



7^{ème} congrès international sur le syndrome de Wolfram Paris, les 11 et 12 juin 2018 Toujours plus fort !

S'il a fait un temps idyllique lors de la précédente édition du congrès à Vannes en 2016, cette année, la météo parisienne a pour le moins été capricieuse. Un déluge s'est abattu sur la Tour Eiffel en ces 11 et 12 juin... Mais il paraît que la pluie est porteuse d'heureux présages... d'ailleurs, la sagesse populaire ne dit-elle pas que « mariage pluvieux, mariage heureux » ? Ce congrès né de l'alliance de familles combattives touchées par la maladie et de scientifiques déterminés ne pourra donc que porter ses fruits et amener la victoire sur le syndrome de Wolfram...



La pluie diluvienne n'a pas refroidi l'enthousiasme de nos convives !

En tout cas, cette année encore, le programme du congrès a été très riche, avec la présentation de 22 projets de recherche différents, concernant aussi bien l'étude des mécanismes de la maladie, sa description clinique ou la mise en point de traitements. De nouvelles équipes ont intégré le réseau et apportent de nouvelles idées et technologies. De nouvelles collaborations se sont mises en place quand les plus anciennes se sont renforcées. De nouvelles pistes thérapeutiques sont explorées, au moment où les premières observations de l'essai clinique américain sont disponibles... A chaque congrès, nous pouvons mesurer les progrès accomplis par les équipes scientifiques et médicales... Dans le cas où un plan A ne serait pas suffisamment probant, un plan B sera mis en place, ce qui procure une sécurité à nos familles, mais aussi à tous ceux qui nous soutiennent et qui s'investissent à nos côtés dans le combat contre la maladie....

A notre grande joie, les 42 participants, scientifiques, médecins et représentants associatifs du monde entier se sont unanimement déclarés ravis. Ils ont loué l'Association du syndrome de Wolfram pour l'organisation d'un tel événement scientifique où les discussions à bâtons rompus, l'esprit de collaboration et la bonne humeur sont exceptionnels.

Nous vous livrons les résultats les plus marquants qui ont été présentés lors du congrès.

Compte-rendu du 7ème congrès scientifique international dédié au syndrome de Wolfram

Nous progressons dans le déchiffrement des mécanismes touchant le système nerveux grâce à de nouveaux modèles cellulaires et animaux...

Les efforts de modélisation de la maladie dans des cellules isolées ou chez l'animal sont importants. D'une part pour faciliter la compréhension des mécanismes pathogènes et d'autre part pour étudier la capacité de médicaments candidats à modifier ces mécanismes.

Les projets présentés lors du congrès nous ont permis de suivre le fil des dérégulations observées dans le système nerveux. Ainsi, une mutation du gène WFS1 entraîne une déficience en protéine Wolframine qui se traduit, entre autres perturbations, par un mauvais fonctionnement des mitochondries, petits compartiments cellulaires essentiels à la production de l'énergie nécessaire aux cellules nerveuses (Dr Allen KAASIK). Bien que cela n'ait pas été démontré formellement, il est possible d'imaginer que cette dysfonction mitochondriale pourrait au moins en partie contribuer à l'altération du développement des neurones qui grandissent à partir de cellules souches induites en formant des structures spécifiques au syndrome de Wolfram dites « en faisceaux » (Dr Laetitia AUBRY). Ce qui est intéressant, c'est que lorsque l'on permet à ces cellules de fabriquer de nouveau une Wolframine fonctionnelle, ou lorsqu'on les traite avec le médicament découvert par le professeur Timothy BARRETT (qui sera testé dans l'essai clinique européen), les cellules nerveuses retrouvent un fonctionnement et une apparence comparable à celle des cellules contrôles (processus pathogène réversible).



Le poisson zèbre, nouveau top-modèle de la recherche sur le syndrome de Wolfram, introduit par le Dr Patrick YU-WAI-MAN

Ces diverses dérégulations du fonctionnement et du développement des cellules nerveuses trouvent leur corollaire dans les symptômes neurologiques et neurosensoriels observés chez des rongeurs (souris et rats) mimant le syndrome de Wolfram : déficience visuelle, altération des fonctions auditives, modification de certaines structures du cerveau (Jessie VAN HOUCKE, Benjamin DELPRAT, Anton TERASMAA). Ces observations sont en outre récapitulées chez le poisson zèbre, un animal qui, s'il paraît lointain de l'être humain possède des caractéristiques idéales pour étudier le développement de la maladie : une forte homologie génétique avec l'homme et une grande flexibilité expérimentale.

Chez le poisson zèbre, la perte d'une protéine Wolframine fonctionnelle entraîne une diminution des fonctions visuelles, une altération de la morphologie de l'oreille, un changement de la structure des neurones, tout ceci découlant vraisemblablement de l'altération des fonctions mitochondriales. Ces résultats indiquent que le poisson zèbre permet de modéliser fidèlement la maladie humaine et qu'il pourra être utilisé ultérieurement pour tester de nouveaux composés pharmaceutiques.

Nous progressons dans la description génétique et clinique de la maladie

Chez l'homme, les troubles neurologiques sont prépondérants. C'est pour cette raison que le professeur Tamara HERSHEY a poussé ses investigations sur le système nerveux des personnes atteintes du syndrome de Wolfram, en utilisant l'imagerie cérébrale. Elle a ainsi pu confirmer la présence d'anomalies structurelles précoces dans certaines régions du cerveau des malades. Selon les régions considérées, un processus neuro-développemental anormal et/ou un processus neurodégénératif seraient à l'œuvre. Certaines de ces modifications morphologiques sont certainement à relier, entre autres symptômes, à d'importants et fréquents troubles du sommeil observés chez les malades (professeur Marie-Pia D'ORTHO). Des études complémentaires avec enregistrement du sommeil sont en cours pour en déterminer les causes et pour identifier les meilleurs modes d'intervention possibles.

Les autres présentations cliniques se sont attachées à décrire les composantes génétiques de certaines formes du syndrome de Wolfram et les différents troubles associés à la maladie. Le Dr David ZANGEN a présenté l'existence d'une mutation fondatrice du gène *CisD2* chez des familles palestiniennes non apparentées. De son côté, le Dr Annabelle CHAUSSENOT a décrit le cas de patients ayant une mutation *de novo* du gène *WFS1* (nouvelle mutation présente chez le sujet mais pas chez ses parents) qui entraîne le développement de symptômes très précoces (dès la naissance ; on parle de forme congénitale) et très sévères de la maladie. Au niveau clinique, une haute fréquence d'anomalies de la cornée a été observée chez des patients polonais (professeur Wojciech MLYNARSKI). En outre, des dysfonctions sexuelles chez des patients masculins et féminins sont aussi très souvent observées nécessitant parfois chez le sujet masculin des traitements hormonaux substitutifs pour pallier à une fertilité diminuée (Dr Julia ROHAYEM). Comme on peut s'y attendre, le syndrome de Wolfram, pathologie complexe affectant l'autonomie des personnes, a un impact important sur la qualité de vie des malades et mais aussi de leurs aidants (Mme Dyanne RUIZ-CASTANEDA & Dr Gema ESTEBAN-BUENO).

Nous développons les mesures de l'évolution de la maladie nécessaires aux essais thérapeutiques

Les biomarqueurs sont des caractéristiques physiologiques, pathologiques ou anatomiques qui peuvent être mesurées de manière automatisée et utilisées comme des indicateurs de processus biologiques, de processus pathologiques ou de réponse à une intervention thérapeutique. Sans biomarqueurs fiables, il est impossible d'évaluer correctement l'efficacité d'un nouveau médicament chez l'homme. Leur découverte est donc essentielle, alors que les essais cliniques commencent à se mettre en place. C'est pour cela qu'en 2017, l'Association du syndrome de Wolfram s'est associée à la Fondation Snow et à la Fondation Eye Hope pour financer un projet coordonné par le professeur Timothy BARRETT entièrement dédié à la découverte de biomarqueurs.

Lors du congrès, le professeur BARRETT est longuement revenu sur ce projet, et le professeur Wojciech MLYNARSKI a exposé ses propres résultats. Nos scientifiques se sont penchés sur trois types de biomarqueurs :

- Les biomarqueurs cliniques : examens réalisés lors des consultations hospitalières telles que mesures de l'acuité visuelle, imagerie cérébrale, tests neurologiques,

- Les biomarqueurs sanguins : plusieurs molécules produites par l'organisme et présentes dans le sérum des patients. La production de ces molécules résulte de processus à l'œuvre dans le syndrome de Wolfram (apoptose, neuro-dégénérescence, métabolisme).
- Les biomarqueurs rendant compte du vécu du patient : ils sont basés sur l'évaluation par le patient de l'efficacité d'un nouveau traitement (impact sur sa qualité de vie par exemple).

Les travaux de découverte de biomarqueurs sont en bonne voie, et les chercheurs espèrent obtenir prochainement des mesures fiables qu'ils pourront utiliser pour évaluer la pertinence des nouveaux traitements actuellement à l'étude.

Au moment où l'essai clinique américain sur le syndrome de Wolfram livre ses premiers résultats, de nouvelles pistes thérapeutiques sont placées sous le microscope....

Il est possible de s'attaquer à la maladie de plusieurs manières : soit en utilisant des médicaments conventionnels, souvent molécules chimiques de petite taille, existant déjà pour traiter d'autres pathologies (on parle de médicaments repositionnés) ou créés spécifiquement pour la maladie, soit en ayant recours à ce que l'on appelle des thérapies innovantes qui consistent à utiliser des molécules normalement produites par l'organisme mais qui font défaut chez le malade (par exemple pour restaurer la présence d'une protéine Wolframine fonctionnelle). Les chercheurs s'intéressent aux deux stratégies. Ce sont donc sept projets thérapeutiques qui ont été présentés lors du congrès de Paris, chacun à un stade différents du parcours de développement d'un médicament.



Etat d'avancement indicatif des principaux projets de recherche thérapeutique sur le syndrome de Wolfram

Du côté des interventions conventionnelles, plusieurs programmes à différents degrés d'avancement sur le chemin du médicament ont été présentés (apparaissant ci-dessous dans l'ordre de leur avancement):

- Le Dr Cécile DELETTRE a présenté un tout nouveau projet concernant une nouvelle molécule qui n'est pas encore disponible sur le marché et qui est actuellement étudiée pour sa capacité à promouvoir la survie des cellules ganglionnaires de la rétine et la régénération du nerf optique.
- Les agonistes au *Glucagon-like protein 1* représentent une classe de médicaments dont certains sont déjà utilisés en clinique pour traiter le diabète sucré. La littérature décrit également leur possible effet neuroprotecteur. Différents intervenants au congrès ont testé leur potentiel pour traiter le syndrome de Wolfram (Jessie VAN HOUCKE, Anton TERASMAA, Mariana IGOILLO-ESTEVE, Yukio TANIZAWA). Les expériences réalisées montrent que ces médicaments ont un potentiel pour

améliorer les paramètres pancréatiques et des premiers résultats suggèrent également une amélioration de certains paramètres visuels.

- L'essai clinique américain de Phase I coordonné par le professeur Fumihiko URANO a débuté et consiste à tester un médicament déjà utilisé en clinique pour d'autres indications (spasticité ou hyperthermie maligne). A ce jour, 21 patients ont été enrôlés dans l'essai et différents paramètres ont été mesurés : innocuité et efficacité sur les paramètres pancréatiques et visuels. Cependant les premiers résultats semblent mitigés car pour le moment, seules les fonctions pancréatiques semblent améliorées et pas la vision. De nouvelles molécules agissant de manière similaire sont en cours d'investigation.
- L'essai clinique européen de Phase II monté par le professeur Timothy BARRETT, consiste à évaluer l'efficacité, chez les patients atteints d'un syndrome de Wolfram, d'un médicament déjà utilisé en clinique pour traiter l'épilepsie. Les médecins s'attendent à ce qu'il freine la progression de la maladie. L'essai clinique, consistera à évaluer l'innocuité, mais aussi l'effet du médicament sur la vision et le cerveau. Il devrait débiter en Europe à l'automne 2018.

Du côté des thérapies innovantes, trois projets ambitieux ont été présentés (par ordre de progression) :

- Le professeur Catherine VERFAILLIE se propose d'utiliser la technologie dite des CrispR-Cas9 pour intervenir directement sur le gène WFS1 pour corriger ses mutations, notamment dans les cellules ganglionnaires de la rétine. La faisabilité de cette stratégie est à l'étude.
- Le professeur URANO est revenu sur son projet utilisant le facteur neurotrophique MANF dont il avait déjà fait état lors du dernier congrès à Vannes. MANF (une petite protéine sécrétée naturellement par l'organisme) exerce un rôle protecteur favorisant la survie des cellules nerveuses. D'après des résultats préliminaires, l'injection de MANF à des souris « Wolfram » par une technologie de thérapie génique empêcherait la perte d'acuité visuelle. Ces résultats nécessitent d'être enrichis.
- Le Dr Cécile DELETTRE a présenté l'ensemble des résultats obtenus sur la souris « Wolfram » traitée par thérapie génique oculaire. Elle a réussi à démontrer que l'injection d'un gène non muté permet tout à la fois de réduire la progression de la perte visuelle, améliore la structure du nerf optique et favoriserait même l'amélioration de l'acuité visuelle chez les animaux « Wolfram », bien que ceci reste à confirmer définitivement.

Les scientifiques ont mentionné d'autres projets qu'ils ont, mais qui n'ont pas encore démarré. Comme on peut s'y attendre, leur lancement dépendra de leur capacité à trouver des financements suffisants et sur le long terme. C'est notre rôle à nous, association de malades, de les aider en ce sens. Continuons à nous mobiliser pour poursuivre l'organisation de ces rendez-vous scientifiques tant attendus par tous et pour trouver les fonds indispensables à la réalisation de tous les projets susceptibles de soulager et guérir nos malades.

Virginie Picard, le 29 juin 2018