Les avancées dans la DFT-SLA génétique *C9ORF72*

Comprendre les mécanismes cellulaires,
la clinique et les perspectives thérapeutiques

Journée d'Information sur les DLFT
Convergences DFT-APP-PSP-DCB

Pr Thibaud Lebouvier

CMRR – CHU Lille – Centre de Référence Constitutif Démences Rares et Précoces

Université de Lille – UFR3S

Vendredi 2 Octobre 2026

Liens d’intérêt en rapport avec la présentation

☑ Investigateur de l’essai thérapeutique
TPN-101-C9-201 de TRANPOSON THERAPEUTICS

☑ Pas de rémunération personnelle

Mutations *C9ORF72*

Une histoire d'expansions

CHU LILLE — CENTRE MÉMOIRE DE RESSOURCES ET DE RECHERCHE

Université de Lille

ufr3s Sciences de Santé et du Sport

Méotis

Lille Neuroscience & Cognition

DISTALZ LABORATOIRE D'EXCELLENCE

LiCEND

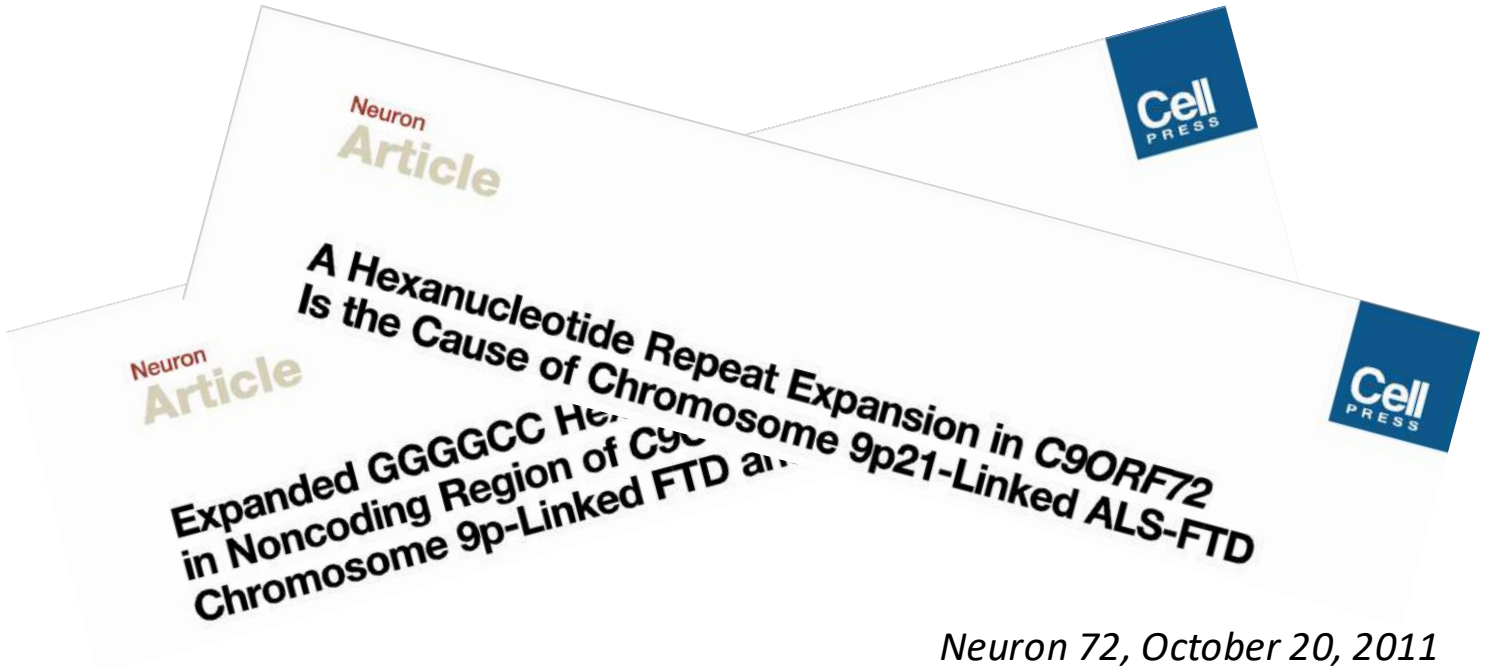
L'expansion hexanucléotidique de *C9ORF72*

L'anomalie génétique (GGGGCC)

Expansion de répétitions

- **Un motif répété :** Dans le gène C9orf72, répétition du motif de 6 nucléotides (GGGGCC).
- **Seuil pathologique :** De quelques répétitions chez l'individu sain à plusieurs centaines ou milliers chez les porteurs.
- **Découverte majeure (2011) :** Identification simultanée comme cause commune de la DFT et de la SLA.





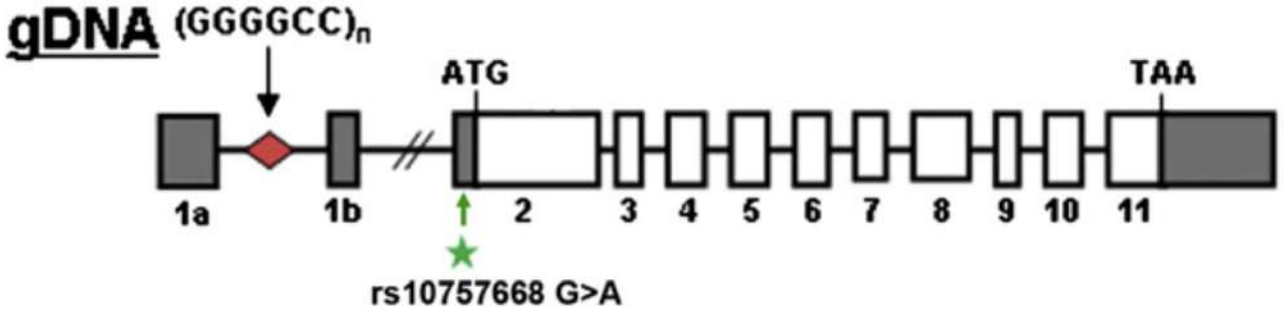
Neuron 72, October 20, 2011

L'expansion hexanucléotidique de *C9ORF72*

L'anomalie génétique (GGGGCC)

Expansion de répétitions

- **Un motif répété :** Dans le gène C9orf72, répétition du motif de 6 nucléotides (GGGGCC).
- **Seuil pathologique :** De quelques répétitions chez l'individu sain à plusieurs centaines ou milliers chez les porteurs.
- **Découverte majeure (2011) :** Identification simultanée comme cause commune de la DFT et de la SLA.



Importance

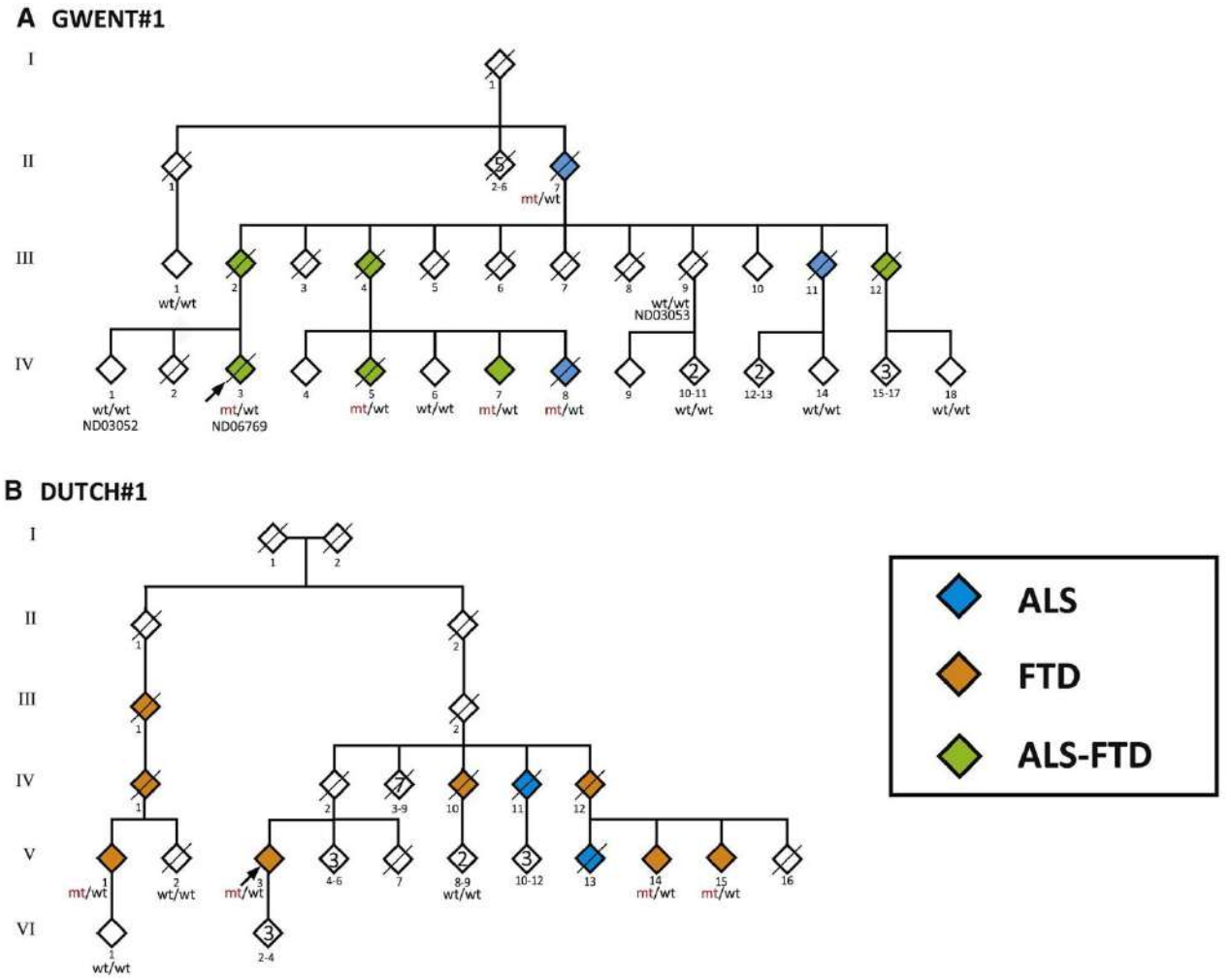
- **1/3** des SLA familiales
- **1/4 à 1/2** des DFT familiales
- **5-6%** des DFT / SLA « sporadiques »

L'expansion hexanucléotidique de *C9ORF72*

Mode de transmission

Hérédité autosomique dominante

- **Transmission 50%** : Risque de transmission de 50% à chaque enfant, indépendamment du sexe.



*Renton, A. E. et al. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. Neuron **72**, 257–268 (2011).*

L'expansion hexanucléotidique de *C9ORF72*

Mode de transmission

Hérédité autosomique dominante

- **Transmission 50%** : Risque de transmission de 50% à chaque enfant, indépendamment du sexe.
- **Pénétrance incomplète** : L'âge d'apparition de la maladie varie considérablement d'une personne à l'autre.

Données classiques de pénétrance

- **Avant 35 ans** : quasi nulle (~0 %)
- **À 58 ans** : **~50 %**
- **À 80–83 ans** : **80 % à 100 %**

Données récentes populationnelles plus rassurantes (risque à 80 ans de 16,0 % à 60,6 % selon les familles) mais à prendre avec précaution:

- Confusion entre risque observé en population et pénétrance biologique
- Dilue le risque propre aux familles multiplexes

Impossibilité de prédiction individuelle

- **Variabilité phénotypique**
- **Taille de l'expansion non prédictive**; rôle du **mosaïcisme somatique**

C9orf72 Frontotemporal Dementia and/or Amyotrophic Lateral Sclerosis - GeneReviews® - NCBI Bookshelf

Wijk, I. F. V. et al. Assessment of risk of ALS conferred by the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 among first-degree relatives of patients with ALS carrying the repeat expansion. Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener. 25, 188–196 (2024).

L'expansion hexanucléotidique de *C9ORF72*

Mode de transmission

Hérédité autosomique dominante

- **Transmission 50%** : Risque de transmission de 50% à chaque enfant, indépendamment du sexe.
- **Pénétrance incomplète** : L'âge d'apparition de la maladie varie considérablement d'une personne à l'autre.
- **Conseil génétique** : Démarche accompagnée pour les patients et leurs apparentés: diagnostic présymptomatique.

- Indication de la recherche génétique chez le patient atteint (*Proband*) **systématique** : la recherche d'une cause génétique (au premier rang desquelles l'expansion de *C9orf72*) est ***proposée*** devant toute vcDFT ou SLA

- Conditions du **diagnostic présymptomatique** chez l'apparenté sain:
  - Mutation formellement identifiée chez un membre atteint de la famille
  - Volontariat et majorité
  - Parcours multidisciplinaire obligatoire

- Options procréatives proposées au cas par cas
  - Jeunes adultes porteurs ou à risque souhaitant fonder une famille
  - Diagnostic Génétique Préimplantatoire (DPI) et le Diagnostic Prénatal (DPN)

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3764532/fr/degenerescence-frontotemporale-variante-comportementale

Variabilité phénotypique

Une même mutation, plusieurs visages

CHU LILLE CENTRE MÉMOIRE DE RESSOURCES ET DE RECHERCHE

Université de Lille

ufr3s Sciences de Santé et du Sport

Méotis

Lille Neuroscience & Cognition

DISTALZ LABORATOIRE D'EXCELLENCE

LiCEND

Le spectre clinique *C9ORF72*

Vc-DFT pure
~35%

- Symptômes comportementaux: apathie, désinhibition, perte d'empathie, persévérations
- Atteinte de la cognition sociale et des fonctions exécutives
- Symptômes psychiatriques inauguraux (délires, hallucinations - très fréquents)
- Atrophie préfrontale, insulaire & thalamique

DFT-SLA
~15-50%

- Continuité clinique & biologique: atteinte motrice + cognitive/comportementale
- ~50% des SLA présentent des troubles cognitifs
- ~15% des vcDFT développent une SLA
- Évolution plus rapide
- Atrophie thalamique symétrique (pulvinar)

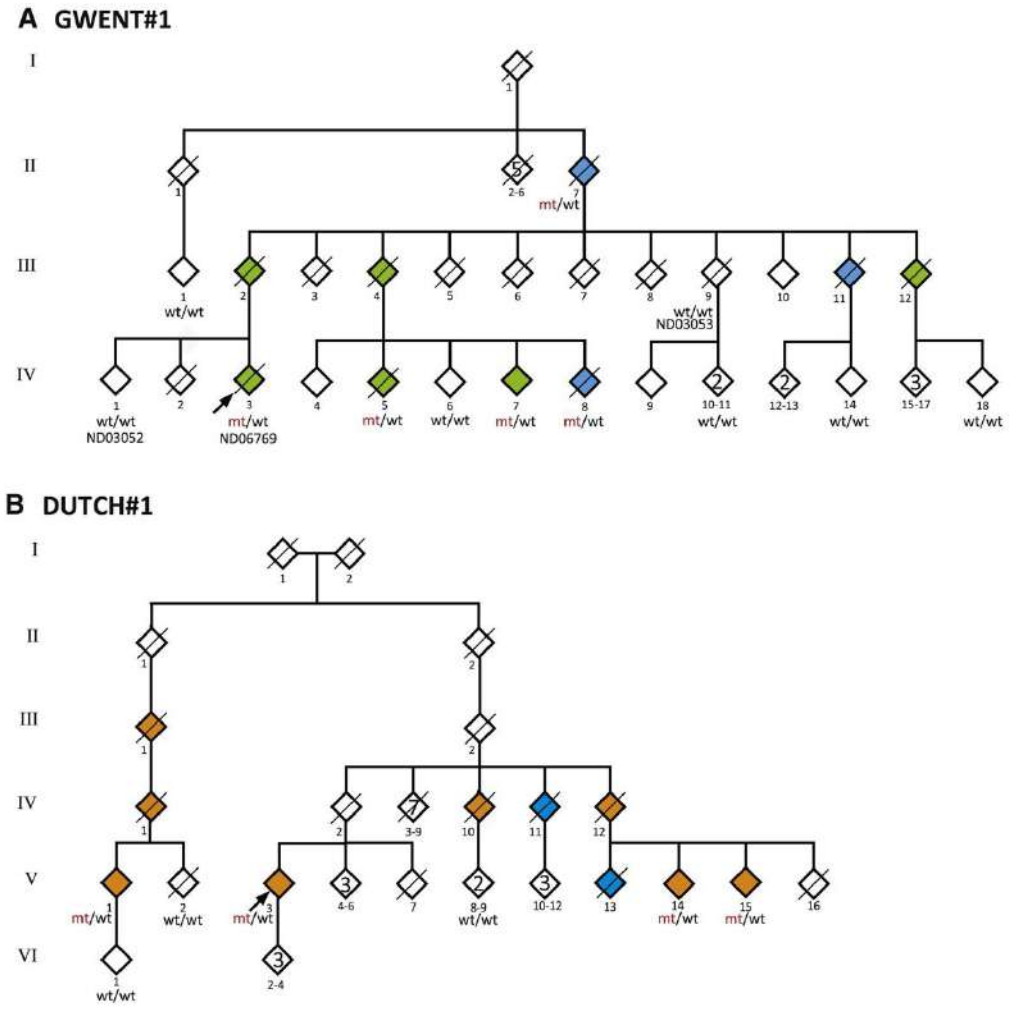
SLA
~20%

- Dégénérescence des motoneurones centraux et périphériques
- Début spinal (membres) ou bulbaire
- Faiblesse musculaire, amyotrophie, fasciculations et crampes
- Atteinte du faisceau cortico-spinal

Extension du spectre clinique *C9ORF72*

- Atteintes extrapyramidales : Syndrome parkinsonien fréquemment associé (40 à 75% dans la vcDFT)
- Formes atypiques : Phénotypes de type Huntington-like ou syndromes corticobasaux

Le spectre clinique *C9ORF72*



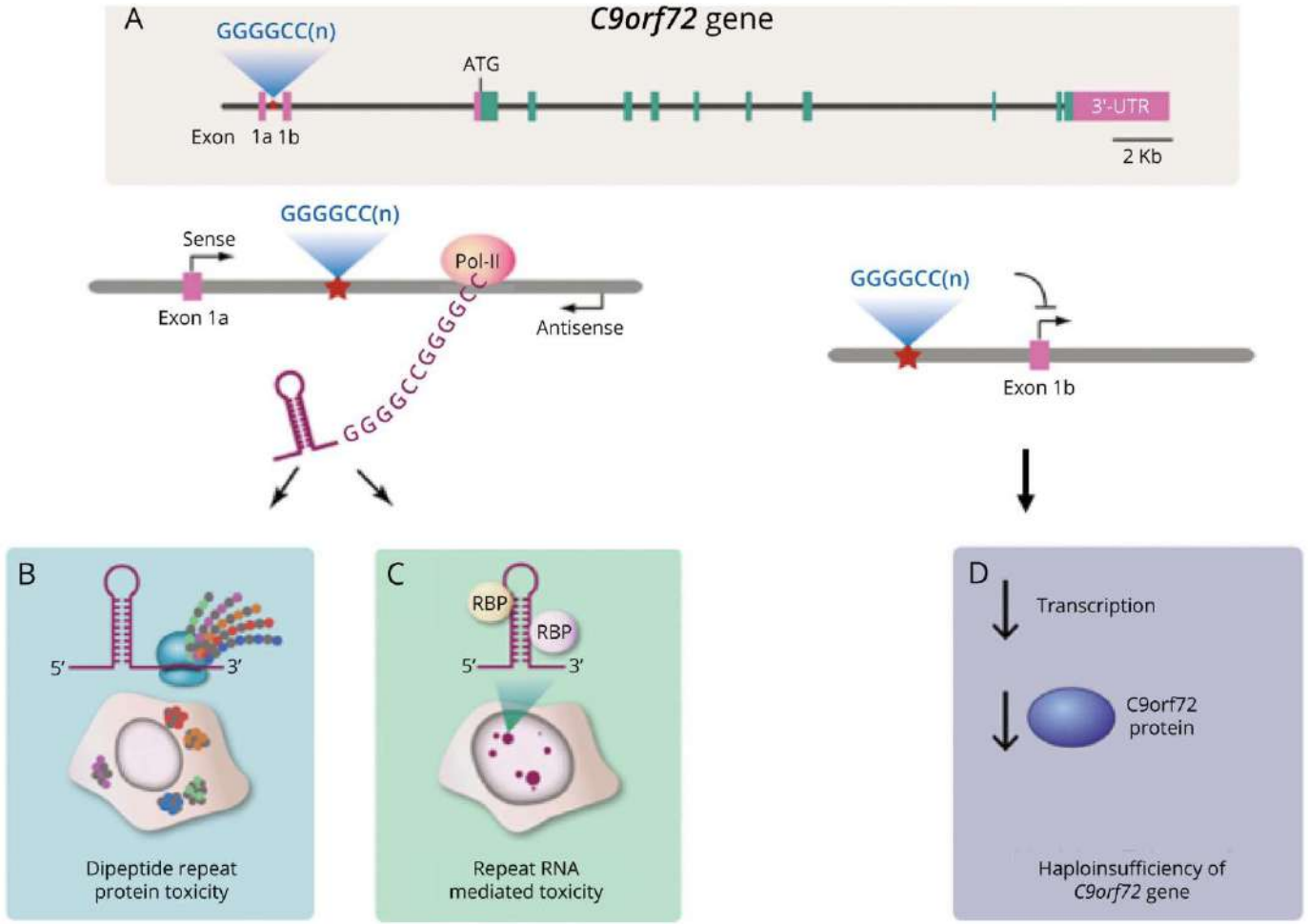
*Renton, A. E. et al. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. Neuron **72**, 257–268 (2011).*

Mécanismes moléculaires

Pertes et gains de fonction

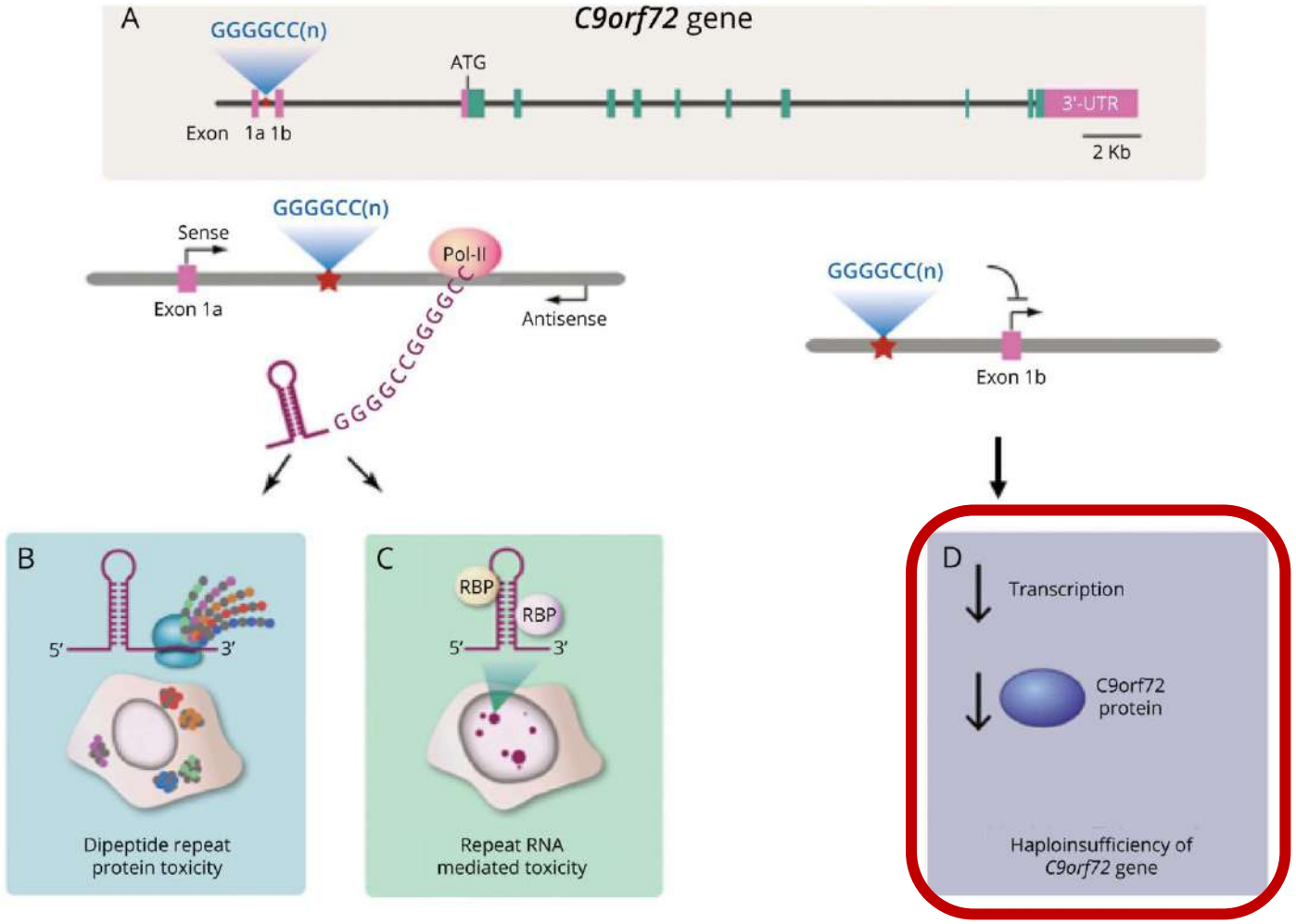
CHU LILLE
CENTRE MÉMOIRE DE RESSOURCES ET DE RECHERCHE
Université de Lille
ufr3s Sciences de Santé et du Sport
Méotis
Lille Neuroscience & Cognition
DISTALZ LABORATOIRE D'EXCELLENCE
LiCEND

Mécanismes moléculaires



Breevoort, S., Gibson, S., Figueroa, K., Bromberg, M. & Pulst, S. Expanding Clinical Spectrum of C9ORF72-Related Disorders and Promising Therapeutic Strategies. Neurol.: Genet. 8, e670 (2022)

Mécanismes moléculaires



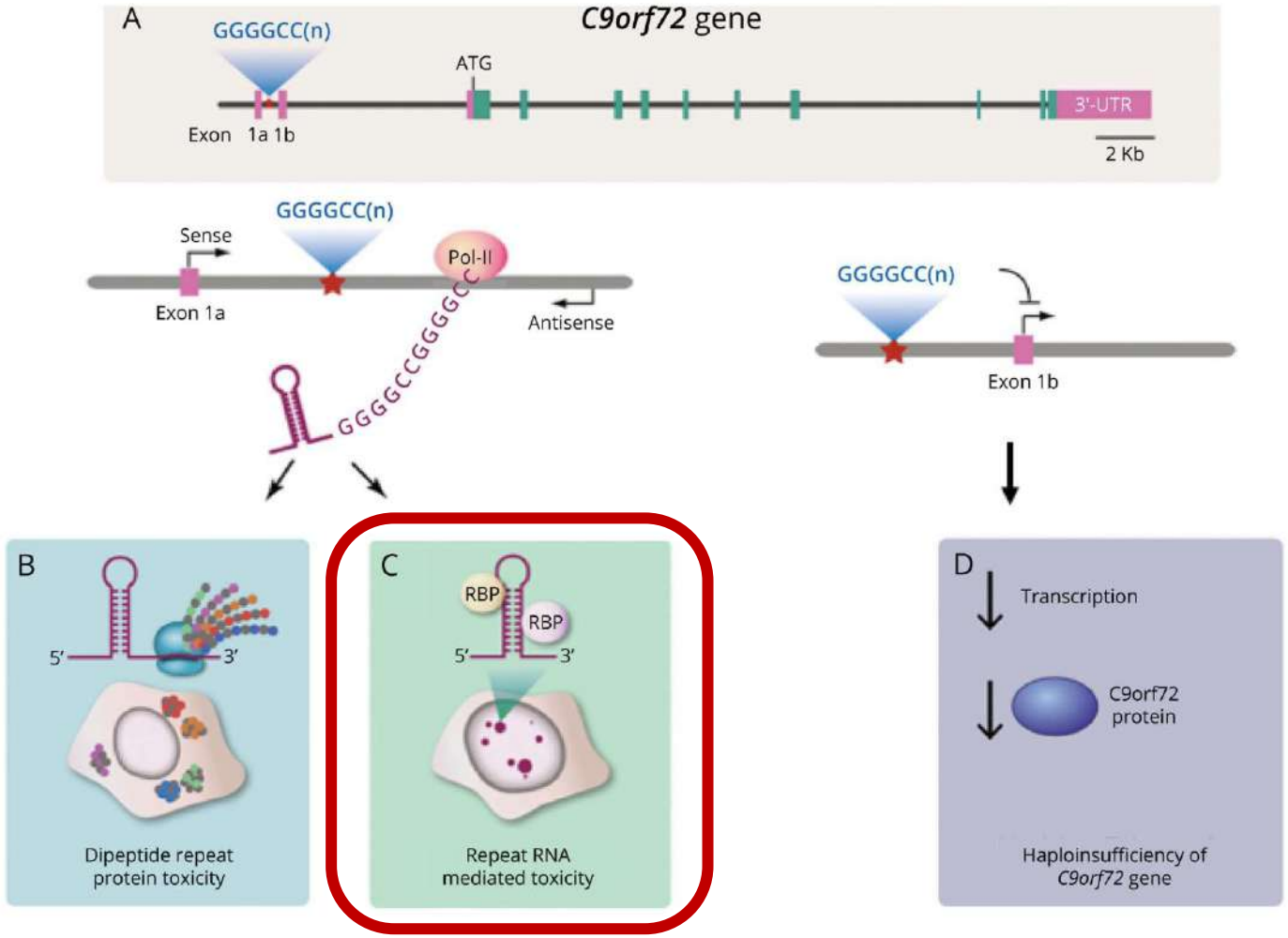
1. Perte de fonction

Haploinsuffisance C9orf72

- **Baisse de la protéine :** L'expansion réduit la production de la protéine C9orf72 normale.
- **Rôle cellulaire :** La protéine participe au trafic vésiculaire et au nettoyage cellulaire (autophagie).
- **Conséquence :** Vulnérabilité accrue des neurones et dérégulation des réponses inflammatoires.

Breevoort, S., Gibson, S., Figueroa, K., Bromberg, M. & Pulst, S. Expanding Clinical Spectrum of C9ORF72-Related Disorders and Promising Therapeutic Strategies. Neurol.: Genet. 8, e670 (2022)

Mécanismes moléculaires



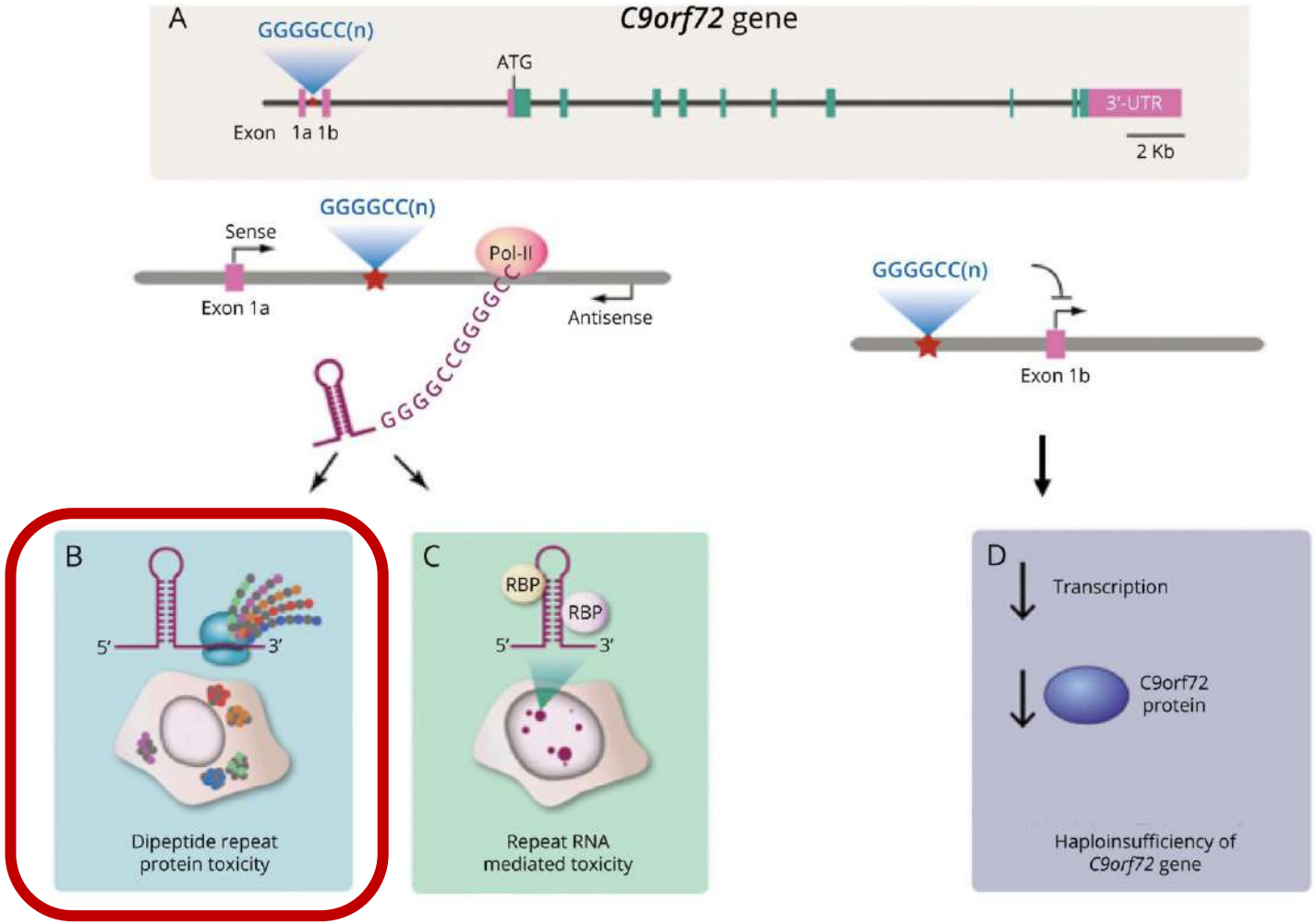
2. Gain de toxicité ARN

Foci ARN toxiques

- **Accumulation d'ARN :** Les répétitions GGGGCC forment des agrégats d'ARN (foci) dans le noyau.
- **Séquestration :** Ces foci piègent des protéines essentielles au bon fonctionnement cellulaire (**agrégation de la protéine TDP-43** dans le cytoplasme).
- **Dysfonctionnement :** Perturbation des mécanismes d'épissage et du transport noyau-cytoplasme.

Breevoort, S., Gibson, S., Figueroa, K., Bromberg, M. & Pulst, S. Expanding Clinical Spectrum of C9ORF72-Related Disorders and Promising Therapeutic Strategies. Neurol.: Genet. 8, e670 (2022)

Mécanismes moléculaires



3. Dipeptides toxiques (DPR)

Traduction RAN

- **Protéines anormales :** traduction non canonique produisant des dipeptides toxiques (poly-GA, poly-GP, poly-GR).
- **Mort neuronale :** Toxicité directe sur la survie des neurones moteurs et corticaux.

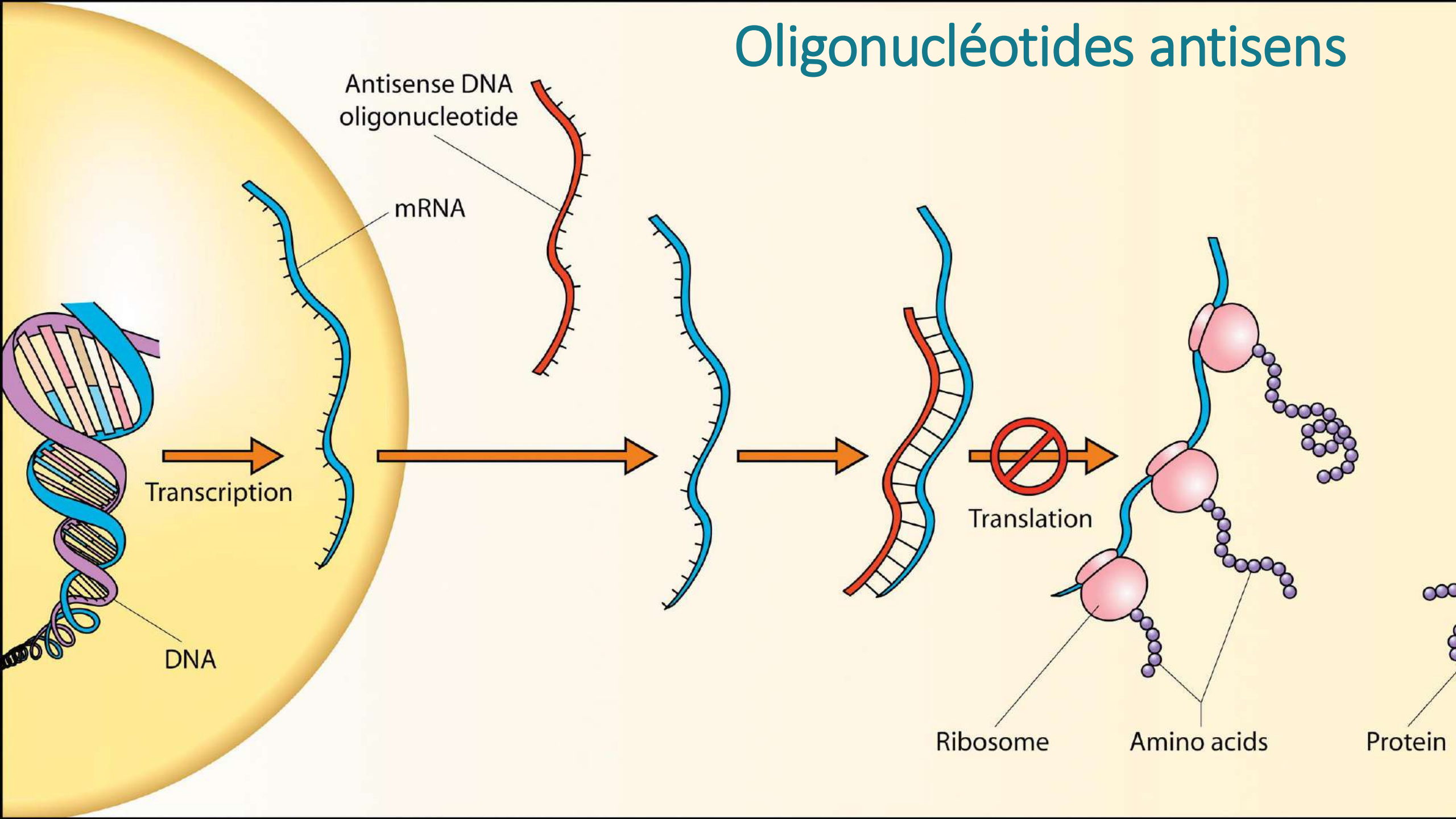
Breevoort, S., Gibson, S., Figueroa, K., Bromberg, M. & Pulst, S. Expanding Clinical Spectrum of C9ORF72-Related Disorders and Promising Therapeutic Strategies. Neurol.: Genet. 8, e670 (2022)

Avancées thérapeutiques

Pertes et gains de fonction

CHU LILLE
CENTRE MÉMOIRE DE RESSOURCES ET DE RECHERCHE
Université de Lille
ufr3s Sciences de Santé et du Sport
Méotis
Lille Neuroscience & Cognition
DISTALZ LABORATOIRE D'EXCELLENCE
LiCEND

Oligonucléotides antisens

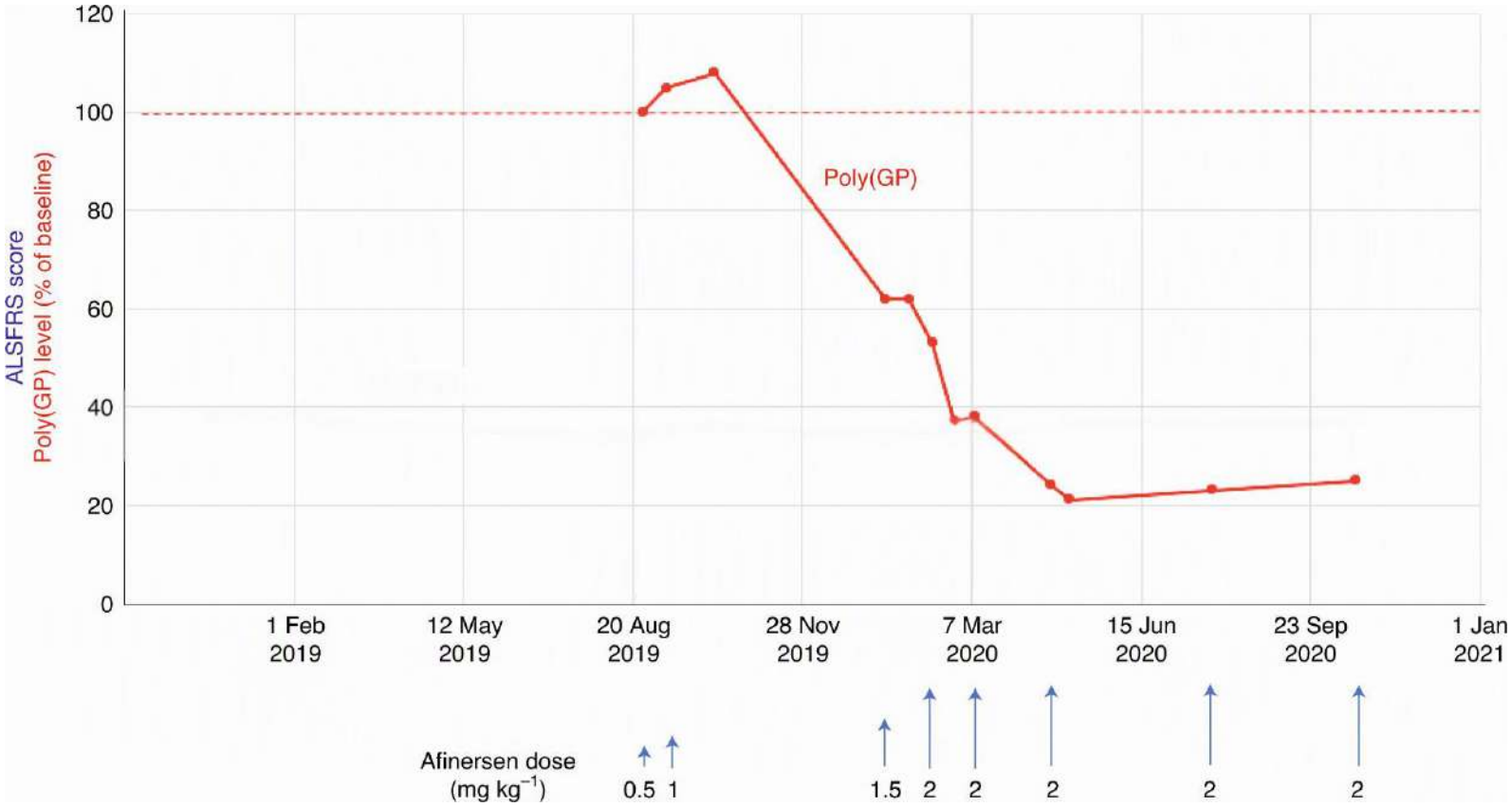


Biomarqueurs d'engagement de cible

Dipeptides Répétés (poly-GP) - LCR

Biomarqueur d'engagement de cible

- Dipeptides poly-GP dosés dans le liquide cérébrospinal
- Issus directement de la mutation C9orf72
- Prouvent la présence de l'activité toxique de la mutation et permettent de vérifier si un traitement diminue bien ces produits.



Tran, H. et al. Nat. Med. 28, 117–124 (2022)

Oligonucléotides antisens: premiers essais

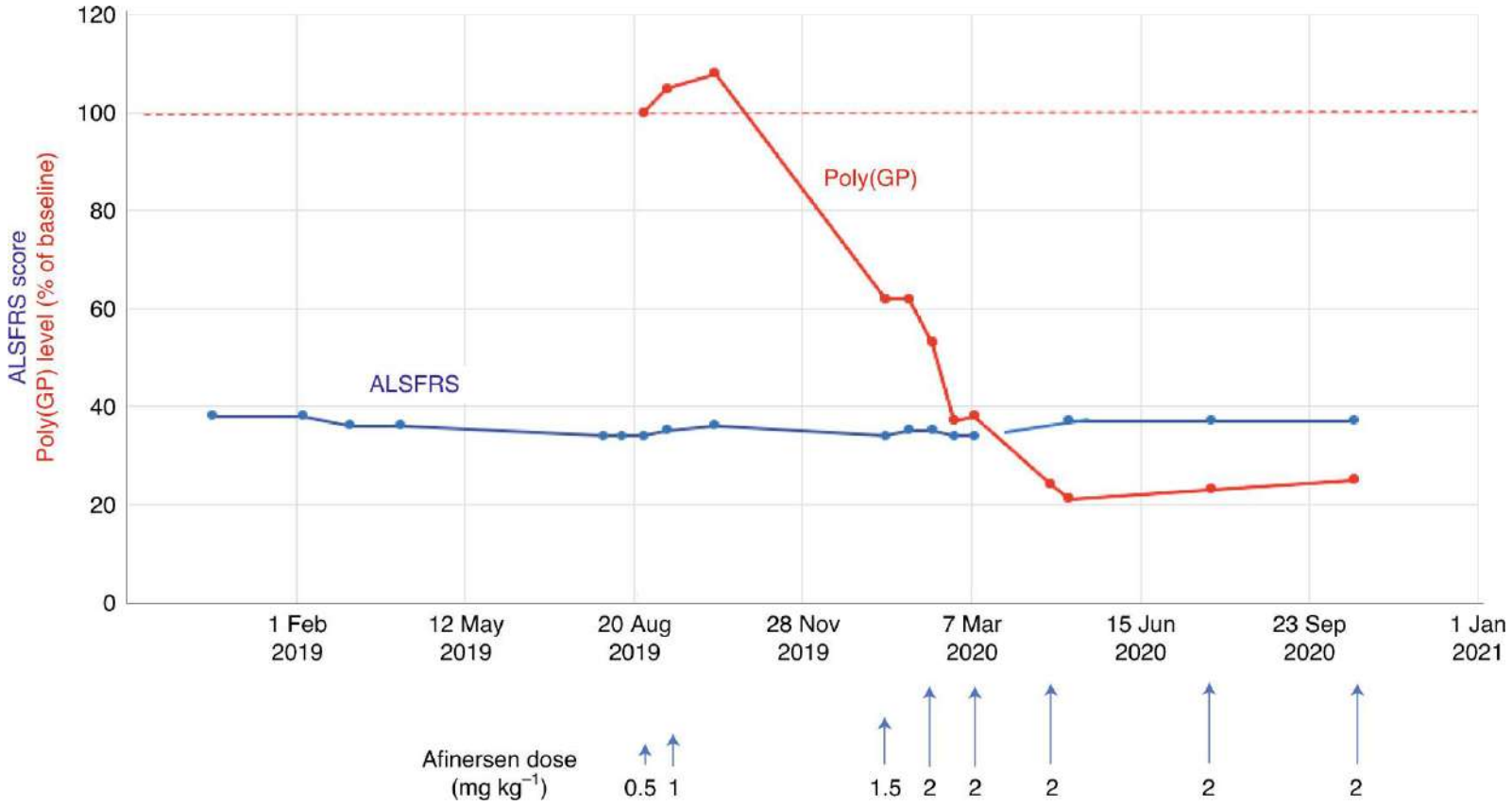
Premiers essais ASO

ASO BIIB078 (Ionis/Biogen)

- Phase 1 (NCT04288856) de 114 patients SLA, doses multiples ascendantes + extension en ouvert de 2 ans
- Interrompu en avril 2022 faute d'efficacité

WVE-004 (Wave Life Sciences)

- Phase 1 FOCUS C9 : 42 patients DFT ou SLA (NCT04931862)
- Interrompu en mai 2023 faute d'efficacité

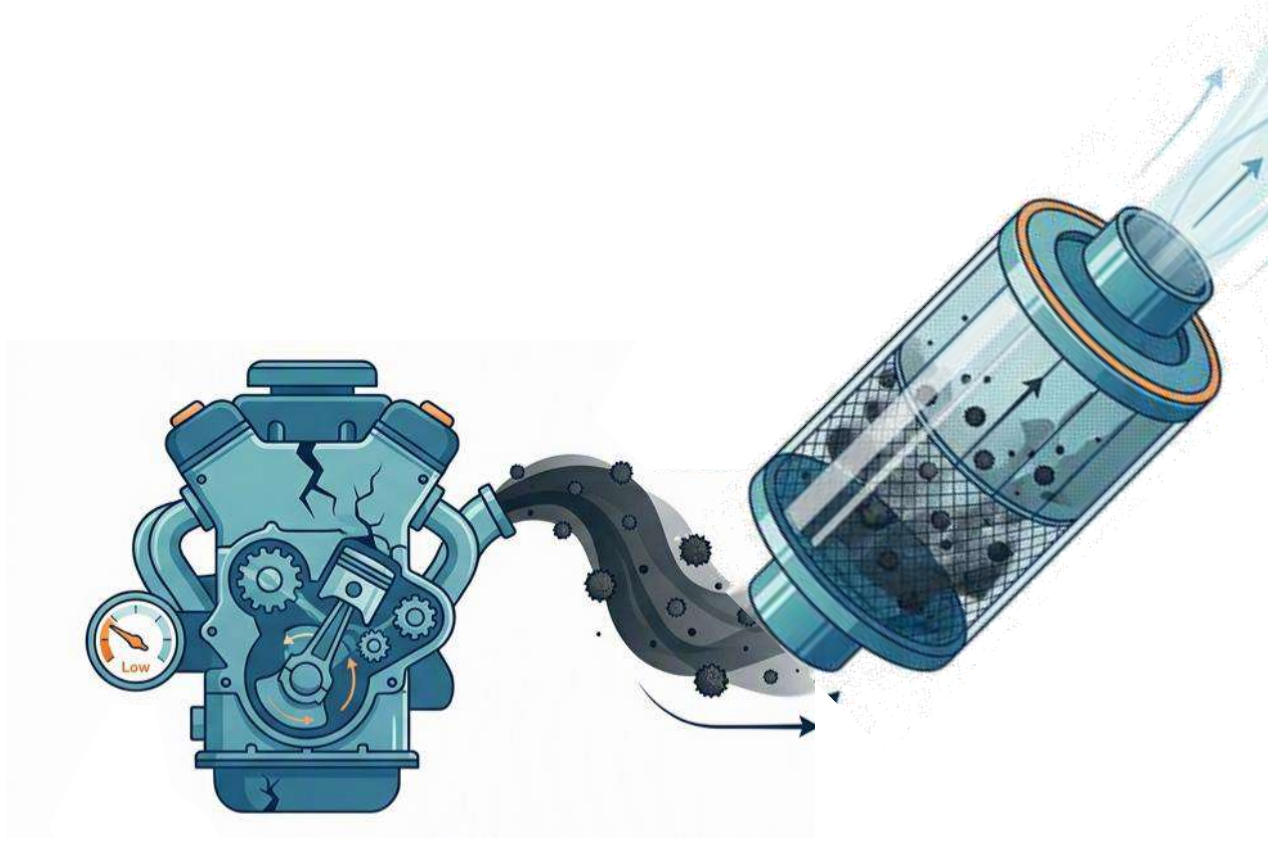


Tran, H. et al. Nat. Med. 28, 117–124 (2022)

Oligonucléotides antisens: premiers essais

Les leçons des essais ASO

- **Preuve d'engagement de cible** : Les essais ASO (ex. BIIB078, WVE-004) ont démontré une réduction significative des dipeptides poly-GP dans le LCR.
- **Absence de bénéfice clinique** : Malgré la baisse des DPR, les études n'ont pas montré d'amélioration des symptômes, ce qui a conduit à leur arrêt.
- **Enseignement scientifique crucial** : cibler uniquement l'ARN répété ne suffit pas si l'on diminue également la protéine C9orf72 normale, nécessaire au neurone.
- **Changement de paradigme** : Nécessité de préserver la forme normale de la protéine C9orf72 dans les futures thérapies.



Autres essais ciblant *C9ORF72*

Autres essais

TPN-101 (stavudine)

- Phase 2a (NCT04993755) DFT-SLA
- Mécanisme non spécifique: contrecarre la réactivation des rétrotransposons induite par le déficit en TDP43 et le processus neurodégénératif



→ Phase 3 en cours au sein de la *HEALEY ALS Platform Trial* (dirigé par le MGH): **essai en panier permanent** créé il y a plusieurs années pour tester successivement ou simultanément plusieurs molécules candidates

Oligonucléotides antisens: premiers essais

Nouvelles voies & Essais pré-symptomatiques

- **Thérapie génique & édition du génome :** Développement d'approches ciblées (AAV, CRISPR) pour corriger l'expansion sans toucher au gène sain.
- **Inhibiteurs de la neuro-inflammation :** cibler la microglie et la réponse immunitaire cérébrale modulée par C9orf72.
- **Prévention chez les porteurs asymptomatiques :** Traiter très tôt, dès l'élévation des NfL, avant l'apparition des premiers dommages neuronaux irreversibles.

GENFI

GENETIC FTD INITIATIVE

- Consortium de recherche international regroupant des centres cliniques d'Europe et du Canada pour étudier la DLFT d'origine génétique
- Suivi à la fois des personnes malades et des porteurs sains de mutations génétiques afin de repérer les **premiers signes de la maladie** bien avant l'apparition des symptômes
- **Plateforme pour les essais thérapeutiques :** standardisation du suivi et identification de biomarqueurs précis pour **préparer et évaluer les futurs traitements**
- **GENFI 4** en cours de planification (2027) : orientation vers les essais préventifs

Variante comportementale des dégénérescences lobaires frontotemporales: le PNDS !

Rédacteurs

- Pr Pascal Antoine, psychologie, Lille
- Dr Claire Boutoleau-Bretonnière, neurologie, Nantes
- Mme Dominique de Blanchard, association France-DFT, Paris
- Dr Xavier Delbeuck, psychologie, Lille
- Pr Aurélie Kas, médecine nucléaire, Paris
- Pr Grégory Kuchcinski, neuroradiologie, Lille
- Dr Isabelle Le Ber, neurologie/génétique, Paris
- Dr Florence Lebert, psychiatrie, Lille
- Pr Thibaud Lebouvier, neurologie, Lille
- Mme Isabelle Maumy, assistante sociale, Angers
- Dr Susanna Schraen, biologiste, CHU Lille
- Pr Maria Soto Martin, gériatrie, Toulouse
- Dr Marc Teichmann, neurologie, Paris
- Dr Lionel Trogneux, neurologie, Lille





https://www.has-sante.fr/jcms/p_3764532/fr/degenerescence-frontotemporale-variante-comportementale

BRAIN-TEAM
Filière Nationale de Santé
Maladies rares du système nerveux central

filières de santé
maladies rares

IMPPACT
INTERNATIONAL MULTICULTURAL PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA COLLABORATION

UNE ENQUÊTE MONDIALE SUR L'APHASIE PRIMAIRE PROGRESSIVE

Familles du monde entier, façonnons l'avenir de la prise en charge de l'APP



36
pays représentés

25
versions linguistiques

2 000+
réponses visées

Qui peut participer ?

Famille, partenaires, proches et aidants d'une personne atteinte d'aphasie primaire progressive (APP). **Cette enquête ne concerne pas la PSP, la SLA ou la DFT variante comportementale seules, sauf si la personne présente aussi une APP.**

En quoi consiste la participation ?

Un questionnaire anonyme en ligne sur les symptômes que vous avez observés et leur impact au quotidien. Aucun nom n'est recueilli.

UCL Queen Square Institute of Neurology (Londres), en partenariat avec le laboratoire INTERACTIONS & le CMRR de Lille (Inserm · Université de Lille · CHU de Lille). Approbation du comité d'éthique de la recherche de l'UCL : 4638/004.

Participer à l'enquête

Scannez le QR code avec l'appareil photo de votre téléphone

ou rendez-vous sur

tinyurl.com/imppact-fr

UCL