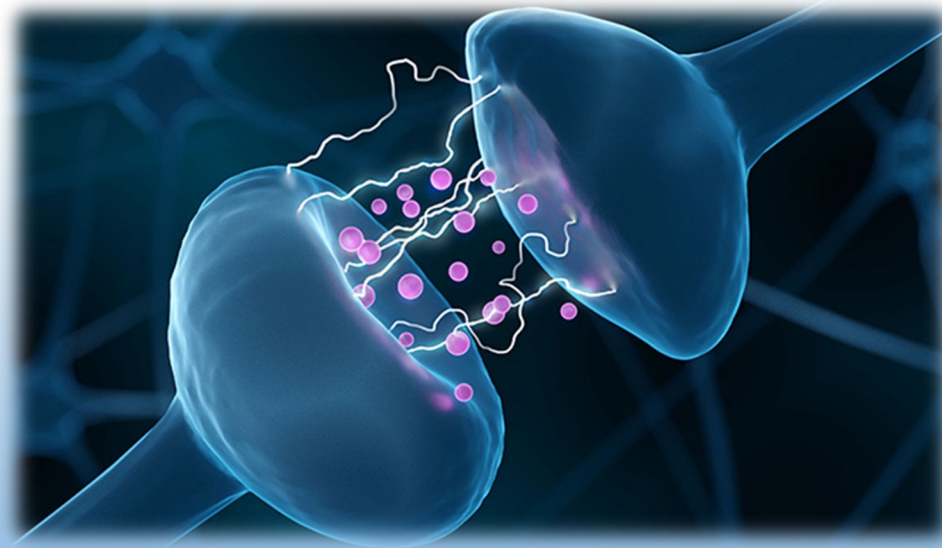


# THERAPIE GENIQUE DANS LE DEFICIT EN DECARBOXYLASE DES ACIDES AMINES AROMATIQUES (AADCD)

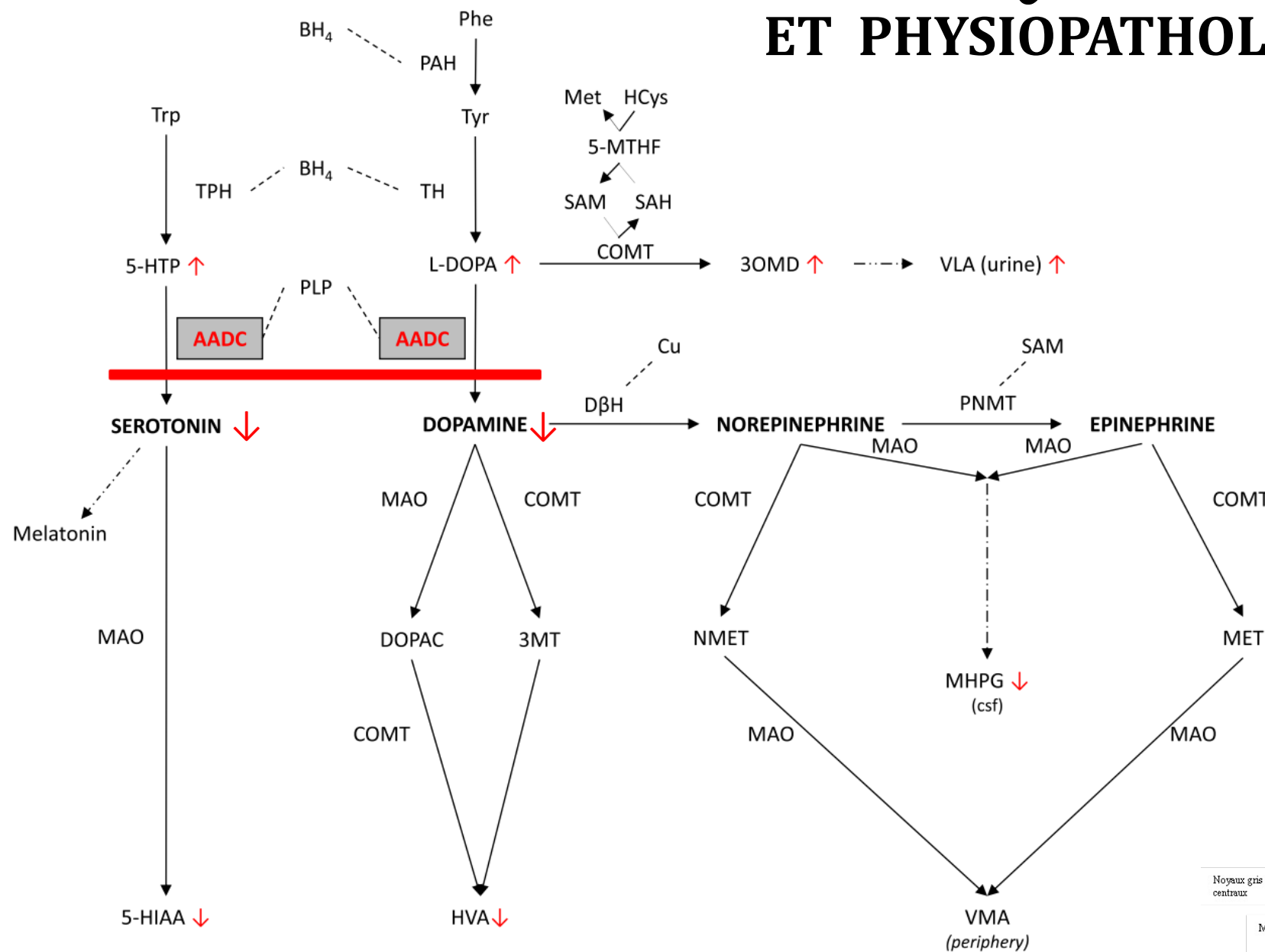


Mémoire de DIU « maladies héréditaires du métabolisme » présenté le 13/06/2022

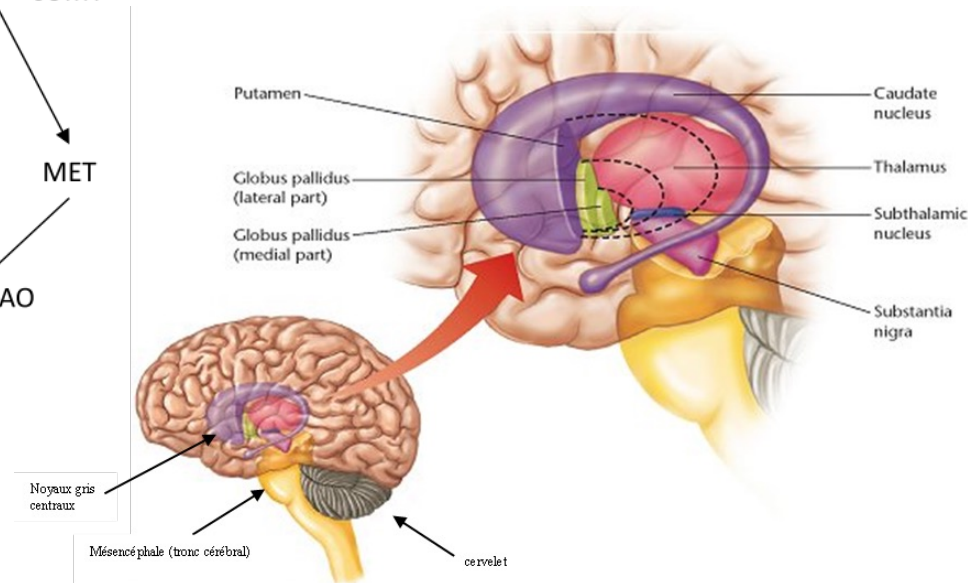
Par Marie-Céline FRANCOIS-HEUDE (Pédiatre à Montpellier)

Directrice de mémoire : Pr Agathe ROUBERTIE

# VOIES MÉTABOLIQUES DES NEUROTRANSMETTEURS ET PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AADC



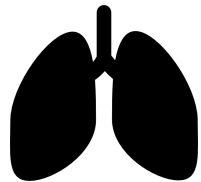
Maladie génétique AR  
gène *DDC*  
(7p12.2-p12.1)



# CLINIQUE



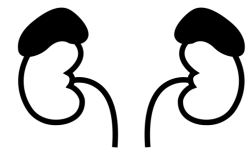
- RPM sévère (pas de tenue de tête, pas de langage verbal)
- Hypotonie axiale sévère
- Pas ou peu de mouvement volontaire
- Mouvements anormaux : crises oculogyres, dystonie, hypokinésie
- Trouble de l'attention, de l'humeur (irritabilité) et du sommeil



Infections respiratoires



Difficulté d'alimentation  
Trouble du transit  
Retard de croissance




Dysautonomie

- Fluctuations diurnes
- Evolution au cours du temps



# PARACLINIQUE ET PRISE EN CHARGE

## Diagnostic : $\geq 2/3$ des critères suivants

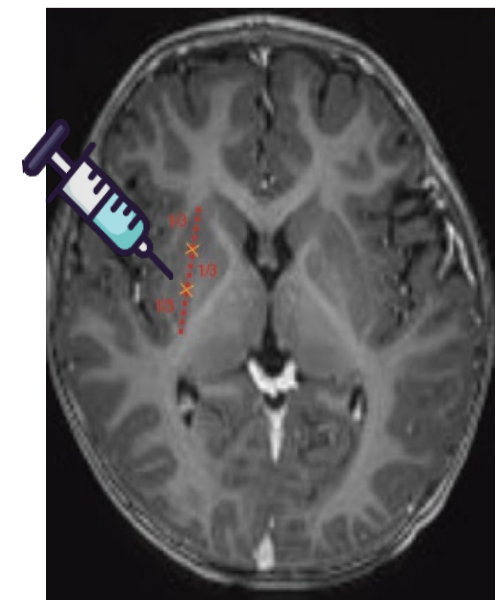
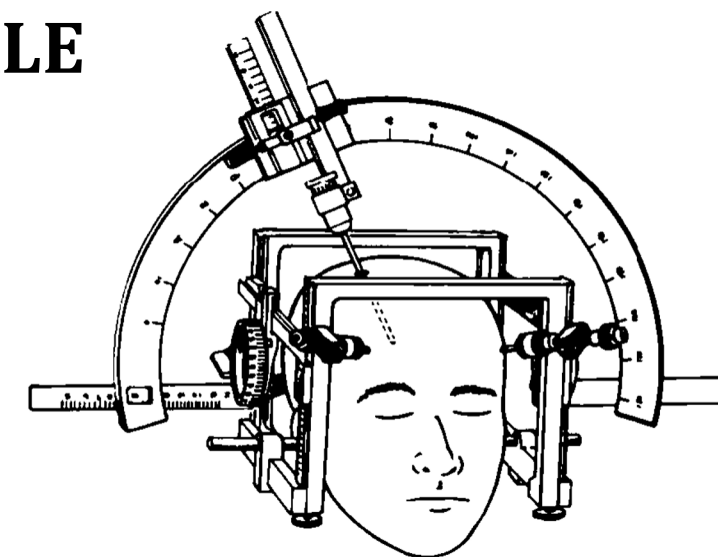
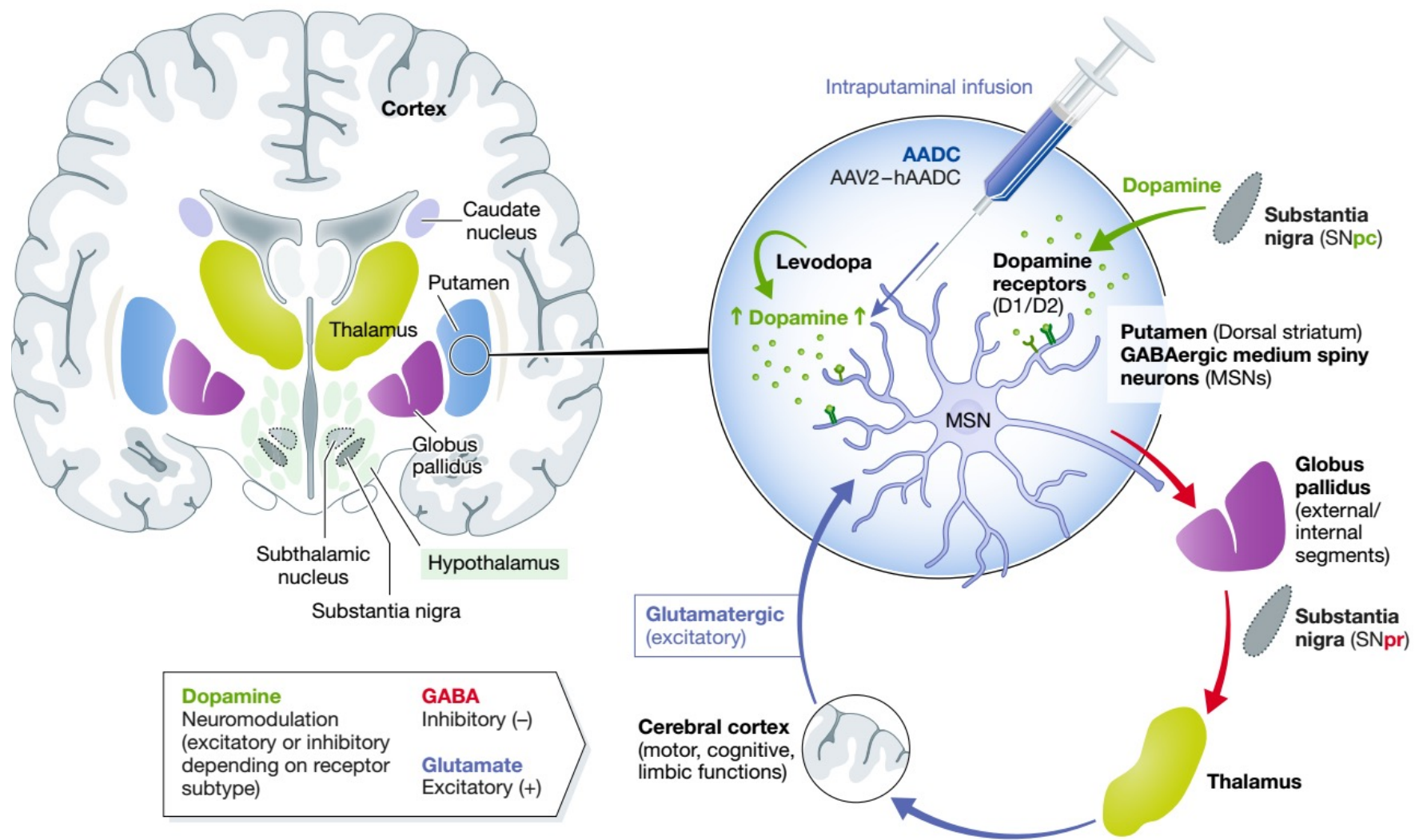
- 
- Neurotransmetteur du LCR :  $\downarrow$ 5-HIAA,  $\downarrow$  HVA,  $\downarrow$  MHPG +  $\uparrow$ 3-OMD,  $\uparrow$  L-Dopa et  $\uparrow$ 5-HT + ptérines normales
  - Variant pathogène hétérozygote composite ou homozygote du gène *DDC*
  - Activité diminuée de l'enzyme AADC dans le plasma

- 
- IRM cérébrale non contributive
  - TEP scanner à la L-DOPA : si hypofixation  $\rightarrow$  déficit de la catalyse de la L-DOPA en L-DOPAMINE (AADC)

- 
- Traitements systémiques peu efficaces
  - Rééducation pluridisciplinaire

- 
- 70% de handicap cognitif et moteur sévère malgré traitement bien conduit

# THERAPIE GÉNIQUE INTRAPUTAMINALE





# MÉTHODES



**Objectif** : Décrire l'évolution clinique, biologique et radiologique de deux patients atteints d'AADCDC, > 10 ans, après thérapie génique intraputaminale bilatérale



**Patients** : 1 fille de 10,7 ans et 1 garçon de 11,4 ans atteints AADCDC sévère (pas de tenue de tête, pas de mouvement volontaire, pas de langage, crises oculogyres, dystonie)

**Méthode** :

- Suivi prospectif des enfants pendant 18 mois
- Suivi en pré-TG, et en post TG : M3, M6, M12, M18
  - Clinique DPM et MA
  - Biologie LCR (NTT) 3-OMD sanguin
  - Imagerie : IRM cérébrale et TEP scanner L-DOPA

**Thérapeutique**

- Médicament : Eladocagene Exuparvovec (vecteur viral associé au gene *DDC*)
- Neurochirurgie



**Ethique** : consentement des patients et de leur famille

# RÉSULTATS



## Motricité :

- Tenue de tête à 10m (P1) et 6m (P2)
- Amélioration GMFM-88
- Mouvements volontaires +++ (P2 peut attrape à 8m)



## Mouvements anormaux :

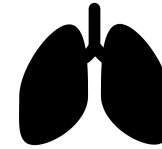
- Dyskinésie transitoire (< 6 mois)
- ↓ OCG , hypokinésie et dystonie

## Cognition :

- Amélioration VINELAND
- Babillage (P2) et mots bisyllabiques (P1) à 1 an vs grognement sans son en pré-TG

## Comportement :

- Amélioration trouble de l'humeur et irritabilité
- Amélioration trouble du sommeil



## Poumons

Diminution des infections respiratoires



## Gastro :

Amélioration oralité (P2+++)  
Amélioration du transit  
↑ poids



## Biologie du LCR :

- P1 : ↑ HVA
- P2 : pas d'augmentation HVA à 18m mais ↑ 24m

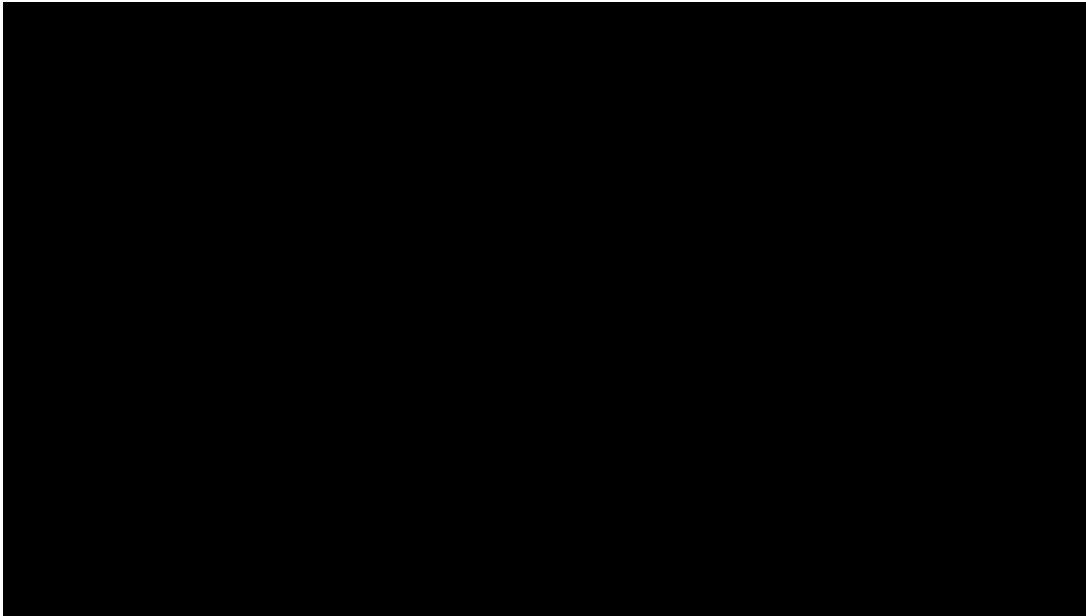


## TEP L-DOPA :

Apparition fixation des NGC (P1)

**=> Amélioration qualité de vie**

P1



Pré-TG



18 mois post-TG

P2





# Autres patients

## Patient 19 ans

Phénotype sévère

M6 de la TG :

- amélioration confort+++ et alimentation
- Peu d'amélioration motrice et communication

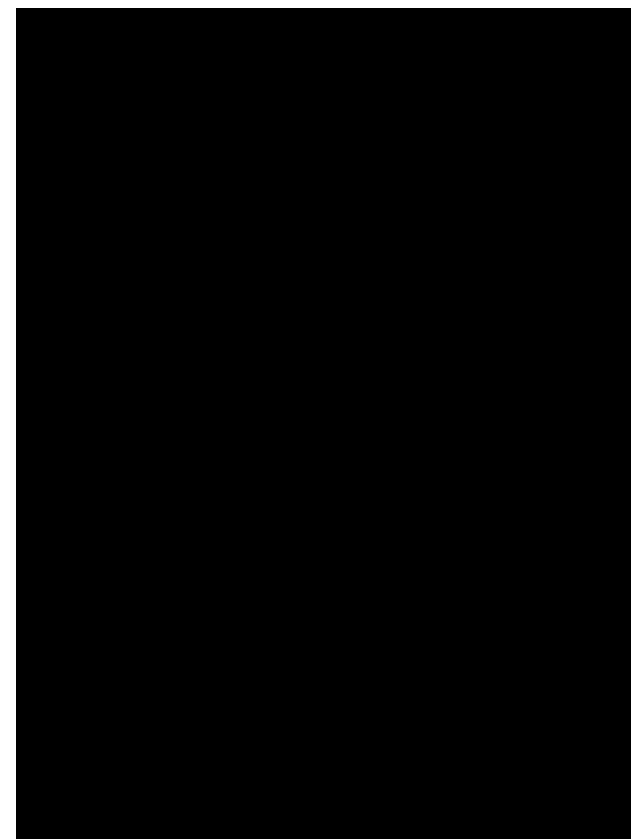
M10 de la TG

- Infection respiratoire hospitalisée en réa
- trachéotomie

## Patient 6 ans

Phénotype sévère

Dyskinésie M2



LITTERATURE	Equipe taiwanaise	Equipe japonaise	Equipe américaine
Médicament (TG)	Eladocagene Exuparvovec	Autre	Autres
Localisation TG	Intraputaminale bilat	Intraputaminale bilat	Mésencéphalique bilat (SN, TVA)
Nbre patients	26 patients	8 patients (6+2)	7 patients
Age des patients	1,67 - 8,42 ans	4 patients > 10 ans (4 - 19ans)	4,5 - 9 ans

LITTERATURE	Equipe taiwanaise	Equipe japonaise	Equipe américaine
Médicament (TG)	Eladocagene Exuparvovec	Autre	Autres
Localisation TG	Intraputaminale bilat	Intraputaminale bilat	Mésencéphalique bilat (SN, TVA)
Nbre patients	26 patients	8 patients (6+2)	7 patients
Age des patients	1,67 - 8,42 ans	4 patients > 10 ans (4 - 19ans)	4,5 - 9 ans
Motricité	Amélioration score moteur Difficultés à connaitre DPM	Mouvements volontaire 6/6 Tenue de tête 6/6 Station debout 4/6 (>10a) Marche 2/6 Amélioration score moteur	Tenue de tête (6/7) Tenue assise (5/7) Marche avec aide (2/7) Mouvements volontaire 6/6 Amélioration score moteur
Mouvements anormaux	↓OGC Dyskinésies transitoires	↓ OCG, dystonie Dyskinésies transitoires	↓ OCG Dyskinésies transitoires

LITTERATURE	Equipe taiwanaise	Equipe japonaise	Equipe américaine
Médicament (TG)	Eladocagene Exuparvovec	Autre	Autres
Localisation TG	Intraputaminale bilat	Intraputaminale bilar	Mésencéphalique bilat (SN, TVA)
Nbre patients	26 patients	8 patients (6+2)	7 patients
Age des patients	1,67 - 8,42 ans	4 patients > 10 ans (4 - 19ans)	4,5 - 9 ans
Motricité	Amélioration score moteur Difficultés à connaitre DPM	Mouvements volontaire 6/6 Tenue de tête 6/6 Station debout 4/6 (>10a) Marche 2/6 Amélioration score moteur	Tenue de tête (6/7) Tenue assise (5/7) Marche avec aide (2/7) Mouvements volontaire 6/6 Amélioration score moteur
Mouvements anormaux	↓ OGC Dyskinésies transitoires	↓ OCG, dystonie Dyskinésies transitoires	↓ OCG Dyskinésies transitoires
Cognition	Amélioration score	Babillage (1/6), mots (2/6)	-
Comportement	Amélioration humeur, tb du sommeil	Amélioration tb humeur, tb sommeil	Amélioration tb humeur, tb sommeil
Qualité de vie	Amélioration qualité de vie (questionnaire rétrospectif)	Amélioration qualité de vie	Amélioration qualité de vie

LITTERATURE	Equipe taiwanaise	Equipe japonaise	Equipe américaine
Médicament (TG)	Eladocagene Exuparvovec	Autre	Autres
Localisation TG	Intraputaminale bilat	Intraputaminale bilar	Mésencéphalique bilat (SN, TVA)
Nbre patients	26 patients	8 patients (6+2)	7 patients
Age des patients	1,67 - 8,42 ans	4 patients > 10 ans (4 - 19ans)	4,5 - 9 ans
Motricité	Amélioration score moteur Difficultés à connaitre DPM	Mouvements volontaire 6/6 Tenue de tête 6/6 Station debout 4/6 (>10a) Marche 2/6 Amélioration score moteur	Tenue de tête (6/7) Tenue assise (5/7) Marche avec aide (2/7) Mouvements volontaire 6/6 Amélioration score moteur
Mouvements anormaux	↓ OGC Dyskinésies transitoires	↓ OCG, dystonie Dyskinésies transitoires	↓ OCG Dyskinésies transitoires
Cognition	Amélioration score	Babillage (1/6), mots (2/6)	-
Comportement	Amélioration humeur et tb du sommeil	Amélioration tb humeur, tb sommeil	Amélioration tb humeur, tb sommeil
Qualité de vie	Amélioration qualité de vie (questionnaire rétrospectif)	Amélioration qualité de vie	Amélioration qualité de vie
<b>Biologie</b>	<b>HVA ↑ sauf un patient</b>	<b>HVA ↑</b>	<b>HVA ↑</b>
<b>TEP scan L-Dopa</b>	<b>fixation NGC</b>	<b>fixation NGC</b>	<b>fixation TC et NGC</b>



## DISCUSSION



**Amélioration motricité, cognition, comportement et surtout qualité de vie chez nos deux patients > 10 ans**



**Concordant avec patients > 10 ans de la littérature (Kojima et al., 4 patients) même si progrès plus important chez plus jeunes**

**Intérêt de comparer injection intraputaminale vs intra-substance noire**



**Maladie non neurodégénérative et enzyme localisée à une zone restreinte → bon candidat à la thérapie génique**



**↑ HVA**



**↑ fixation putamen F-Dopa (plus hétérogène chez P2, vu dans la littérature)**

## CONCLUSION

- Intérêt de la thérapie génique chez les patients > 10 ans atteints d'AADCDC sévère même si progrès partiels
- Maladie métabolique non dégénérative = bonne candidate à la thérapie génique
- Thérapie génique intracérébrale bien tolérée
- Perspectives :
  - ouverture à la thérapie génique intracérébrale dans d'autres pathologies (ataxie épisodique)
  - Ouverture à la thérapie génique dans d'autres maladies héréditaires du métabolisme non dégénératives

# Bibliographie

1. Wassenberg T, Molero-Luis M, Jeltsch K, et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic l-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:12. doi:10.1186/s13023-016-0522-z
2. Chien YH, Lee NC, Tseng SH, et al. Efficacy and safety of AAV2 gene therapy in children with aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: an open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2017;1(4):265-273. doi:10.1016/S2352-4642(17)30125-6
3. Hwu WL, Muramatsu S ichi, Tseng SH, et al. Gene Therapy for Aromatic L -Amino Acid Decarboxylase Deficiency. *Sci Transl Med.* 2012;4(134). doi:10.1126/scitranslmed.3003640
4. Kojima K, Nakajima T, Taga N, et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain.* 2019;142(2):322-333. doi:10.1093/brain/awy331
5. Onuki Y, Ono S, Nakajima T, et al. Dopaminergic restoration of prefrontal cortico-putaminal network in gene therapy for aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain Commun.* 2021;3(3):fcab078. doi:10.1093/braincomms/fcab078
6. Tai CH, Lee NC, Chien YH, et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther.* 2022;30(2):509-518. doi:10.1016/j.ymthe.2021.11.005
7. Tseng CH, Chien YH, Lee NC, et al. Gene therapy improves brain white matter in aromatic l-amino acid decarboxylase deficiency. *Ann Neurol.* 2019;85(5):644-652. doi:10.1002/ana.25467
8. Pearson TS, Gupta N, San Sebastian W, et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun.* 2021;12:4251. doi:10.1038/s41467-021-24524-8
9. Himmelreich N, Montioli R, Bertoldi M, et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab.* 2019;127(1):12-22. doi:10.1016/j.ymgme.2019.03.009
10. Hwu PW, Kiening K, Anselm I, et al. Gene therapy in the putamen for curing AADC deficiency and Parkinson's disease. *EMBO Mol Med.* 2021;13(9):e14712. doi:10.15252/emmm.202114712
11. Spitz MA, Nguyen MA, Roche S, et al. Chronic Diarrhea in L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Prominent Clinical Finding Among a Series of Ten French Patients. *JIMD Rep.* 2017;31:85-93. doi:10.1007/8904\_2016\_550
12. Kuseyri Hübschmann O, Horvath G, Cortès-Saladelafont E, et al. Insights into the expanding phenotypic spectrum of inherited disorders of biogenic amines. *Nat Commun.* 2021;12(1):5529. doi:10.1038/s41467-021-25515-5
13. Darrah J, Bartlett D, Maguire TO, Avison WR, Lacaze-Masmonteil T. Have infant gross motor abilities changed in 20 years? A re-evaluation of the Alberta Infant Motor Scale normative values. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(9):877-881. doi:10.1111/dmcn.12452
14. Hunanyan AS, Kantor B, Puranam RS, et al. Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy in the Mashl, Atp1a3Mashl/+, Mouse Model of Alternating Hemiplegia of Childhood. *Hum Gene Ther.* 2021;32(7-8):405-419. doi:10.1089/hum.2020.191

# Merci de votre attention !

Un grand merci aux patients, à leur famille et à toute l'équipe de neuropédiatrie de Montpellier



Paré pour vos questions...