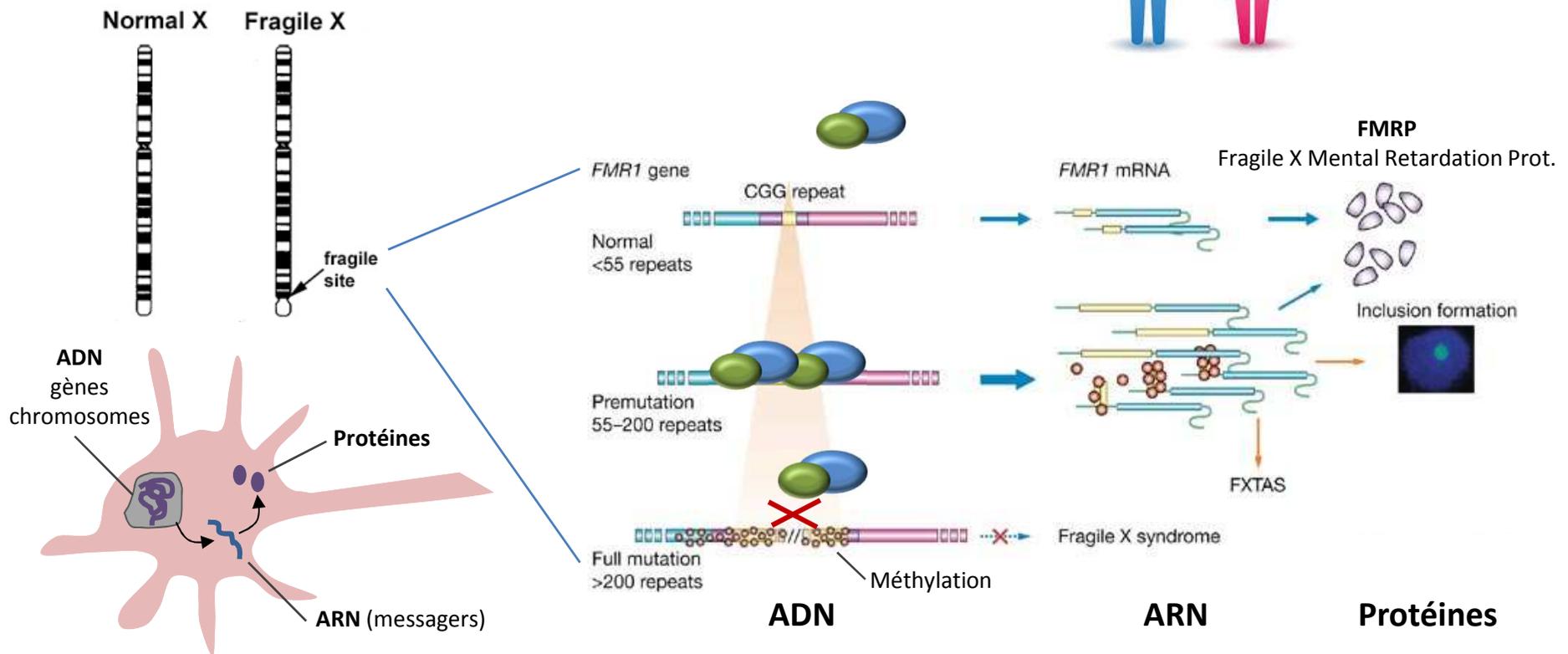
Quelques rappels

- **Maladie génétique « rare »** aussi appelé *syndrome de Martin & Bell*

1 garçon sur 5000 et 1 fille sur 9000

- **Maladie héréditaire liée au chromosome X**

*Moins de manifestation chez les filles
1/9000 est probablement une sous-estimation*



Conséquences de l'absence de FMRP

Symptômes comportementaux du X fragile :

- **Troubles « autistiques »** *Anxiété/retrait social, néophobie, colère...*
- **Hypersensorialité ou hypersensibilité** *problème de filtrage des informations*
- **Hyperactivité / Troubles attentionnels**
- **Troubles de « la mémoire » : mémoire de travail**
- **Troubles psychomoteurs** *problème de langage, manipulation*

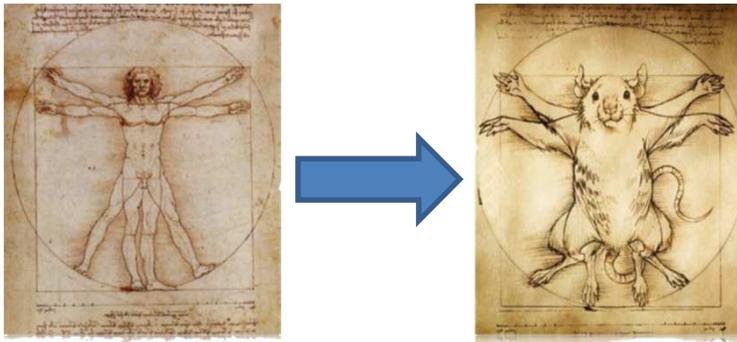
Symptômes neurologiques du X fragile :

- **Crises d'épilepsie** *25-30%*

Pourquoi ?

<https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/XFragile-FRfrPub120v01.pdf>

Conséquences de l'absence de FMRP



Drosophile



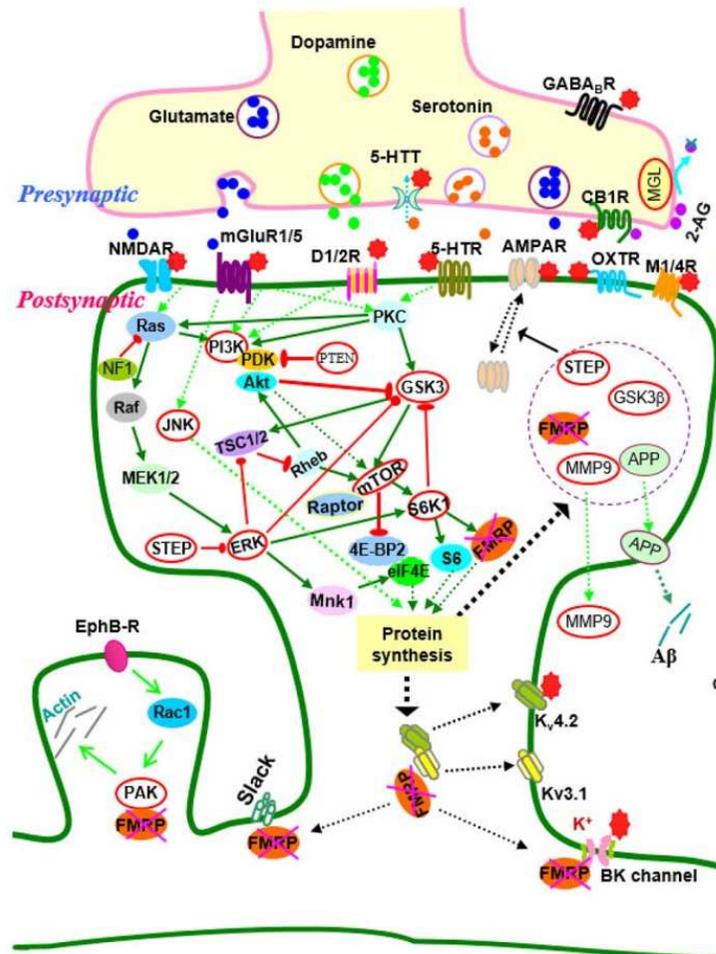
Souris KO *FMR1*



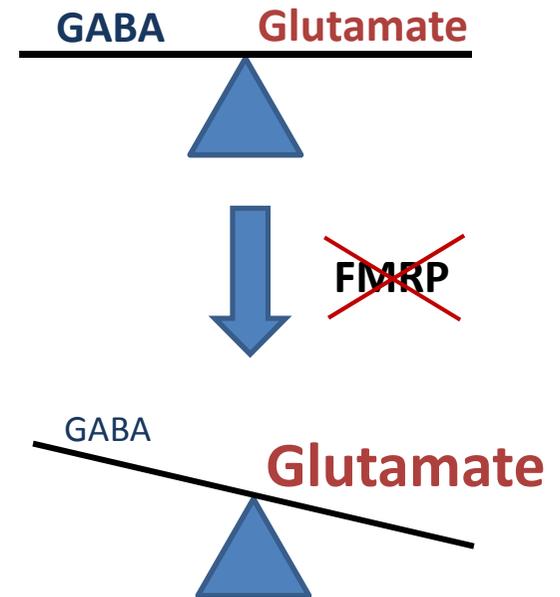
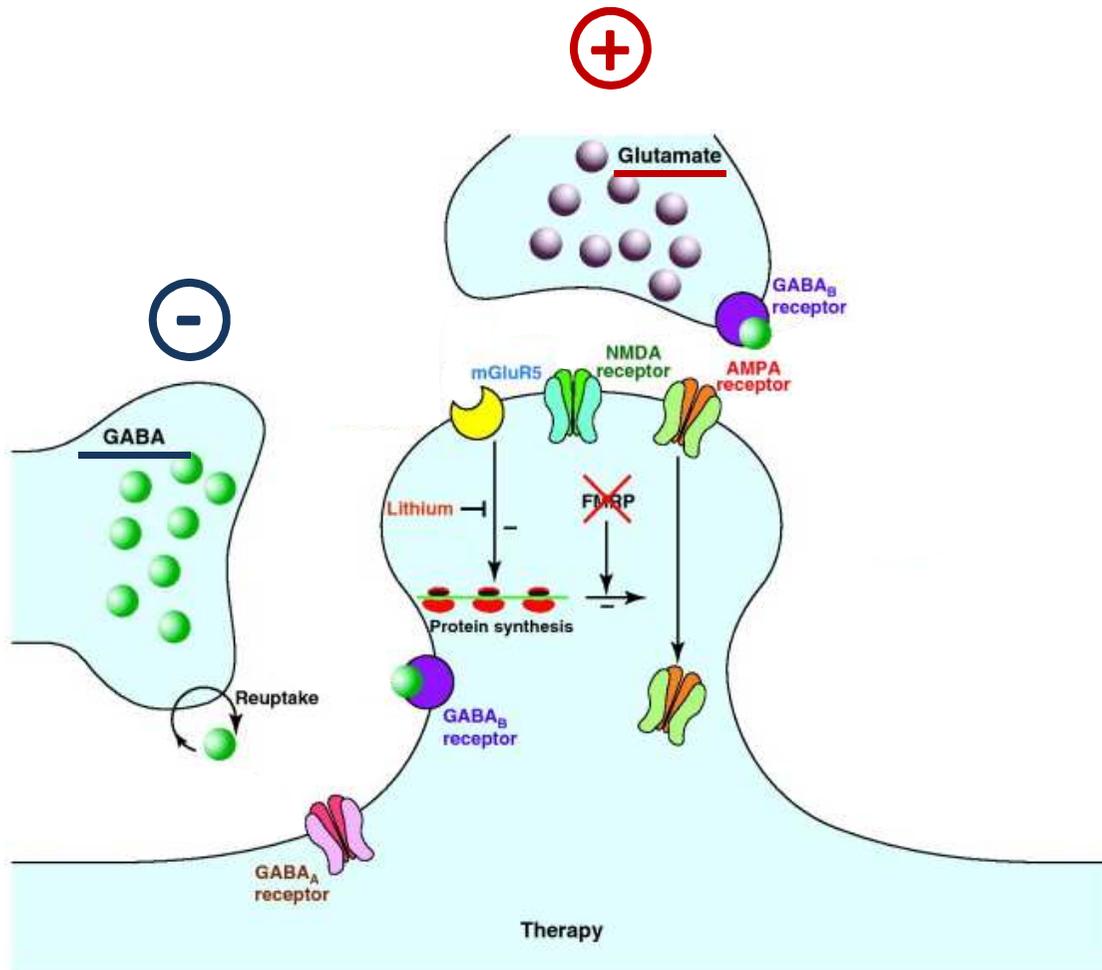
- Problème de mémorisation**
- Déficits d'interaction sociales**
- Crise d'épilepsie**
- Défauts de « filtre » sensoriel**

Conséquences de l'absence de FMRP

FMRP contrôle la formation (la traduction) de plusieurs centaines de protéines

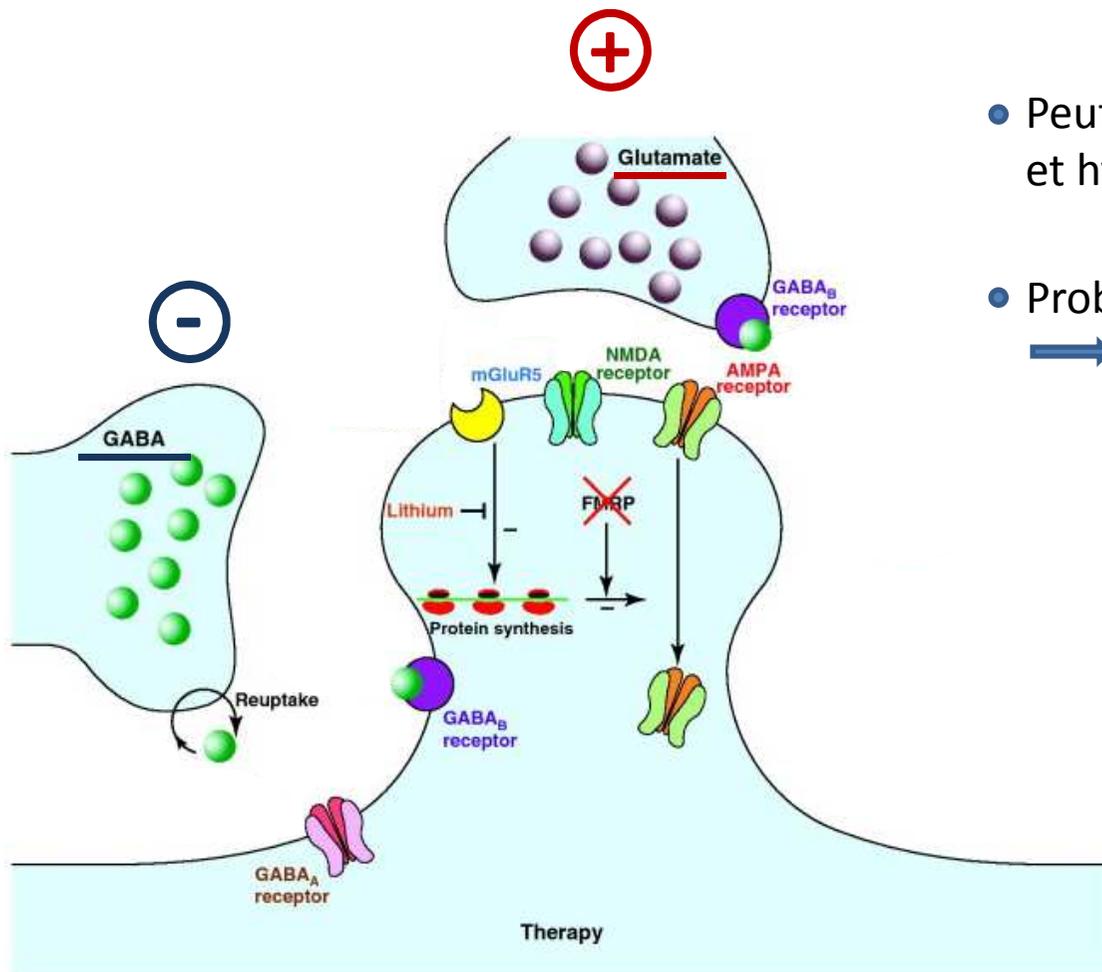


Conséquences de l'absence de FMRP

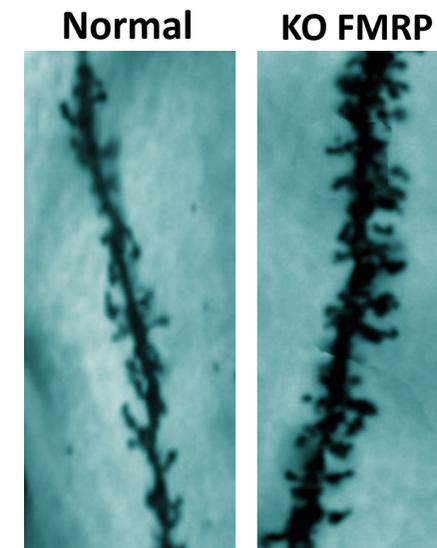


Trop d'excitation, non contrôlée,
des connexions nerveuses (synapses)

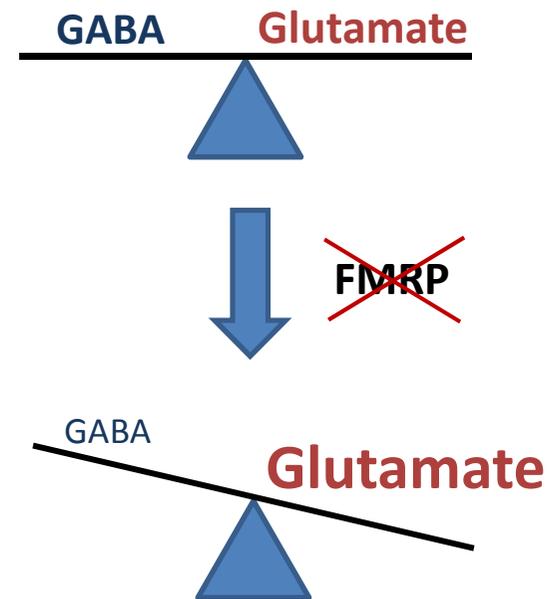
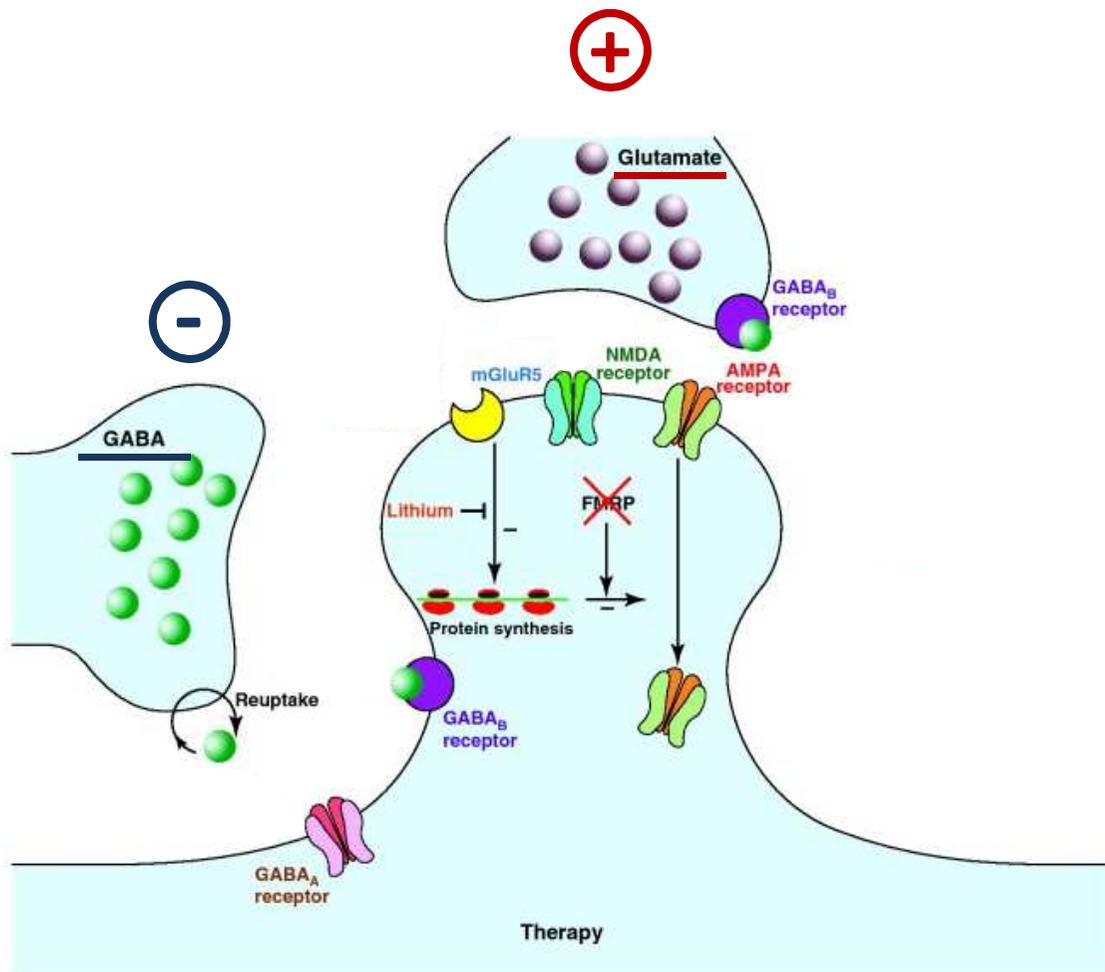
Conséquences de l'absence de FMRP



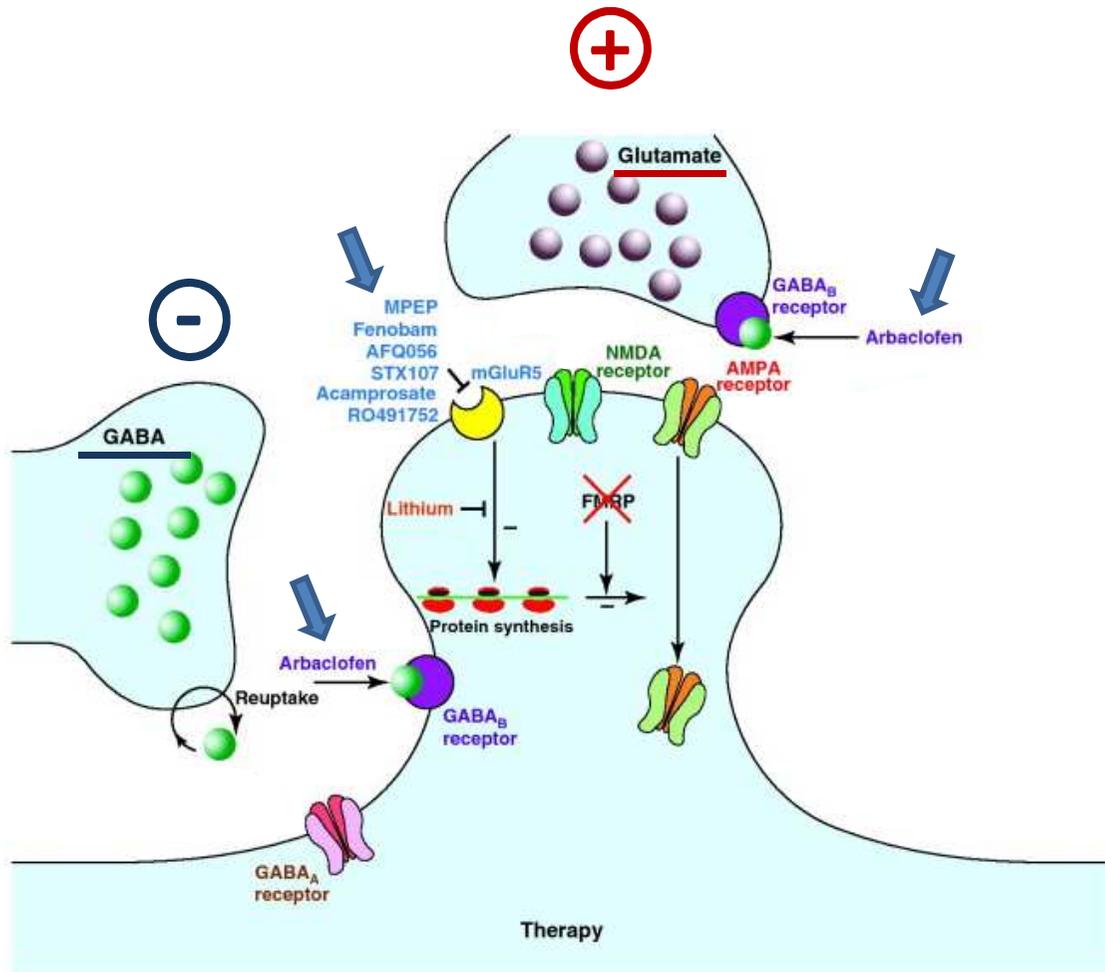
- Peut expliquer crise d'épilepsie et hypersensibilité
- Problème de renforcement des synapses
→ Problèmes de mémoire



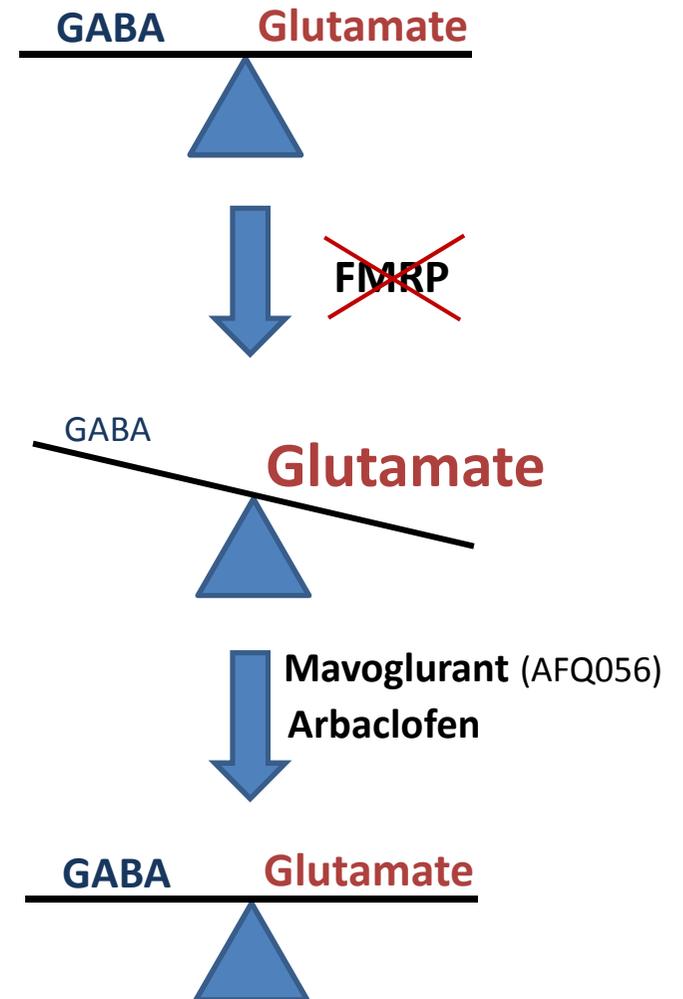
Conséquences de l'absence de FMRP



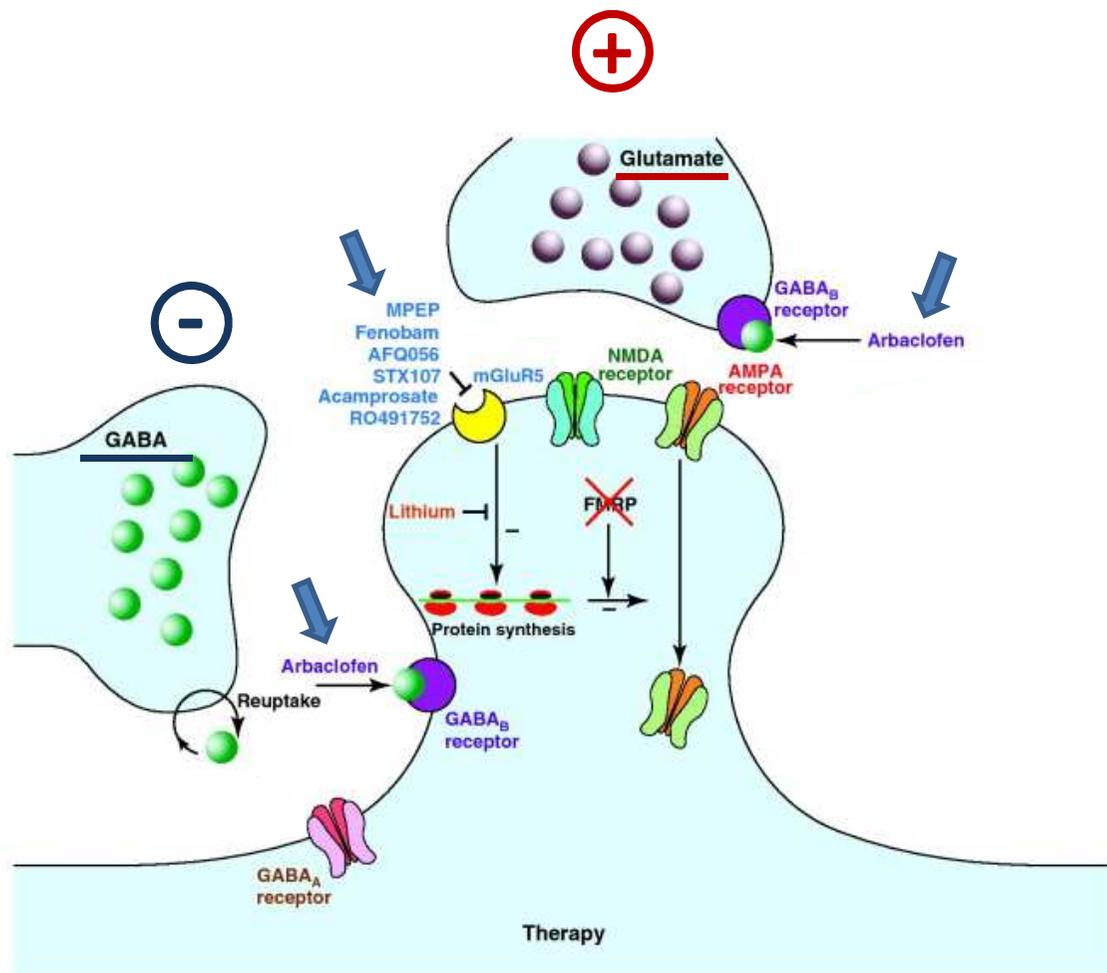
Conséquences de l'absence de FMRP



TRENDS in Molecular Medicine



Conséquences de l'absence de FMRP



TRENDS in Molecular Medicine

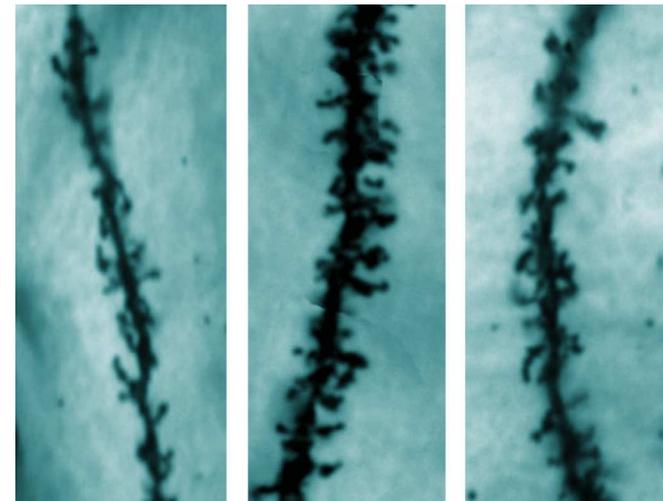
Mavoglurant
Arbaclofen



Normal

KO FMRP

KO FMRP



Réduction des
troubles du comportement
chez la souris

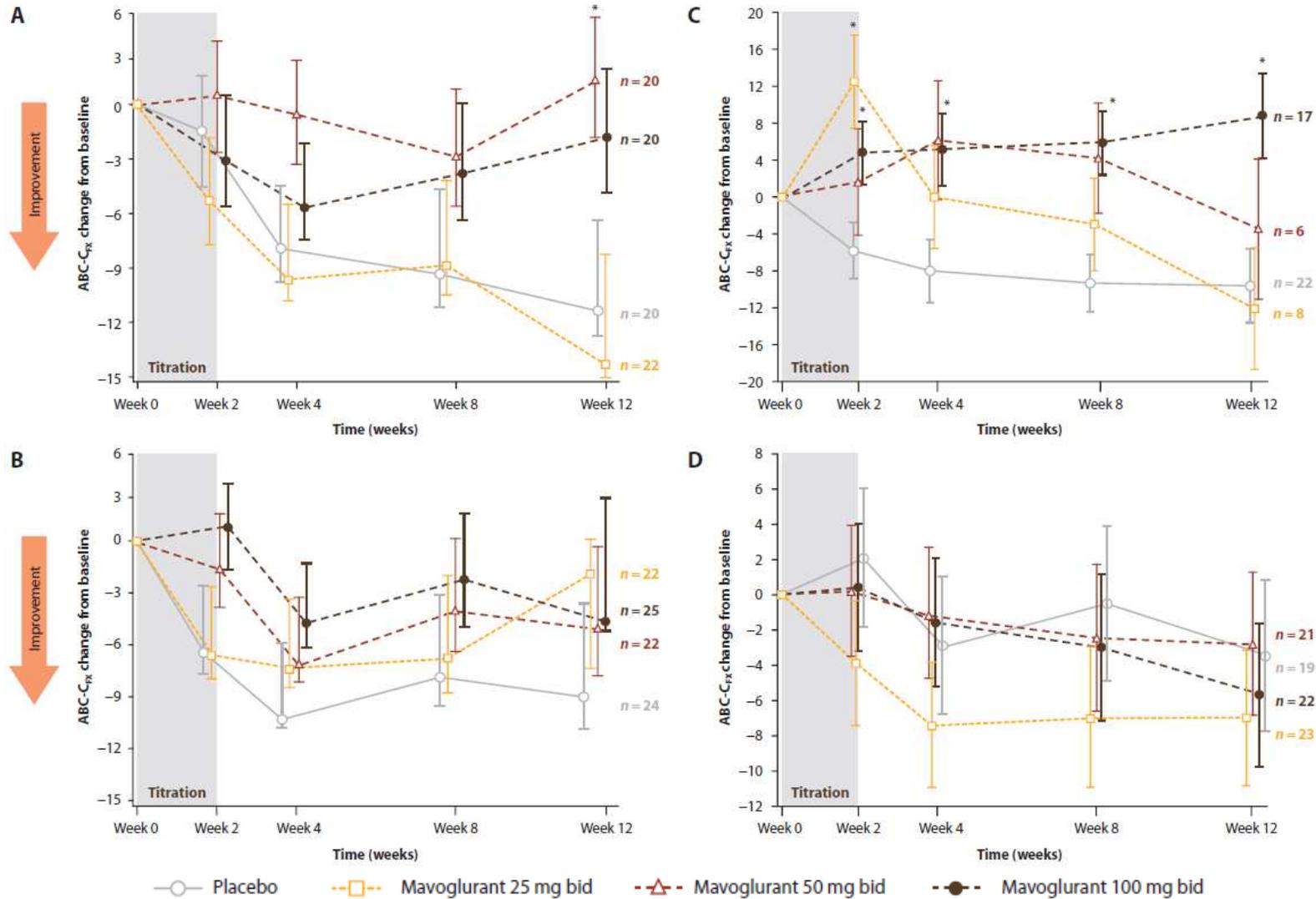
Mavoglurant/Arbaclofen

- **Mavoglurant (AFQ056) :**

Effets positifs dans un essai portant sur 30 adultes X Fra chez sujets avec méthylation complète *Jacquemont et al., Sc Transl Med, 2011*

Pas retrouvé dans étude plus grande, multicentrique (38 centres, 16 pays, 300 sujets)
Berry-Kravis et al., Sc Transl Med, 2016

Mavoglurant



Berry-Kravis et al., Sc Transl Med, 2016

Mavoglurant/Arbaclofen

- **Mavoglurant (AFQ056) :**

Effets positifs dans un essai portant sur 30 adultes X Fra chez sujets avec méthylation complète *Jacquemont et al., Sc Transl Med, 2011*

Pas retrouvé dans étude plus grande, multicentrique (38 centres, 16 pays, 300 sujets)
Berry-Kravis et al., Sc Transl Med, 2016

- **Arbaclofen :**

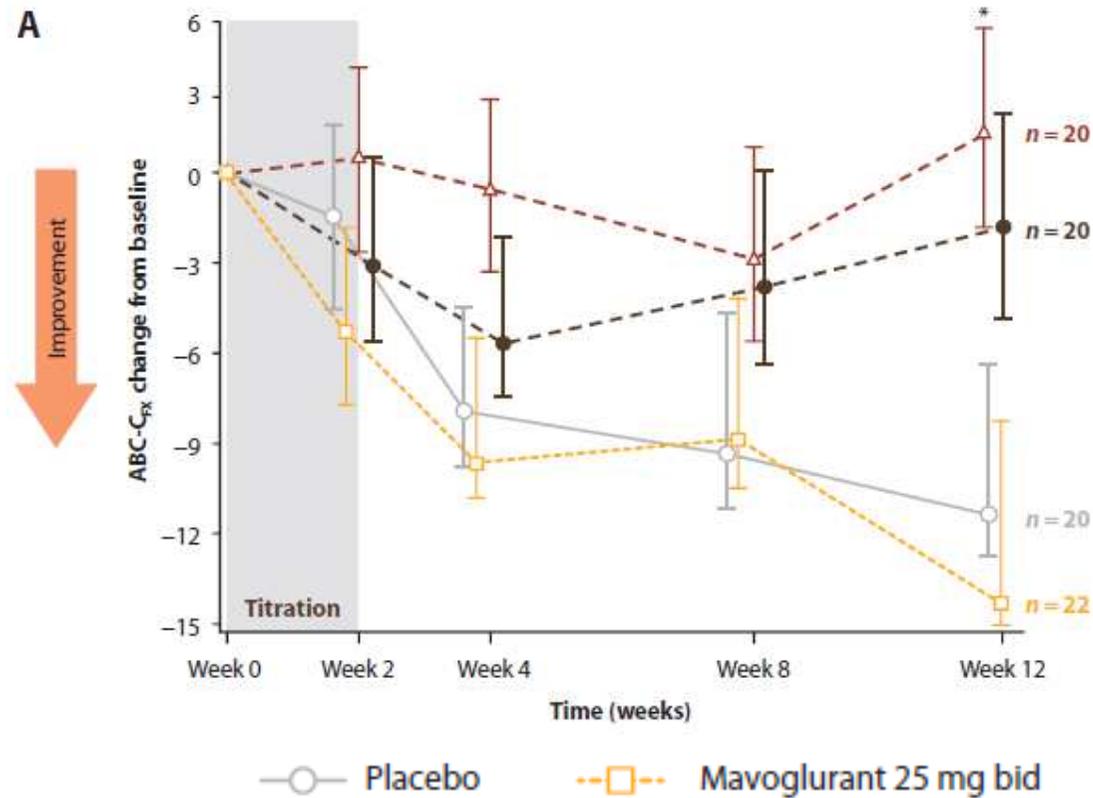
Essai sur 63 sujets de 6 à 39 ans : résultats mitigés mais effets positifs sur socialisation
Berry-Kravis et al., Sc Transl Med, 2012

***Arrêt des études cliniques, mais pistes relancées par
Berry-Kravis***

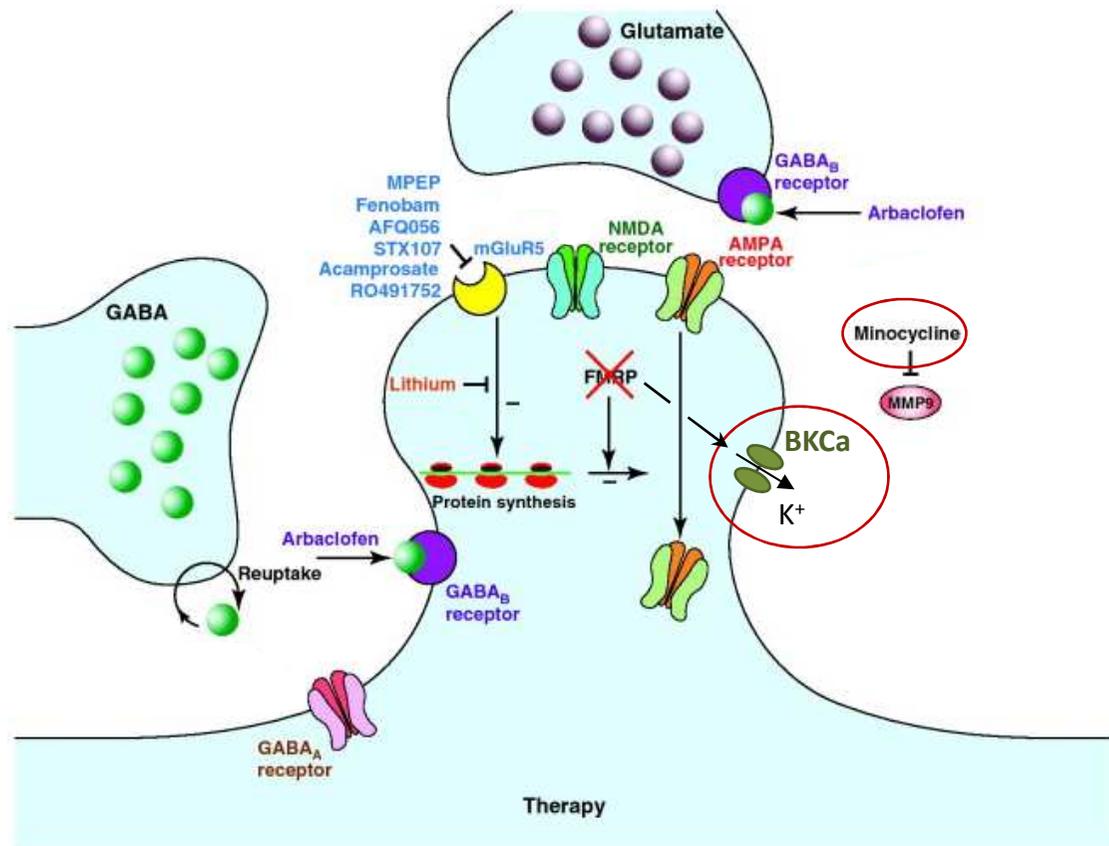
Pourquoi ces échecs ?

- Anomalie du glutamate observé dans modèle animal : même chose chez l'homme ?
- Plus facile de modifier le cerveau chez la souris que chez l'homme (« plus de plasticité ») ?
 - ➡ Etude sur sujets plus jeunes (< 12 ans) ?
 - ➡ Augmenter la durée des essais (> 3 mois) ?
- Echelle d'évaluation pas vraiment adaptée pour le X Fragile ? ABC-C_{FX} : échelle de troubles du comportement utilisé pour autisme
 - ➡ Echelle plus spécifique pour le X Fragile avec accent sur les domaines de l'apprentissage et de la cognition (mémoire, attention, ...) ?
- Doses ? Effet placebo ?

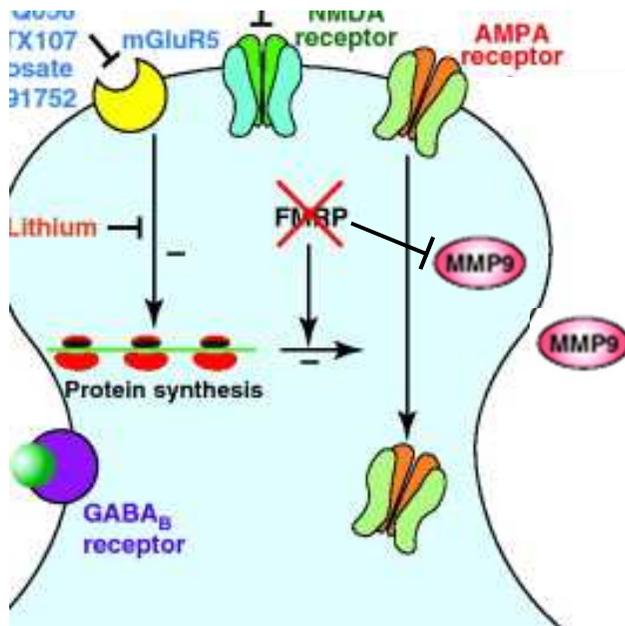
Pourquoi ces échecs ?



De nouvelles cibles

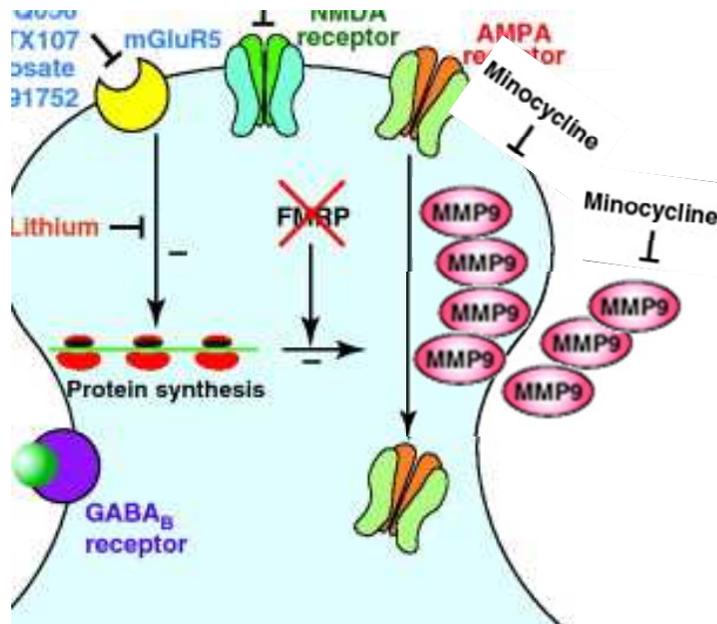


Nouvelle cible : MMP-9 et la minocycline

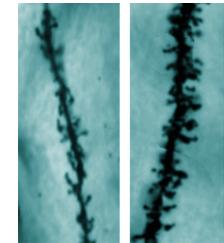


- MMP-9 impliqué dans la formation des synapses

Nouvelle cible : MMP-9 et la minocycline

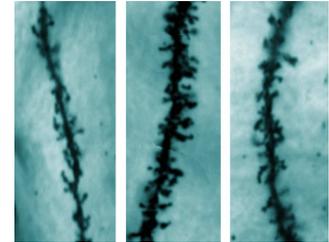


- MMP-9 impliqué dans la formation des synapses
- En absence de FMRP, MMP-9 est en excès
- Excès de MMP-9 induit des anomalies synaptiques et des troubles du comportement comme chez la souris X Fragile :
- Excès de MMP-9 retrouvait dans modèle souris et **chez patients X Fragile** *Gkogkas et al., Cell Rep, 2014*
- Minocycline : antibiotique qui inhibe MMP-9



Nouvelle cible : MMP-9 et la minocycline

- La minocycline a un effet positif sur le comportement de la souris X Fragile (notamment sur l'anxiété) et sur la maturation des épines dendritiques *Bilousova et al., J Med Genet, 2009*



- Effets positifs chez l'homme également :
Etude contrôlée avec 55 sujets de 3,5 à 16 ans avec effets bénéfiques notamment sur humeur et anxiété *Leigh et al., J Dev Behav Pediatr, 2013*

Prescription possible pour le syndrome du X Fragile ?

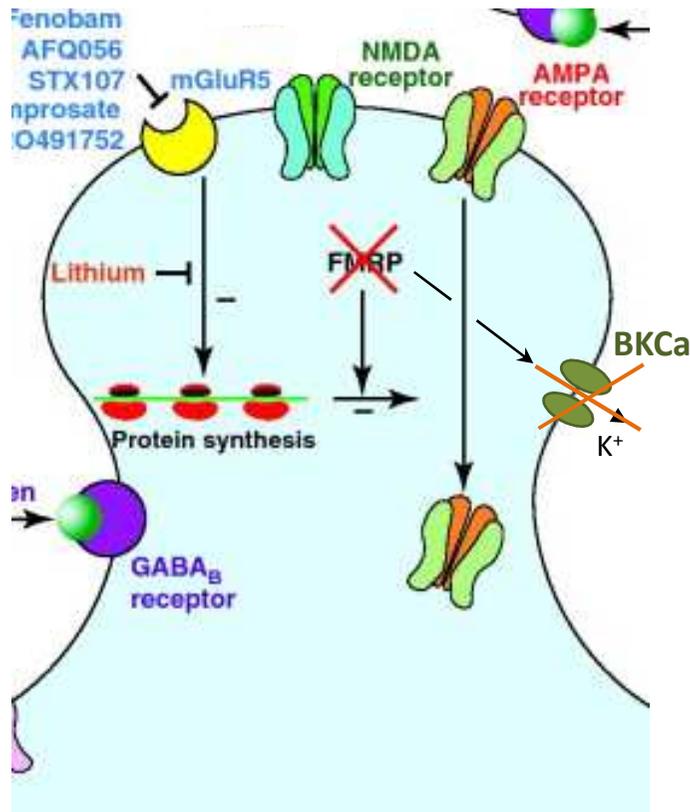
Hagerman & Polussa, Curr Opinion Psychiatry, 2015

Effets secondaires si traitement à long-terme, va-t-il être supporté ?

*Plus efficace chez jeune souris que souris adulte : effets
longue-durée d'un traitement de quelques mois ?*

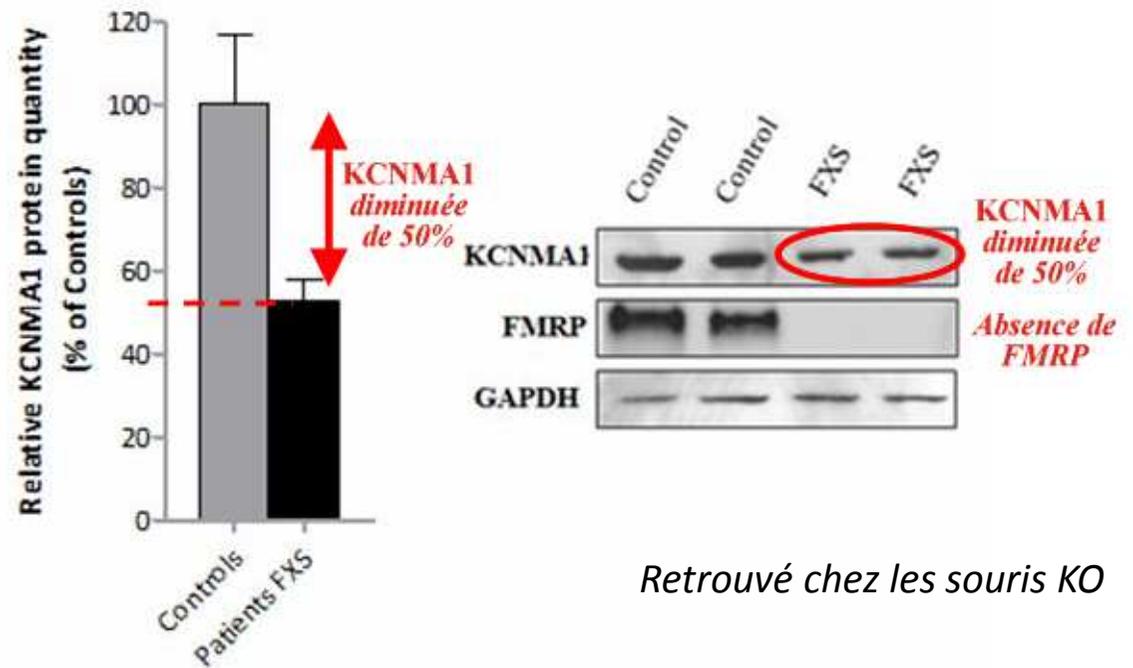
➡ Prometteur mais nécessite plus d'études

Nouvelle cible : canaux BKCa et BMS-204352



Patients X-fragiles : La protéine KCNMA1 est diminuée

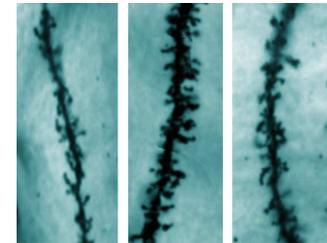
(PERCHE, BRIAULT, PATENT : PCT/IB2012/053089, 2011)



Nouvelle cible : canaux BKCa et BMS-204352

- Molécules rétablissant une activité normale du canal (comme BMS-204352) :

- Effets positifs sur le comportement social de l'animal et la maturation des épines dendritiques (équipe Dr Briault, Orléans)



- Diminution hypersensibilité sensorielle chez la souris (équipe Andréas Frick, Bordeaux)

- BMS-204352 déjà évaluée en clinique (bonne tolérance chez l'homme sur traitement très court) → Désignation médicament orphelin

Nouvelle cible : canaux BKCa et BMS-204352

- Anomalies retrouvées chez homme et animal
- Bonne validation « préclinique »
- Envisageable de tester chez l'homme



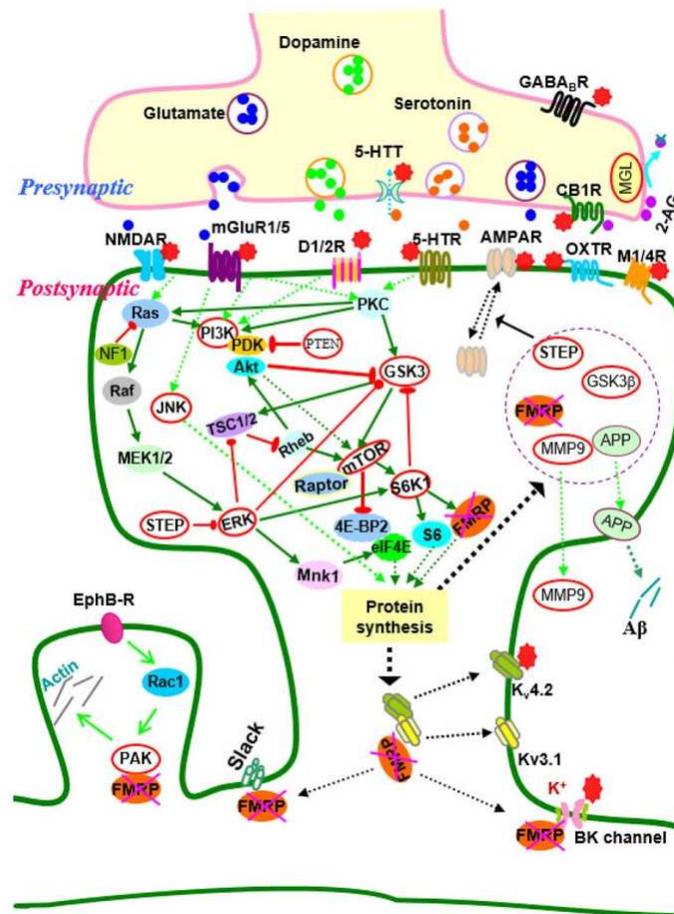
Mais...

- BMS-204352 pour le moment administrable par voie intraveineuse
- Tolérance seulement connue pour une ou deux injections : effets si une prise chronique est nécessaire comme pour le X fragile ?

Un produit orphelin homologué n'est pas pour autant recommandé pour lutter contre la maladie concernée. Il doit satisfaire à des critères d'efficacité, de sécurité et de qualité avant d'être autorisé sur le marché

Nouvelle cible : canaux BKCa et BMS-204352

Suffisant de corriger une anomalie de fonctionnement ?



Conclusion

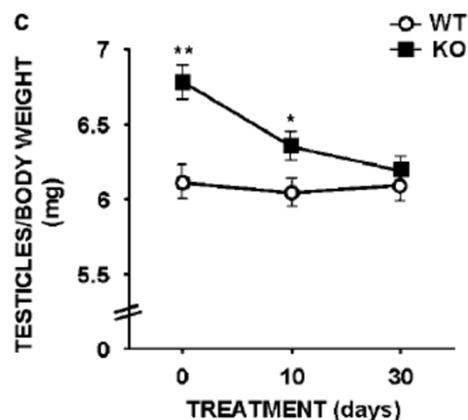
- **Des déceptions, oui, mais surtout des espoirs :**

| | | |
|-------------------------------|--|------------|
| Acamprosate (GABA, glutamate) | Etude ouverte ++/multicentrique contrôlée en cours | USA |
| Ganaxolone (GABA) | Etude Phase II en cours | Belg/USA |
| Lovastatine | Etude ouverte ++/ ?? (+ minocycline) | Canada |
| Rimonabant (cannabinoid) | Préclinique ++/mise en place étude clinique | Esp/France |
| Alpha-tocopherol/Vit. C | Préclinique ++/contrôlée en cours (<i>résultats ?</i>) | Espagne |
| Sertraline (sérotonine) | Etude contrôlée en cours, 1 ^{er} résultats ++ | USA |
| Metadoxine (GABA) | Préclinique ++/Etude contrôlée - / + | Israël/USA |
| Cercosporamide (MMP-9) | Préclinique ++/Etude clinique ?? | Canada |
| Bumétanide (diurétique) | Etude contrôlée chez enfants autistes ++ | France |

Alpha-tocophérol (vitamine E)

- **Etude préclinique :**

Corrige certains troubles du comportement et d'apprentissage chez la souris KO, ainsi que macro-orchidie *de Diego-Otero et al., Neuropsychopharm, 2009*



- **Etude clinique :** avec vitamine C, sujets mâles 6-18 ans comparé à placebo , après 12 et 24 semaines de traitement (début : déc 2011, 100 patients)

de Diego-Otero et al., Trials, 2014

Amélioration de 65%, retours positifs des familles ?

Désignation médicament orphelin

Alpha-tocophérol (vitamine E)

Mais...

- Résultats non publiés pour le moment :

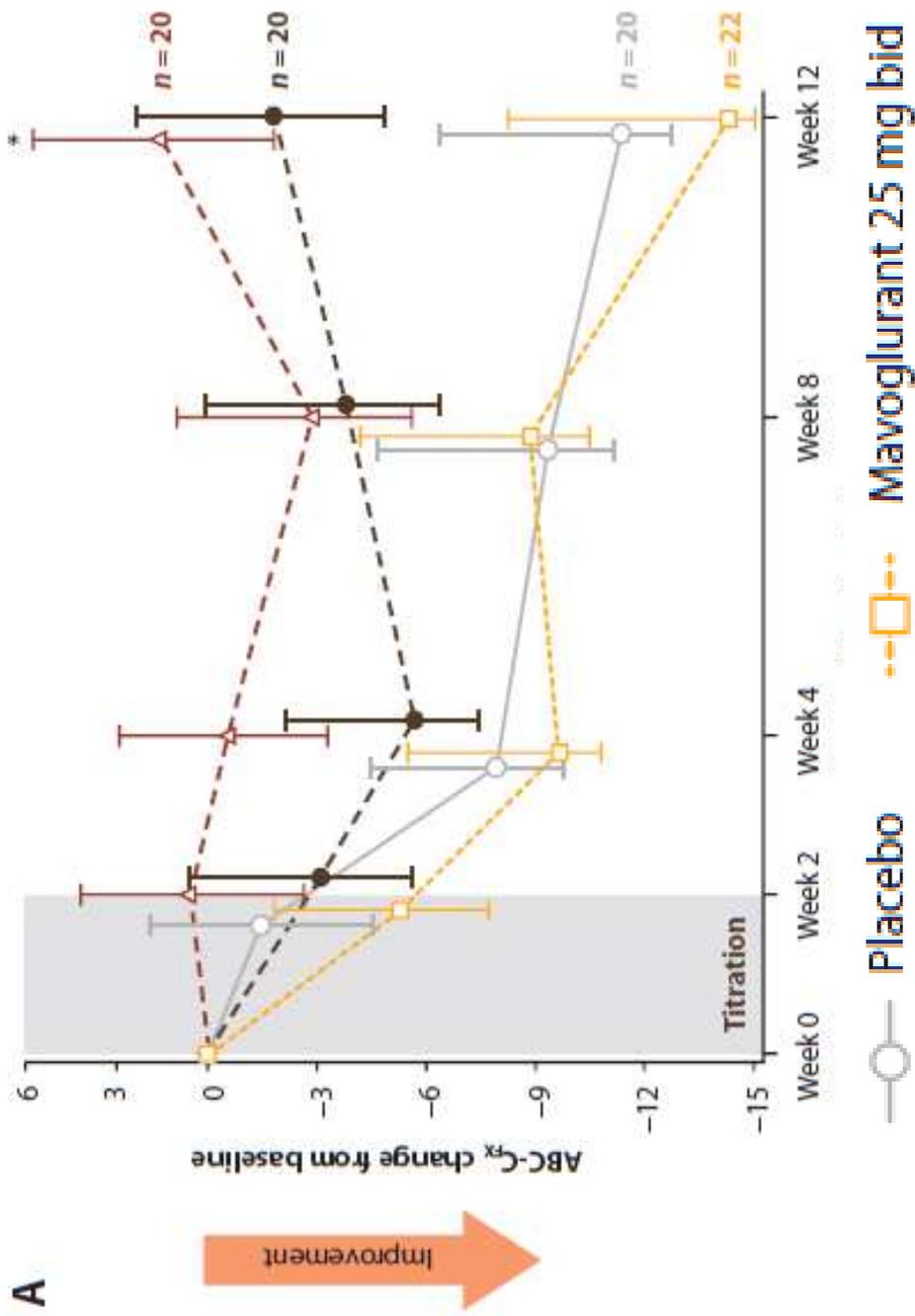
| | | | | | |
|---|----------------|---|----------------------------|--------------------|--------------|
| Full Title: Phase III clinical trial, double-blind, cross-way, to evaluate the safety and efficacy ascorbic acid (vitamin C) and tocopherol (vitamin E) combination versus placebo for the treatment of cognitive... | | | | | |
| Medical condition: Fragile x syndrome | | | | | |
| Disease: | Version | SOC Term | Classification Code | Term | Level |
| | 19.0 | 10010331 - Congenital, familial and genetic disorders | 10017324 | Fragile X syndrome | PT |
| Population Age: Children, Under 18 | | | Gender: Male | | |
| Trial protocol: ES (Ongoing) | | | | | |
| Trial results: (No results available) | | | | | |

No Study Results Posted on ClinicalTrials.gov for this Study

[About Study Results Reporting on ClinicalTrials.gov](#)

| | |
|---|---|
| Study Status: | This study is currently recruiting participants. |
| Estimated Study Completion Date: | December 2017 |
| Estimated Primary Completion Date: | October 2017 (Final data collection date for primary outcome measure) |

- Familles également contentes du mavoglurant et arbaclofen (effet placebo ?)



Alpha-tocophérol (vitamine E)

Mais...

- Résultats non publiés pour le moment :

| | | | | | |
|---|----------------|---|----------------------------|--------------------|--------------|
| Full Title: Phase III clinical trial, double-blind, cross-way, to evaluate the safety and efficacy ascorbic acid (vitamin C) and tocopherol (vitamin E) combination versus placebo for the treatment of cognitive... | | | | | |
| Medical condition: Fragile x syndrome | | | | | |
| Disease: | Version | SOC Term | Classification Code | Term | Level |
| | 19.0 | 10010331 - Congenital, familial and genetic disorders | 10017324 | Fragile X syndrome | PT |
| Population Age: Children, Under 18 | | | Gender: Male | | |
| Trial protocol: ES (Ongoing) | | | | | |
| Trial results: (No results available) | | | | | |

No Study Results Posted on ClinicalTrials.gov for this Study

[About Study Results Reporting on ClinicalTrials.gov](#)

| | |
|---|---|
| Study Status: | This study is currently recruiting participants. |
| Estimated Study Completion Date: | December 2017 |
| Estimated Primary Completion Date: | October 2017 (Final data collection date for primary outcome measure) |

- Familles également contente du mavoglurant et arbaclofen (effet placebo ?)
- Désignation médicament orphelin NE VEUT PAS DIRE médicament

Conclusion

- **Des déceptions, oui, mais surtout des espoirs :**

| | | |
|-------------------------------|--|------------|
| Acamprosate (GABA, glutamate) | Etude ouverte ++/multicentrique contrôlée en cours | USA |
| Ganaxolone (GABA) | Etude Phase II en cours | Belg/USA |
| Lovastatine | Etude ouverte ++/ ?? (+ minocycline) | Canada |
| Rimonabant (cannabinoid) | Préclinique ++/mise en place étude clinique | Esp/France |
| Alpha-tocopherol/Vit. C | Préclinique ++/contrôlée en cours | Espagne |
| Sertraline (sérotonine) | Etude contrôlée en cours, 1 ^{er} résultats ++ | USA |
| Metadoxine (GABA) | Préclinique ++/Etude contrôlée - / + | Israël/USA |
| Cercosporamide (MMP-9) | Préclinique ++/Etude clinique ?? | Canada |
| Bumétanide (diurétique) | Etude contrôlée chez enfants autistes ++ | France |

- **Outils d'évaluation à adapter pour X Fragile ?**

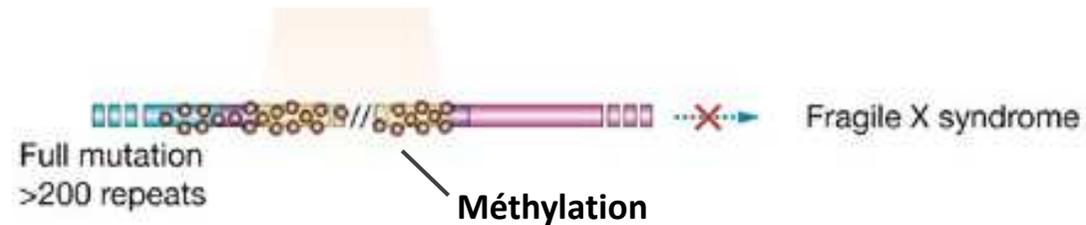
- **Implication de la recherche et des institutions françaises**

CNRS/F-CRIN avec patente/désignation méd orph sur BMS-204352, Aelis Farma (spin off Inserm)

- **Pas de remède miracle (penser à l'environnement social et intervention comportementale)**

Perspectives...

Gène FMR1 réprimé mais FONCTIONNEL :



➡ Enlever cette surméthylation ?

➡ Réduire le nombre de répétition CGG ? (CRISPR/Cas9)

