

Un nouveau candidat-médicament ralentit la progression de l'adrénoleucodystrophie

20/01/2023

Le travail du professeur Fanny Mochel (AP-HP, Sorbonne Université) à l'Institut du Cerveau, en collaboration avec des équipes de recherche clinique réparties dans huit pays et la biotech espagnole Minoryx Therapeutics, a mis en évidence les effets protecteurs de la leriglitazone dans l'évolution de l'adrénoleucodystrophie, une maladie génétique rare dans laquelle on observe une atteinte de la substance blanche du système nerveux central. Les résultats des chercheurs sont décrits dans *The Lancet Neurology*.

La plupart des maladies neurodégénératives rares souffrent de l'absence de traitements efficaces. C'est le cas de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ou X-ALD), une affection héréditaire qui touche 6 à 8 naissances sur 100 000. Elle se caractérise par l'accumulation excessive d'acides gras à très longues chaînes dans les tissus du corps, notamment au niveau du cerveau, de la moelle épinière et des glandes surrénales.

Quand ils atteignent l'âge adulte, ces patients présentent une dégénérescence de la moelle épinière. En conséquence, ils manifestent souvent une adrénomyélongueuropathie (AMN) à l'origine de symptômes chroniques handicapants, en particulier une raideur à la marche et des troubles de l'équilibre qui augmentent le risque de chutes. Des troubles urinaires sont fréquemment associés.

Changer la trajectoire du pronostic

La maladie est évolutive, et parce qu'elle est liée à une mutation sur le chromosome sexuel X, ses formes les plus graves touchent surtout les sujets de sexe masculin. On estime qu'un tiers des garçons et plus de la moitié des hommes touchés par l'AMN développent également une inflammation agressive du cerveau, appelée adrénoleucodystrophie cérébrale (cALD), dans laquelle les gaines de myéline qui entourent les prolongements des neurones sont attaquées. Les perturbations de la circulation de l'influx nerveux provoquent un déclin cognitif et moteur rapide, dont l'issue peut être fatale en quelques années.

Le contrôle de l'inflammation apparaît comme une piste à explorer pour ralentir l'évolution de la maladie et atténuer les symptômes, puisqu'aucun traitement pharmacologique n'existe à l'heure actuelle. C'est le chemin emprunté par le professeur **Fanny Mochel** à l'Institut du Cerveau, en collaboration avec des équipes européennes et américaines.

Dans le cadre d'ADVANCE, une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, les chercheurs ont étudié pendant deux ans 116 patients adultes de sexe masculin présentant les signes cliniques de l'adrénomyélongueuropathie, afin de tester l'efficacité d'un nouveau médicament mis au point par la biotech espagnole Minoryx Therapeutics : la leriglitazone. Capable de pénétrer dans le cerveau, cette molécule, un agoniste PPAR gamma, régule l'expression de gènes qui contribuent à la neuroinflammation et la neurodégénérescence observées dans la progression de la maladie.

Des résultats prometteurs

À la fin de la phase II/III d'ADVANCE, les chercheurs ont constaté que la prise quotidienne de leriglitazone avait permis de réduire la progression de certains symptômes clés – tels que l'instabilité de la station debout – et surtout de diminuer le risque de voir apparaître la cALD, la forme cérébrale

aiguë de la maladie, très redoutée car associée à un décès prématuré. Seuls les patients du groupe placebo ont été affectés par la cALD, suggérant un effet protecteur du médicament.

La prise quotidienne de leriglitzone n'a provoqué que des effets secondaires de sévérité modérée – principalement une prise de poids et des œdèmes superficiels. Ce profil de sécurité est donc susceptible de favoriser l'adhésion au traitement.

L'étude connaît à présent une phase d'extension afin de confirmer la capacité de la molécule à retarder l'évolution de la maladie. Par ailleurs, l'équipe du professeur Mochel traite désormais dans un cadre compassionnel une dizaine de patients adultes avec cALD, et a observé chez eux une stabilisation, voire une régression des lésions cérébrales.

Compte tenu de ces résultats très encourageants, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la leriglitzone a été déposée auprès de l'Agence Européenne des Médicaments pour le traitement des patients adultes de sexe masculin atteints d'adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Mieux suivre pour mieux soigner

Le besoin d'un traitement efficace et peu contraignant est en effet pressant : actuellement, seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques est susceptible de soigner la cALD. Il s'agit d'une procédure lourde associée à une chimiothérapie ; elle nécessite de trouver un donneur, ce qui peut être difficile : les proches parents peuvent porter l'anomalie génétique présente dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Enfin, le défi est aujourd'hui de repérer au plus tôt les patients atteints d'adrénoleucodystrophie et de les suivre tout au long de la vie, notamment via l'imagerie IRM. Fanny Mochel coordonne désormais, dans ce but, un réseau de surveillance national au sein du Centre de Référence des leucodystrophies et leucoencéphalopathies basé à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

À la suite des résultats de l'étude Advance, la leriglitzone sera évaluée pour d'autres indications dans lesquelles elle est susceptible d'agir sur la neuroinflammation, en particulier d'autres formes de leucodystrophies.

Source

**Köhler W, Engelen M, Eichler F, et al., 'Safety and efficacy of leriglitzone for preventing disease progression in men with adrenomyeloneuropathy (ADVANCE): a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled phase 2/3 trial', *The Lancet Neurology*, 2023; 22: 127–36.
Doi : [10.1016/PIIS1474-4422\(22\)00495-1](https://doi.org/10.1016/PIIS1474-4422(22)00495-1)**

A propos

L'Institut du Cerveau

Créé en 2010, l'Institut du Cerveau est un centre de recherche scientifique et médical d'excellence internationale, situé à Paris au cœur de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Son modèle innovant réunit, en un même lieu, patients, médecins, chercheurs et entrepreneurs avec un objectif commun : comprendre le cerveau et accélérer la découverte de nouveaux traitements pour les maladies du système nerveux. L'Institut comprend ainsi un réseau de plus de 700 experts au sein de 25 équipes de recherche, 10 plateformes technologiques de pointe, un centre d'investigation clinique, un organisme de formation et plus de 2000m² destinés à l'incubation de startups. Le modèle original de l'Institut du Cerveau repose sur l'association d'une unité mixte de recherche (APHP, Sorbonne Université, Inserm et CNRS) et d'une fondation privée, reconnue d'utilité publique, la Fondation ICM. institutducerveau-icm.org

Minoryx Therapeutics

Minoryx Therapeutics est une biotech en phase d'enregistrement spécialisée dans le développement de nouvelles thérapies pour les maladies orphelines du SNC dans lesquelles les besoins médicaux non satisfaits sont importants. Le programme principal de la société, la lériglitzone (MIN-102), un nouvel agoniste sélectif

des PPAR γ capable de pénétrer dans le cerveau, est actuellement évalué dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X (X-ALD) et d'autres maladies orphelines du SNC. La société est soutenue par un syndicat d'investisseurs expérimentés, qui comprend Columbus Venture Partners, CDTI Invierte, Caixa Capital Risc, Fund+, Ysios Capital, Roche Venture Fund, Kurma Partners, Chiesi Ventures, S.R.I.W, Idinvest Partners / Eurazeo, SFPI-FPIM, HealthEquity, Sambrinvest et Herrecha, et bénéficie du soutien d'un réseau d'autres organisations. Minoryx a été fondée en 2011, a son siège social en Espagne, ses laboratoires en Belgique, et a jusqu'à présent levé plus de 115 millions d'euros.

www.minoryx.com

Contacts presse

Institut du Cerveau

Marie Simon

+33 (0)6 61 07 48 90

marie.simon@icm-institute.org

Minoryx Therapeutics

Image Box Communications

Neil Hunter et Michelle Boxall

+44 (0)20 8943 4685

neil@ibcomms.agency – michelle@ibcomms.agency