



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Céroïde-lipofuscinoses neuronales

Argumentaire scientifique

Filière de Santé Maladies Rares G2M

Novembre 2022

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence coordonnateur des Maladies
Héréditaires du Métabolisme CHU Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Céroïde Lipofuscinose Neuronale.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière G2M :
<http://www.filiere-g2m.fr/>

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Argumentaire	6
1 Recommandations de bonne pratique	6
2 Revues systématiques de la littérature.....	9
3 Etudes cliniques.....	14
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	22
Annexe 2. Liste des participants.....	23
Références bibliographiques	25

Liste des abréviations

AAV9	virus adéno-associé type 9 (<i>adeno-associated virus</i>)
BHE	barrière hémato-encéphalique
CLN	céroïde-lipofuscinose neuronale
CLNx	céroïde-lipofuscinose neuronale de type x
EEG	électroencéphalogramme
ERT	thérapie enzymatique substitutive (<i>enzyme replacement therapy</i>)
FDA	service du gouvernement américain responsable de la pharmacovigilance (<i>food and drug administration</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
ICV	intra-cérébro-ventriculaire
IRM	imagerie par résonance magnétique
PNDs	protocole national de diagnostic et de soins
TPP1	palmitoyl protéine thioestérase 1

Préambule

Le PNDS sur les céréoïde-lipofuscinoses neuronales a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Ce PNDS sur les les céréoïde-lipofuscinoses neuronales a été élaboré à partir d'une analyse critique de la littérature internationale, selon la «Méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en date d'octobre 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Le contenu du PNDS a été élaboré et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire des filières de santé maladies rares G2M et Défiscience, en lien avec le Comité d'Evaluation du Traitement des NeuroLipidoses Lysosomales (CETNL), en tenant compte non seulement des données de la littérature mais aussi des spécificités de l'organisation de la prise en charge en France.

Le coordonnateur a fixé les objectifs, élaboré le calendrier, défini les groupes de rédacteurs et relecteurs lors de réunions. Le PNDS a été élaboré en deux temps : travail initial de rédaction par un groupe de travail constitué selon le domaine d'expertise de chacun, puis validation par les relecteurs selon le domaine concerné, dont l'association de patients.

Argumentaire

1 Recommandations de bonne pratique

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique							
N°	Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
1	Mole SE et al, 2021 UK Titre : « Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients »	Ensemble de recommandations et directives pour assurer : diagnostic, évaluation clinique, traitement et management des patients CLN2	Oui	Oui Clinicien, généticien, neurologue pédiatrique, neurochirurgien, pédiatre, infirmiers, physiothérapeute, épiléptologue	Oui	Patients atteints de CLN2	- Assemblage d'un groupe pluridisciplinaire international d'experts de la pathologie CLN2 - Lignes directrices concernant : diagnostic, recommandation clinique, évaluation, intervention, traitement, parcours de soins et prise en charge, aides pour le patient et son entourage etc
2	Williams RE et al, 2017 Allemagne Titre : « Management strategies for CLN2 disease »	Revue sur les différentes approches et stratégies à adopter pour améliorer la prise en charge des patients CLN2	Oui	Oui Clinicien, neurologue, pédiatre, infirmiers, thérapeute, diététicien, psychologue, profession social	Oui	Patients atteints de CLN2	- Conseils et stratégies en vue d'améliorer la prise en charge - Passe du diagnostic à l'accompagnement de fin de vie - Prise en compte de l'aspect social pour le patient et son entourage
3	Band H et al, 2020 USA Titre : « Contribution of patients organisation to the NCLs »	Résumé des réalisations accomplies par les associations de patient, organisation dédiée aux CLN	Non	Oui Clinicien, chercheur, professions paracliniques, professeurs	Oui	Entourage de patients atteints de CLN	- Organisations de patients (histoire, objectifs, etc) - Interactions avec : chercheurs, médecins, industries pharmaceutiques - Financement : levée de fonds, répartition des dons

							etc - Communication ; propagation de l'info/éveil scientifique
4	Elmerskog B et al, 2019 USA Titre : « Overview of advances in educational and social supports for young persons with NCL disorders »	Revue de problématiques éducatives pour les patients ayant une CLN de forme juvénile (Juvenile onset NCL) et des différents outils développés ou en cours	Non	Oui Professionnels de la santé, de l'éducation, du social	Oui	Patients atteints de CLN	- Résumé des différentes problématiques relatives à l'éducation - Mise en évidence des projets/stratégies en place ou à développer pour améliorer les outils pédagogiques, la qualité de vie, faciliter la transition vers l'âge adulte, etc.
5	de Los Reyes E et al, 2020 USA Titre : « Intracerebroventricular Cerliponase Alfa for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: Clinical Practice Considerations From US Clinics »	Recommandations de pratiques relatives à l'ERT par Cerliponase alpha (Brineura), de prises en charge du patient	Non	Oui Clinicien, chirurgien, pharmacien, infirmier	Non	Patients atteints de CLN2 traités par Cerliponase alpha	- Description du traitement par cerliponase alpha : de l'installation du dispositif médical à l'injection du traitement - Liste des pratiques communes et recommandées (adaptable selon le lieu) - Conseils à appliquer tout au long du processus et pour la surveillance
6	Kohlschütter A, 2021 Allemagne Titre : « Ethical issues in care and treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)-A personal view »	Avis d'un pédiatre spécialiste des CLN concernant l'aspect éthique autour de la prise en charge de ces patients et de la recherche clinique	Non	Oui	Non	Patients atteints de CLN	- Mise en relief de la difficulté autour de la prise en charge de ces patients présentant une démence et ne pouvant communiquer clairement leur souhait - Sensibilisation des professionnels de santé sur la nécessité de prendre des décisions pour le meilleur intérêt de chaque patient
7	Augustine EF et al, 2021 USA	Ensemble de recommandations et directives pour	Oui	Oui Cliniciens, neurologues,	Oui	Patients atteints de CLN1	Panel de recommandations pour la gestion de la prise en charge des patients CLN1

	Titre : « Management of CLN1 disease : International clinical consensus »	assurer : diagnostic, évaluation clinique, traitement et management des patients CLN1		neuropsychologues, spécialiste du métabolisme, infirmières, profession sociale			concernant : Epilepsie, désordres du mouvement, thérapies complémentaires, besoin nutritionnel, aspect respiratoire/infectieux, troubles du sommeil, vision, humeur/comportement, stratégies éducatives et évaluation neurocognitive, support familiale, soins palliatifs et accompagnement de fin de vie
8	Fietz M et al, 2016 USA Titre : « Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease) : Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis »	Ensemble de recommandations pour une détection précoce et diagnostic en laboratoire	Oui	Oui Laboratoires internationaux, cliniciens experts CLN	Oui	Patients atteints de CLN2	- Description des tests en laboratoire standards pour le diagnostic CLN2 : activité enzymatique TPP1, analyse microscope électronique, analyse moléculaire TPP1, analyse génétique (panels, séquençage exome/génome) - Recommandations concernant l'ordre chronologique à suivre pour aboutir au diagnostic CLN2

2 Revues systématiques de la littérature

Tableau 2 : Revues systématiques de la littérature							
N°	Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
1	Chabrol B et al, 2013 Canada Titre : « Neuronal ceroid lipofuscinoses »	Pour les différents types de CLN : Présentation du tableau clinique, gène associé, physiopathologie	Non	/	De l'enfance à l'âge adulte	/	- Formes cliniques + gènes associés - Récapitulatif pour les différents types de CLN : génétiques (mutation : nombre, types, gènes impliqués, etc.), présentation clinique, diagnostics, diagnostic pré et post-natal - Traitements
2	Nita DA et al, 2016 Canada Titre : « Neuronal ceroid lipofuscinoses »	Pour les différents types de CLN : Présentation clinique, physiopathologie, génétique, approche diagnostic + prise en charge	Non	/	De l'enfance à l'âge adulte	/	- Histoire de la maladie - Récapitulatif pour les différents types de CLN : génétiques (mutation : nombre, types, gènes impliqués, etc.), présentation clinique, diagnostics, diagnostic différentiel, traitement actuel - Méthodes de diagnostics et conseils de prise en charge - Traitements symptomatiques - Conseils génétiques

3	Schulz A et al, 2013 UK Titre : « NCL diseases – clinical perspectives »	Description nouvelle nomenclature pour classer les différents types de CLN	Non	/	De l'enfance à l'âge adulte	/	- Description clinique des différents types de CLN en fonction de l'âge de début - Présentation types CLN + gènes associés - Stratégie de diagnostic - Traitements palliatifs
4	Nelvagal HR et al, 2020 USA Titre : « Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses »	Résumé des connaissances actuelles des mécanismes physiopathologiques	Non	/	/	/	- Revue des modèles animales d'étude - Pathogenèse - Organes, régions cérébrales et types cellulaires vulnérables - Défauts intracellulaires
5	Minnis CJ et al, 2020 UK Titre : « Cellular models of Batten disease »	Revue sur les différents modèles d'étude	Non	/	/	/	- Description des modèles animaux et leurs lignées cellulaires dérivées + résultats obtenus chez : levure, souris (fibroblastes embryonnaires, co-cultures neuro-gliales, cellules de la BHE, etc), mouton, lignées cellulaires dérivées d'origine humaine
6	Butz ES et al, 2020 USA Titre : « Moving towards a new era of genomics in the neuronal ceroid lipofuscinoses »	Revue sur les gènes liés aux CLN et les connaissances actuelles concernant leurs cascades de signalisation	Non	/	/	/	- Description des gènes CLN et des protéines codées - Conséquences à la suite de leurs mutations - Mise en évidence des cascades de signalisation impliquées et des points à éclaircir

7	Kline RA et al, 2019 UK Titre : « Applying modern Omic technologies to the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses »	Revue sur l'utilisation des technologies « Omics » dans le cadre des CLN	Non	/	/	/	- Technique Omics : étude du génome via analyse du transcriptome, protéome, métabolome - Résumé des voies de signalisation et interactome affectés et identifiés via ces techniques - Identifications des potentiels biomarqueurs
8	Kauss V et al, 2019 Italy Titre : « Pharmacological approaches to tackle NCLs »	Revue sur les techniques et cibles potentiels pour CLNs	Non	/	/	/	- Résumé des thérapies émergentes basées sur l'identification de molécules visant spécifiquement les voies de signalisations impliquées dans CLN - Potentiels cibles thérapeutiques : immunomodulateurs, antagonistes des récepteurs glutamate, neuroprotecteurs, antioxydants, etc.
9	Liu W et al, 2020 UK Titre : « Experimental gene therapies for the NCLs »	Revue sur les études de thérapies géniques en cours (phase préclinique et clinique)	Non	/	/	/	- Résumé des différentes études de thérapies géniques en cours en phase préclinique et clinique - CLN1 : étude préclinique + Autorisation par la FDA pour un essai clinique (avec AAV9)

							- CLN2 : étude préclinique + essai clinique en cours - CLN3 : étude préclinique + essai clinique en cours (phase I/II) - CLN5 : étude préclinique en cours - CLN6 : étude préclinique + essai clinique en cours (phase I/II avec AAV9) - CLN10 : étude préclinique en cours - CLN11 : étude préclinique en cours
10	Mole SE et al, 2019 UK Titre : « Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis »	Revue sur les caractéristiques cliniques des CLN et les différentes approches thérapeutiques	Non	/	/	/	- Résumé des caractéristiques cliniques de la maladie et des enjeux - Avantages et limites des approches thérapeutiques adaptées - Le + avantageux serait la combinaison de plusieurs thérapies
11	Kohlschütter A et al, 2019 Allemagne Titre : « Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses »	Résumé des stratégies thérapeutiques en phase préclinique et clinique	Non	/	/	/	- Revue des stratégies thérapeutiques en cours et des résultats obtenus - ERT (Brineura) : efficacité sur le ralentissement de la maladie mais pas d'effet sur la perte de la vision - Efficacité des agents immunomodulateurs et autres médicaments

							- Limites de la thérapie par cellules souches - Résumé des thérapies géniques en phase précliniques et cliniques - Stratégies pour contrer la perte de la vision - Nécessité de combiner plusieurs approches thérapeutiques pour un effet optimal
12	Cooper JD and Mole SE, 2020 UK Titre : « Future perspectives: What lies ahead for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis research? »	Résumé des avancées potentiels et recherches qui se feront dans l'avenir	Non	/	/	/	- Accent sur le besoin d'approfondir les connaissances biologiques (ex : substrats normaux de certaines enzymes) - La spécificité cellulaire de CLN - Accent sur les autres organes hormis le cerveau - Utiliser d'autre modèle en dehors de la souris - Recul sur les nouvelles thérapies génique set enzymatique - Importance des collaborations

3 Etudes cliniques

Tableau 3 : Etudes cliniques							
N°	Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
1	Estublier B et al, 2020 France Titre : « Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 : The first French cohort »	Description de l'évolution de la 1 ^{ère} cohorte française traitée par cerliponase alpha (ERT)	Etude rétrospective	N = 7 - Diagnostic : ≈ 50 mois - Début de traitement : ≈ 56 mois	Examens cliniques, paracliniques	Description du tableau clinique, évolution des capacités après traitement, évaluation à l'aide de différentes échelles	- Diagnostic : tableau clinique, confirmation par analyse génétique - Etude rétrospective du parcours médical patients traités par Brineura - Meilleur contrôle de l'épilepsie → diminution de la médication - Description de l'évolution clinique de 7 patients traités par cerliponase alpha via l'utilisation de l'échelle CLN2 ML (adaptation des échelles « Hamburg motor ad language scale », « Weill Cornell LI-NCL scale ») - Amélioration des scores CLN2 ML - Amélioration des scores (capacités motrices et linguistiques) → le traitement ralentit l'évolution de la maladie

2	Dozières-Puyravel B et al, 2019 France Titre : « Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis : first symptoms and presentation at diagnosis »	Etude rétrospective sur les premiers symptômes et résultats cliniques	Case series	N = 20 Début des symptômes : ≈ 3 ans et 6 mois CLN1 : N=2 CLN2 : N=11 CLN3 : N=1 CLN6 : N=2 CLN7 : N=3 CLN11 : N=1	Examens cliniques, paracliniques, biochimiques, génétiques	Description du tableau clinique : premiers symptômes, âge d'apparition	- Diagnostic confirmé par analyse génétique - Premiers symptômes : épilepsie, retard psychomoteur, langage - Analyse au microscope électronique anormale pour certains - IRM : atrophie cérébrale, etc - Identifications de nouvelles mutations - Patients atteints de CLN : majorité CLN2 - On retrouve les mêmes premiers symptômes en général mais reste hétérogène entre les patients (âge, évolution des symptômes etc) - Hétérogénéité des résultats à l'IRM, EEG, biochimiques
3	Jadav RH et al, 2014 India Titre : «Clinical, Electrophysiological, Imaging, and Ultrastructural Description in 68 Patients With Neuronal Ceroid Lipofuscinoses and Its Subtypes »	Descriptions des caractéristiques cliniques, électrophysiologiques, d'imagerie, histopathologique et ultrastructurales des CLN	Etude rétrospective	N = 68 (entre 1976 et 2010) 4 sous-groupes : - INCL : 6 mois à 2 ans - LINCL : 2 à 4 ans - JNCL : 4 à 10 ans - ANCL : > 10 ans	Recueils données cliniques, neuroradiologiques, histologiques	Evaluation et description : tableau clinique, anomalies à l'imagerie + EEG, résultats histopathologiques	- Description en détails des caractéristiques phénotypiques et démographiques - EEG : ralentissement activité de fonds + décharges épileptiformes - potentiels évoqués anormaux - Imagerie cérébrale : atrophie diffuse cérébrale + cérébelleuse

							- Analyse biopsies : présence d'inclusions (neurone, quelque astrocyte et cellules endothéliale vasculaire) ; pareil pour biopsies de muscle, peau et nerf
4	Wong LC et al, 2019 Taiwan Titre : « Perampanel attenuates myoclonus in a patient with neuronal ceroid lipofuscinoses type 2 disease »	Description d'un cas clinique CLN2	Case report	N = 1 Cas clinique d'une patiente atteinte de CLN2	Examens cliniques et paracliniques	Description du tableau clinique, anomalies à l'imagerie et résultats génétiques	- Patiente atteinte de CLN2 (grande sœur décédée, présumé même pathologie), pas de consanguinité - Dégradation du tableau clinique - Résistance à valproate, levetiracetam, benzodiazepines (clobazam, clonazepam), lamotrigine, phenobarbital, zonisamide - Diagnostic : mutation TPP1 - Description du tableau clinique - Présence de crises myocloniques résistantes aux traitements habituels - Réduction de + de 50% des crises avec Perampel mais peu de recul, manque de connaissances sur les voies de signalisation impliquées

5	Chang X et al, 2012 Chine Titre : « Clinical study in Chinese patients with late-infantile form neuronal ceroid lipofuscinoses »	Description de 9 cas cliniques de CLN forme tardive (Late infantile NCL)	Case series	N = 9 Age début : 2-3.5 ans	Description du tableau clinique, anomalies génétiques et histologiques	Examens cliniques, biochimique, génétiques	- Diagnostic : tableau clinique (crise épilepsie, retard développement, etc) - Présence de vacuoles dans 5-10% des lymphocytes - Anomalie activité TPP1 + mutation CLN2 - Suivi dans le temps de 9 patients - Description de leur tableau clinique/phénotype - Déterminer l'activité de TPP1 avec test blood spots : simple et fiable - L'ensemble permet de poser le diagnostic de manière fiable, économique et non invasive
6	Kamate M et al, 2019 India Titre : « Neuronal ceroid lipofuscinosis type-11 in an adolescent »	Description d'un cas clinique de CLN 11	Case report	N = 1 Patiente de 14 ans Début des symptômes vers 13 ans	Examens cliniques et paracliniques	Description du tableau clinique, anomalies : à l'imagerie, résultats génétiques et histologiques	- Diagnostic : tableau clinique (crises d'épilepsie, test neuropsychologiques anormaux etc) - EEG : décharges epileptiformes généralisées - IRM : atrophie vermiennne et cérébelleuse diffuse avec hypoplasie - Mutation : Homozygote, gène GRN (exon 9),

							chr17:42428807G>A; p.Trp304Ter - Biopsie de la peau anormale - Description d'un cas clinique de CLN11 (3 ^{ème} cas recensé au moment de la parution de l'article) - Née de parents consanguins - Sœur aînée décédée (crises épilepsie + démence, atrophie cérébelleuse)
7	Iwan K et al, 2021 UK Titre : «Urine proteomics analysis of patients with neuronal ceroid lipofuscinoses »	Identification de biomarqueurs à partir d'échantillon d'urine	Article	Echantillon : patients atteints de CLN 1/2/3/5/6/7 + modèle animal de CLN5 et CLN6	Analyse protéomique urinaire : - Phase 1 : profil protéomique label-free - Phase 2 : analyse + ciblée avec LC-MS (confirmation résultats phase 1)	Description des anomalies biochimiques	- D'après l'analyse urinaire de patients, taux anormaux de : LAMP1, PAM, GOT1, BHMT1, TPP1, HEXA - Chez le modèle animal CLN5 et CLN6 : LEAP2, DCS2, CTSB, SCGN, LAMP2 - Analyse protéomique pour identifier des biomarqueurs : urines de patients CLN2 + modèles animaux CLN5/6 -Avantage : facilement accessible, non invasive, large volume, collecte à intervalle régulier, aide un diagnostic + rapide
8	Badura-Stronka M et al, 2021 Pologne	Description d'un cas clinique	Case report	N = 1	Examens cliniques et	Description du tableau	- Description d'un cas clinique de CLN8 +

	Titre : « CLN8 Mutations Presenting with a Phenotypic Continuum of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis - Literature Review and Case Report »	de CLN8		Patiente de 13 ans Début des symptômes vers 5 ans (1^{ère} crise épilepsie)	paracliniques	clinique, anomalies : à l'imagerie, résultats génétiques et histologiques	nouvelle mutation - Mutation : Homozygote CLN8, c.531G>T, p.Trp177Cys - Née de parents non consanguins - Diagnostic : tableau clinique (retard de développement, épilepsie etc) - EEG anormal - IRM : Hyperintensités T2/FLAIR substance blanche périventriculaire bilatérale et atrophie cérébelleuse - Biopsie muqueuse rectale anormale
9	Biswas A et al, 2020 Canada Titre : « Expanding the Neuroimaging Phenotype of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses »	Analyses caractéristiques IRM de patients CLN	Etude rétrospective	N = 24 Patients diagnostiqués avec une CLN + génétiquement confirmé CLN1 : N=6 CLN2 : N=5 CLN3 : N=2 CLN5 : N=1 CLN6 : N=2 CLN7 : N=6 CLN8 : N=2 Analyse de 40	Examens cliniques et paracliniques	Description du tableau clinique, anomalies à l'imagerie (IRM)	- Diagnostic : tableau clinique, confirmation par analyse génétique - IRM : résultats classés selon le type - Atrophie, changement signaux de la matière blanche (Hypo/hyperintensités) - Description des caractéristiques cliniques des 24 patients - Analyse de l'imagerie - Mise en évidence des anomalies retrouvées et des différences entre

				IRM entre 1993 et 2019			certains types de CLN - Limites : IRM fait avec différents modèles (paramétrage différent), nombre de cas insuffisants pour faire une analyse quantitative, pas de follow-up pour certains patients de la cohorte
10	Johnson AM et al, 2020 Australie Titre : « Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 : an australian case series »	Description des caractéristiques cliniques, histoire naturelle et analyses de résultats d'une série de cas CLN2	Case series	N = 13 Patients CLN2	Examens cliniques, paracliniques, biochimiques et génétiques	Description du tableau clinique, anomalies : à l'imagerie, résultats génétiques et biochimiques	- Pour chaque patient : âge, début symptôme, diagnostics (biochimie + génétique), type d'épilepsie, phénotype - Age moyen du diagnostic est plus court : ces différences reflètent probablement une sensibilisation accrue à la maladie et un meilleur accès aux tests de diagnostic - Mise en relief de l'importance d'un diagnostic le plus tôt possible
11	Markham A, 2017 Nouvelle-Zélande Titre : « Cerliponase Alfa: First Global Approval »	Présentation de la cerliponase alpha (par Brineura), traitement pour les patients atteints de CLN2	Article	Patients CLN2			- Utilisé dans le cadre de l'ERT (Enzyme replacement therapy) - Protéine recombinante TPP1 - Ralenti l'évolution de la maladie - Dose recommandée : 300mg en ICV - Présentation et description du

							traitement - Pharmacodynamique /cinétique - Essais thérapeutiques (en cours ou à venir) - Evènements indésirables
12	Baker EH et al, 2016 USA Titre : « MRI Brain Volume Measurements in Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis »	Analyses du volume cérébral de patients CLN1 traités par Cystagon (cysteamine bitartrate)	Case series	N = 10 Patients CLN1 traités par Cystagon	Examens paracliniques	Description du tableau clinique, anomalies à l'imagerie	- Mesures du volume de différentes régions cérébrales à l'aide d'IRM chez 10 patients CLN1 traités par Cystagon : Thalamus : anormal Tronc cérébral : normal Cervelet normal Cérébral total : anormal - Le pattern de perte de volume suggère que l'ordre serait : le cerveau, le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral - Ne savent pas si le traitement a eu un effet sur ce paramètre

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Pubmed Site internet : https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ Elsevier Site : https://www.sciencedirect.com/ Pediatric Neurology Site : https://www.pedneur.com
Période de recherche	De 2010 à juillet 2022
Langues retenues	Français – Anglais
Mots clés utilisés	Neuronal ceroid Lipofuscinoses NCL clinical NCL management NCL therapy NCL models NCL ethic
Nombre d'études recensées	174
Nombre d'études retenues	43

Critères de sélection des articles

Actuellement, il n'existe pas de recommandations françaises ou européennes concernant la CLN. Pour la rédaction de ce PNDS, nous avons privilégié les articles cliniques et nous n'avons pas retenu les articles qui traitent des mécanismes physiopathologiques ou de mécanismes génétiques dès lors qu'ils n'éclairent pas la présentation clinique ou la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le P^r Brigitte CHABROL, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme (CHU Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs et groupe de travail multidisciplinaire

- P^r Brigitte CHABROL, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Bénédicte HERON, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies lysosomales, Service de neuropédiatrie, Hôpital Armand Trousseau-La Roche Guyon, APHP, Paris
- Dr Catherine CAILLAUD, biochimiste, Centre de référence coordonnateur des maladies lysosomales, Laboratoire de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Célia HOEBEKE, neuropédiatre, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- Mme Céline CUDEJKO, chef de projet, Centre de référence coordonnateur des maladies héréditaires du métabolisme, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- P^r Didier SCAVARDA, neurochirurgien pédiatrique, Service de neurochirurgie infantile CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Eugénie SARDA, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- P^r Matthieu ROBERT, ophtalmopédiatre, Service d'ophtalmologie enfants et adultes, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- D^r Mélodie AUBART, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris
- Mme Myriam BADRI, stagiaire ARC, Service de neuro-métabolisme pédiatrique, CHU La Timone, Hôpital Enfants, AP-HM, Marseille
- D^r Silvia Adriana NAPURI PEIRANO, neuropédiatre, Service de neuropédiatrie, CHU Rennes, Hôpital Sud, Rennes
- P^r Stéphane AUVIN, neuropédiatre, Centre de référence des épilepsies rares, Service de neuropédiatrie, Hôpital Robert-Debré, APHP, Paris
- D^r Yann NADJAR, neurologue, Centre de référence des maladies lysosomales, Département de neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Gestion des intérêts déclarés

La plupart des rédacteurs ont, en tant qu'experts, des relations avec l'industrie pharmaceutique. Aucun des membres n'a de relation exclusive avec l'un des industriels concernés.

Ce projet reste indépendant puisqu'il n'y a pas de participation d'un membre du personnel de l'industrie pharmaceutique ni à la rédaction ni à la relecture. Le document n'a pas été communiqué à une personne non membre du groupe de travail décrit ci-dessus, il a été validé par la relecture de personnes distinctes des rédacteurs.

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêts.

Les déclarations d'intérêts ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

4 Visioconférences : 13/01/2022 - 25/03/2022 - 16/05/2022 - 08/09/2022.

Le suivi des jalons et des livrables a eu lieu par mail.

Références bibliographiques

1. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, Gissen P, Guelbert N, Lourenco CM, Mason HL, Mink JW, Murphy N, Nickel M, Olaya JE, Scarpa M, Scheffer IE, Simonati A, Specchio N, Von Löbbecke I, Wang RY, Williams RE. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Apr 21;16(1):185.
2. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, Drago K, Fairhurst C, Frazier M, Guelbert N, Kiss S, Kofler A, Lawson JA, Lehwald L, Leung MA, Mikhaylova S, Mink JW, Nickel M, Shediak R, Sims K, Specchio N, Topcu M, von Löbbecke I, West A, Zernikow B, Schulz A. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol*. 2017 Apr;69:102-112.
3. Band H, Stehr F, Murphy N. Contribution of patient organisations to the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165773.
4. Elmerskog B, Tøssebro AG, Atkinson R, Rokne S, Cole B, Ockelford A, Adams HR. Overview of advances in educational and social supports for young persons with NCL disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165480.
5. de Los Reyes E, Lehwald L, Augustine EF, Berry-Kravis E, Butler K, Cormier N, Demarest S, Lu S, Madden J, Olaya J, See S, Vierhile A, Wheless JW, Yang A, Cohen-Pfeffer J, Chu D, Leal-Pardinas F, Wang RY. Intracerebroventricular Cerliponase Alfa for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: Clinical Practice Considerations From US Clinics. *Pediatr Neurol*. 2020 Sep;110:64-70.
6. Kohlschütter A. Ethical Issues in Care and Treatment of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (NCL)-A Personal View. *Front Neurol*. 2021 Jun 25;12:692527.
7. Augustine EF, Adams HR, de Los Reyes E, Drago K, Frazier M, Guelbert N, Laine M, Levin T, Mink JW, Nickel M, Peifer D, Schulz A, Simonati A, Topcu M, Turunen JA, Williams R, Wirrell EC, King S. Management of CLN1 Disease: International Clinical Consensus. *Pediatr Neurol*. 2021 Jul;120:38-51.
8. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, Giugliani R, Izzo E, Jahnová H, Lukacs Z, Mole SE, Noher de Halac I, Pearce DA, Poupetova H, Schulz A, Specchio N, Xin W, Miller N. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2016 Sep;119(1-2):160-7.
9. Chabrol B, Caillaud C, Minassian B. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1701-6.
10. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016 Sep 1;18(S2):73-88.
11. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Nov;1832(11):1801-6.
12. Nelvagal HR, Lange J, Takahashi K, Tarczyk-Luk-Wells MA, Cooper JD. Pathomechanisms in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165570.
13. Minnis CJ, Thornton CD, FitzPatrick LM, McKay TR. Cellular models of Batten disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165559.
14. Butz ES, Chandrachud U, Mole SE, Cotman SL. Moving towards a new era of genomics in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165571.
15. Kline RA, Wishart TM, Mills K, Heywood WE. Applying modern Omic technologies to the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165498.
16. Kauss V, Dambrova M, Medina DL. Pharmacological approaches to tackle NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165553.
17. Liu W, Kleine-Holthaus SM, Herranz-Martin S, Aristorena M, Mole SE, Smith AJ, Ali RR, Rahim AA. Experimental gene therapies for the NCLs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165772.
18. Mole SE, Anderson G, Band HA, Berkovic SF, Cooper JD, Kleine Holthaus SM, McKay TR, Medina DL, Rahim AA, Schulz A, Smith AJ. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol*. 2019 Jan;18(1):107-116.
19. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs*. 2019 Apr;33(4):315-325.
20. Cooper JD, Mole SE. Future perspectives: What lies ahead for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis research? *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Sep 1;1866(9):165681.
21. Estublier B, Cano A, Hoebeke C, Pichard S, Scavarda D, Desguerre I, Auvin S, Chabrol B. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Jan;30:17-21.
22. Dozières-Puyravel B, Nasser H, Elmaleh-Bergès M, Lopez Hernandez E, Gelot A, Ilea A, Delanoë C, Puech JP, Caillaud C, Pichard S, Auvin S. Paediatric-onset neuronal ceroid lipofuscinosis: first

symptoms and presentation at diagnosis. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Apr;62(4):528-530.

23. Jadav RH, Sinha S, Yasha TC, Aravinda H, Gayathri N, Rao S, Bindu PS, Satishchandra P. Clinical, electrophysiological, imaging, and ultrastructural description in 68 patients with neuronal ceroid lipofuscinoses and its subtypes. *Pediatr Neurol*. 2014 Jan;50(1):85-95.
24. Wong LC, Hsu CJ, Lee WT. Perampanel attenuates myoclonus in a patient with neuronal ceroid lipofuscinoses type 2 disease. *Brain Dev*. 2019 Oct;41(9):817-819.
25. Chang X, Huang Y, Meng H, Jiang Y, Wu Y, Xiong H, Wang S, Qin J. Clinical study in Chinese patients with late-infantile form neuronal ceroid lipofuscinoses. *Brain Dev*. 2012 Oct;34(9):739-45.
26. Kamate M, Detroja M, Hattiholi V. Neuronal ceroid lipofuscinosis type-11 in an adolescent. *Brain Dev*. 2019 Jun;41(6):542-545.
27. Iwan K, Clayton R, Mills P, Csanyi B, Gissen P, Mole SE, Palmer DN, Mills K, Heywood WE. Urine proteomics analysis of patients with neuronal ceroid lipofuscinoses. *iScience*. 2020 Dec 31;24(2):102020.
28. Badura-Stronka M, Winczewska-Wiktor A, Pietrzak A, Hirschfeld AS, Zemojtel T, Wołyńska K, Bednarek-Rajewska K, Seget-Dubanievic M, Matheisel A, Latos-Bielenska A, Steinborn B. CLN8 Mutations Presenting with a Phenotypic Continuum of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis-Literature Review and Case Report. *Genes (Basel)*. 2021 Jun 23;12(7):956.
29. Biswas A, Krishnan P, Amirabadi A, Blaser S, Mercimek-Andrews S, Shroff M. Expanding the Neuroimaging Phenotype of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Oct;41(10):1930-1936.
30. Johnson AM, Mandelstam S, Andrews I, Boysen K, Yapliito-Lee J, Fietz M, Nagarajan L, Rodriguez-Casero V, Ryan MM, Smith N, Scheffer IE, Ellaway C. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: an Australian case series. *J Paediatr Child Health*. 2020 Aug;56(8):1210-1218.
31. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Jul;77(11):1247-1249.
32. Baker EH, Levin SW, Zhang Z, Mukherjee AB. MRI Brain Volume Measurements in Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Feb;38(2):376-382.