



Bonjour,

Nous avons le plaisir de vous adresser la 36<sup>ème</sup> Newsletter du réseau du Centre de Référence « Démences Rares ou Précoces » CRMRR-DRP. Cette newsletter a pour objectifs de diffuser des informations, outils d'évaluation, proposer des projets collaboratifs sur les DLFT, etc... à l'ensemble des partenaires du réseau. **N'hésitez pas à me contacter si vous souhaitez participer à la prochaine newsletter.**

Mme Daisy Rinaldi, Cheffe de Projet [daisy.rinaldi@aphp.fr](mailto:daisy.rinaldi@aphp.fr)

## ■ PROGRAMME D'EDUCATION THERAPEUTIQUE SPECIFIQUE POUR LES MALADES DFT ET POUR LES AIDANTS DFT, DE FAÇON SEPARÉE

### Ce programme est porté par le CMRR CHU Lille et UCC de l'EPSM de Bailleul

- Pour y participer en tant que **patient**, il faut avoir un MMS > 20, avoir une conscience au moins partielle d'un changement de comportement ou de la cognition, pouvoir se déplacer aux séances à Bailleul (59)
- Pour y participer en tant **qu'aidants de patient** souffrant de DFT, être en demande d'informations sur les DFT et sur l'accompagnement dans cette maladie, être disponible pour un échange avec un des organisateurs du programme, puis pouvoir ensuite se libérer pour 4 séances en Visio de 2H chacune. Animation du programme par le Dr Lebert, CMRR CHU Lille / UCC Bailleul.

Si vous êtes intéressé, vous pouvez prendre contact avec Mme Turcq, infirmière impliquée dans le programme ETP : [sophie.turcq@ghtpsy-npdc.fr](mailto:sophie.turcq@ghtpsy-npdc.fr)

## ■ PROTOCOLES THERAPEUTIQUES DANS LES DFT AVEC MUTATION DU GENE DE LA PROGRANULINE

### 1- PROTOCOLE DE THERAPIE GENIQUE EXPERIMENTALE DANS LES DFT AVEC MUTATION DU GENE DE LA PROGRANULINE [PROCLAIM](#)

**Étude de dose croissante de phase 1/2 visant à évaluer la sécurité d'emploi et les effets sur le taux de progranuline du PR006A chez des patients atteints de démence fronto-temporale avec mutations du gène de la progranuline (DFT-GRN)**

**Promoteur :** Prevail Therapeutics, une filiale en propriété exclusive de Eli Lilly and Company

**Coordinateur national et centre recruteur :** Dr Isabelle LE BER, ICM, CIC Neurosciences, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

**Cet essai thérapeutique ciblant les personnes porteuses de mutation du gène GRN a débuté. Si vous suivez des patients/familles concernées par cette forme génétique, et désireuses d'y participer, n'hésitez pas à nous contacter au moyen de l'adresse e-mail suivante [daisy.rinaldi@aphp.fr](mailto:daisy.rinaldi@aphp.fr)**

**Composé à l'étude :** Le PR006A utilise un vecteur viral, le virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9), pour administrer dans les cellules du patient une copie fonctionnelle normale du gène *GRN*. Le PR006A est une thérapie génique expérimentale en cours de développement comme traitement modificateur en une prise de la maladie DFT-GRN.

**La durée maximale de la participation des patients à l'étude est d'environ 5 ans, incluant :**

- Période de sélection : environ 35 jours
- Période de traitement : environ 12 mois
- Période de suivi : environ 4 ans

**Objectifs Principaux :**

- Évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'immunogénicité de 3 niveaux de dose de PR006A administré par injection sub-occipitale dans la cisterna magna
- Quantifier le taux de PGRN dans le sang et le LCR

**Objectifs Secondaires :** évaluer l'effet du PR006A sur les paramètres ci-après

- Echelle d'évaluation clinique de la démence (Clinical Dementia Rating CDR) plus dégénérescence lobaire fronto-temporale du centre national de coordination de la maladie d'Alzheimer (CRD® plus NACC FTLD)
- Taux de chaîne légère de neurofilament (NfL) dans le sang et le LCR

**Objectifs Exploratoires :** évaluer l'effet du PR006A sur les paramètres ci-après

- Mesures de scores de tests cognitifs, du langage, d'échelles de comportement et de la vie quotidienne
- Excrétion virale
- Profils d'imagerie basés sur l'imagerie par résonance magnétique volumétrique (IRMv) et la quantification des lésions de la substance blanche
- Biomarqueurs sélectionnés de la neuroinflammation, de la pathologie astrogliale et de la fonction lysosomale (par ex. protéine acide fibrillaire gliale [GFAP], YKL-40, et Bis (monoacylglycero) Phosphate (BMP)) dans le LCR, le sang et l'urine
- Taux de PGRN dans le sang et le LCR
- Echelle d'évaluation de la démence CDR plus NACC FTLD
- Taux de NfL dans le sang et le LCR
- Mesures de scores de tests cognitifs, du langage, d'échelles de comportement et de la vie quotidienne
- Profils d'imagerie basés sur l'IRMv et la quantification des lésions de la substance blanche
- Biomarqueurs sélectionnés de la neuroinflammation, de la pathologie astrogliale et de la fonction lysosomale (par ex. GFAP, YKL-40 et BMP) dans le LCR, le sang et l'urine

**Critères d'inclusion :**

- Poids corporel compris entre  $\geq 40$  kg (88 lbs) et  $\leq 110$  kg (242 lb) et un IMC de 18 à 34 kg/m<sup>2</sup>
- Démence fronto-temporale (DFT) symptomatique selon l'évaluation de l'investigateur
- Utilisation stable des médicaments de fond au moins 8 semaines avant l'administration du PR006A
- Être porteur d'une mutation pathogène du gène GRN
- Test de dépistage de Mycobacterium tuberculosis (MTB) négatif ou test MTB négatif documenté dans l'année précédant le dépistage
- Examens de dépistage du cancer adaptés à l'âge et au sexe à jour
- Le patient et/ou son représentant légal est en mesure de comprendre l'objectif et les risques de l'étude, de donner son consentement éclairé par écrit et d'autoriser l'utilisation d'informations protégées sur la santé
- Le patient a un partenaire d'étude/informateur fiable (par exemple, un membre de la famille, un ami) qui souhaite et peut participer à l'étude en tant que source d'information sur l'état de santé et les capacités cognitives et fonctionnelles du patient
- Le patient n'est pas dépendant d'un déambulateur ou d'un fauteuil roulant

- Le patient ne vit pas dans une maison de retraite ; certains niveaux de vie assistée peuvent être autorisés à la discrétion de l'investigateur
- Les vaccins contre la pneumonie à pneumocoques et le zona doivent être administrés dans les 10 ans précédant le dépistage (ils peuvent être administrés pendant le dépistage, mais doivent l'être au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur)

#### Critères d'exclusion :

- Diagnostic d'une maladie significative du SNC (système nerveux central) autre que la DFT, susceptible de provoquer des symptômes de DFT ou de fausser les objectifs de l'étude
- Imagerie par résonance magnétique IRM cérébrale ou cervicale montrant une anomalie cliniquement significative considérée comme empêchant l'injection intracisternale
- Hypersensibilité ou contre-indications à l'utilisation de corticostéroïdes, de rituximab et/ou de sirolimus
- Preuve clinique de polyneuropathie sensorielle symétrique périphérique (les mononeuropathies sensorielles stables et les radiculopathies ne sont pas exclues)
- Maladie ou affection concomitante dans les 6 mois précédant la sélection qui pourrait interférer, ou dont le traitement pourrait interférer, avec la conduite de l'étude ou qui, de l'avis de l'investigateur, poserait un risque de sécurité inacceptable pour le patient ou interférerait avec la capacité du patient à se conformer aux procédures de l'étude
- Anomalies cliniquement significatives des résultats des tests de laboratoire évalués lors de la sélection
- Participation, dans les trois mois précédant la sélection, à une autre étude thérapeutique portant sur un médicament ou un dispositif expérimental censé avoir un effet modificateur sur la DFT, sauf s'il peut être prouvé que le patient n'a reçu qu'un placebo
- Tout type de thérapie génique ou cellulaire antérieure
- Vaccinations (vaccins vivants) dans les 4 semaines précédant le dépistage. L'administration d'un vaccin antipneumococcique et/ou d'un vaccin contre le zona est autorisée au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur
- Utilisation d'anticoagulants dans les 2 semaines précédant le dépistage

## 2- PROTOCOLE THERAPEUTIQUE UTILISANT UNE PROTEINE RECOMBINANTE ADMINISTREE EN IV OU SC DANS LES DFT AVEC MUTATION DU GENE DE LA PROGRAMULINE

**Étude de phase 2 multicentrique, randomisée en double-aveugle contre placebo, visant à évaluer la sécurité d'emploi et les effets du DNL593 chez des patients atteints de démence fronto-temporale avec mutations du gène de la progranuline (DFT-GRN) suivie par une phase d'extension en ouvert [DNL593](#)**

**Promoteur :** Denali Therapeutics

#### Centres recruteurs :

1. CHU de Nantes, Dr Claire Boutoleau-Bretonnière, contacts : CHARRIAU Tiphaine [Tiphaine.CHARRIAU@chu-nantes.fr](mailto:Tiphaine.CHARRIAU@chu-nantes.fr) et LUPI Roberta [roberta.lupi@chu-nantes.fr](mailto:roberta.lupi@chu-nantes.fr)
2. CHU de Rouen, Pr David Wallon, contact : HANNIER Veronique [Veronique.Hannier@chu-rouen.fr](mailto:Veronique.Hannier@chu-rouen.fr)
3. CHU de Toulouse, Pr Jérémie Pariente, contact : SANS Alexandra [alexandra.sans@inserm.fr](mailto:alexandra.sans@inserm.fr)

**Composé à l'étude :** Le DNL593 est une protéine recombinante de la Progranuline capable de franchir la barrière hémato encéphalique. Sera administrée en iv et sc à différentes doses.

**La durée maximale de la participation des patients à l'étude est d'environ 5 ans, incluant :**

- Période de screening : 60 jours

- Période de traitement en double-aveugle : environ 24 semaines
- Période de traitement en ouvert : environ 18 mois

#### Objectifs Principaux :

- Évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'immunogénicité de plusieurs doses de DNL593
- Quantifier le taux de PGRN dans le sang et le LCR

#### Objectifs Secondaires : évaluer l'effet du DNL593 sur les paramètres ci-après

- Echelle d'évaluation clinique C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale), échelles neuropsychologiques...
- ECG, température corporelle, capacités respiratoires...

#### Critères d'inclusion :

- Femmes stérilisées chirurgicalement ou ménopausées ou hommes, âgés de  $\geq 18$  à  $\leq 80$  ans. Les femmes en âge de procréer pourront être incluses en utilisant des méthodes contraceptives hautement efficaces
- IMC de  $\geq 18$  à  $\leq 32$  kg/m<sup>2</sup>
- Score global de Clinical Dementia Rating® plus National Alzheimer's Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration  $\geq 0.5$
- Avoir une mutation confirmée de la granuline (GRN) par le biais d'un test génétique ou de dossiers historiques disponibles

#### Critères d'exclusion :

- Avoir des antécédents de maladie neurologique, psychiatrique, endocrinienne, pulmonaire, cardiovasculaire, gastro-intestinale, hépatique, pancréatique, rénale, métabolique, hématologique, immunologique ou allergique cliniquement significative, ou d'autres troubles majeurs
- Avoir des antécédents de tumeur maligne, à l'exception d'un carcinome basocellulaire entièrement réséqué ou d'autres tumeurs malignes à faible risque de récurrence
- Avoir des antécédents cliniquement significatifs d'accident vasculaire cérébral, de troubles cognitifs dus à des causes autres que la DFT, de crises d'épilepsie dans les 5 ans précédant le dépistage, ou de traumatisme crânien avec perte de conscience dans les 2 ans précédant le dépistage
- Avoir un test de grossesse positif ou être en train d'allaiter

### ■ PROCHAINS EVENEMENTS

- La prochaine **Journée Nationale des DLFT**, co-organisée avec l'association France-DFT et à destination des patients et des aidants, aura lieu le vendredi 29 septembre 2023 à l'ICM à Paris. Le programme est disponible [ici](#)
- Les prochaines rencontres maladies rares **RARE 2023** auront lieu les 3 & 4 octobre 2023 à Paris au Centre International de Conférences Sorbonne Université (CICSU). Pour toute information : cliquer [ici](#)
- Les **Forums régionaux 2023** organisés par Alliance Maladies Rares et destinés aux patients, aidants, représentants d'une association de malades auront lieu jusqu'en novembre 2023. Pour toute information : cliquer [ici](#)