



ELA

I N F O S
Supplément 78

JUIN 2012 • 4€ • REVUE TRIMESTRIELLE DE L'ASSOCIATION EUROPEENNE CONTRE LES LEUCODYSTROPHIES



Colloque
ELA Familles/Chercheurs

COLLOQUE ELA FAMILLES/CHERCHEURS 31 mars et 1^{er} avril 2012 - Paris

Le colloque ELA Familles / Chercheurs 2012 s'est tenu les 31 mars et 1^{er} avril 2012 à Paris. À cette occasion, les malades et les familles de l'association ont rencontré et échangé avec les 41 experts internationaux invités à présenter de façon simple et vulgarisée leurs travaux de recherche sur les leucodystrophies et la réparation de la myéline. Cette année, 8 ateliers pathologies, 3 tables rondes et un forum étaient proposés aux malades et à leurs familles. Retrouvez dans ce supplément, le compte-rendu des ateliers pathologies.



SUPPLÉMENT ELA INFOS N° 78 :
2 rue Mi-les-Vignes • BP 61024 • 54521 LAXOU CEDEX
Tél. 03 83 30 93 34 • Fax 03 83 30 00 68 • Courrier
électronique : ela@ela-asso.com • Directeur de la
publication : Guy Alba • Conception et réalisation : Phonom
Communication • Impression : La Nancéienne d'Impression
• Crédit photos : Jérôme Dominé / ELA • Abonnement
annuel : 16 € • Numéro : 4 €

Commission paritaire : n°0111 H 84204 • Reproduction
d'articles ou d'extraits d'articles autorisée après
accord donné par la rédaction de la revue.
Mention obligatoire : "Extrait du bulletin
d'information d'ELA, Association Européenne
contre les Leucodystrophies".



Sommaire

Supplément numéro 78 · Juin 2012

- Ateliers Scientifiques : 3
 - Atelier ALD/AMN : 3
- Atelier maladie de Refsum : 4
 - Atelier MLD : 6
 - Atelier maladie de Krabbe : 9
- Atelier Syndrome CACH, maladie d'Alexander, MLC et Canavan : 10
 - Atelier PMD et autres leucodystrophies hypomyélinisantes : 12
 - Atelier leucodystrophies indéterminées : 15
 - Atelier syndrome Aicardi-Goutières : 17
 - Lexique scientifique : 18



ATELIERS scientifiques

■ Atelier

ALD/AMN

Essais thérapeutiques

●●● Thérapie génique de l'adrénoleucodystrophie : résultats de l'essai thérapeutique

Dr Nathalie Cartier-Lacave (France)



La greffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur est le seul traitement efficace dans les formes cérébrales d'adrénoleucodystrophie (ALD), lorsqu'elle est réalisée à un stade précoce de l'évolution de la maladie et qu'un donneur compatible (de moelle osseuse ou de cordon ombilical) est disponible.

Dès que le gène a été cloné, notre objectif a été de corriger les propres cellules souches hématopoïétiques des patients à l'aide d'un vecteur viral pour proposer une autogreffe de cellules corrigées. Nous avons utilisé le VIH, seul virus capable de corriger efficacement les cellules de moelle osseuse. Nos résultats précliniques nous ont permis d'obtenir l'autorisation de l'AFSSAPS et de traiter 4 enfants atteints d'ALD cérébrale par thérapie génique. Leurs cellules CD34⁺ ont été prélevées et corrigées avec un vecteur HIV-ALD, puis

réinjectées lorsque tous les tests sécuritaires se sont révélés normaux. Le traitement a été parfaitement toléré. On retrouve bien dans le sang des enfants un pourcentage stable de globules blancs exprimant la protéine ALD normale. Tous les tests sécuritaires réalisés à ce jour sont satisfaisants. Chez les deux premiers enfants traités, l'évolution clinique et radiologique avec un recul allant jusqu'à 5 ans est comparable à celle observée après greffe de cellules normales de donneur. Ces résultats sont encourageants. Ils démontrent que l'on peut, par thérapie génique, stabiliser l'ALD cérébrale. Notre objectif est de compléter cette étude en faisant un second essai incluant un plus grand nombre de patients atteints d'ALD cérébrale. La production de vecteur de grade clinique en quantité suffisante est aujourd'hui le problème majeur, en terme de disponibilité, qualité et coût. C'est notre priorité.

●●● La greffe de moelle osseuse chez les patients AMN avec une atteinte cérébrale

Pr Wolfgang Köhler (Allemagne)



L'adrénomyéloneuropathie (AMN), forme la plus fréquente de l'adrénoleucodystrophie (ALD) chez l'adulte, se définit cliniquement par une paraparésie spastique chronique progressive, des troubles sensoriels et un dysfonctionnement de la vessie. Cette pathologie se caractérise par un trouble du métabolisme des acides gras à très longues chaînes (AGTLC). Le développement des symptômes neurologiques est dû à la toxicité des AGTLC en excès et au stress oxydatif qui entraînent des lésions nerveuses axonales et une dégénérescence de la myéline. Environ 5 à 10% des patients atteints d'ALD à l'âge adulte présentent principalement une atteinte cérébrale inflammatoire dès le début de la maladie. Vingt à 50% des patients touchés par la variante AMN, originellement non inflammatoire, développent une forme inflammatoire ultérieurement dans leur évolution clinique. L'atteinte cérébrale inflammatoire s'associe systématiquement à une aggravation sévère des symptômes cliniques et du pronostic.

Les expériences de greffe de cellules souches hématopoïétiques conduites pour les formes inflammatoires de l'enfant ont démontré des taux de survie sans progression de la maladie de 80%. En revanche, les résultats initiaux obtenus après le traitement de patients adultes ne sont pas aussi bons, en partie en raison de la présence de symptômes neurologiques et d'une atteinte cérébrale extensive lors de l'instauration du traitement. Dans le projet pilote que nous menons actuellement, nous avons donc redéfini, en fonction de critères cliniques et IRM, les patients adultes éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les premiers résultats obtenus avec cette stratégie thérapeutique montrent que des risques généraux et des taux de survie similaires à ceux observés avec l'ALD de l'enfant sont possibles. La greffe de cellules souches hématopoïétiques apparaît donc comme une nouvelle alternative thérapeutique prometteuse pour les adultes à un stade précoce d'atteinte cérébrale.

●●● Essai clinique chez les patients AMN : validation de biomarqueurs du stress oxydatif, efficacité et tolérance d'un cocktail d'antioxydants

Dr Stéphane Fourcade (Espagne)



L'adrénoleucodystrophie liée à l'X est une maladie neurodégénérative qui est due à la perte de fonction de la protéine peroxysomale ALD. La forme la plus fréquente est l'adréno-myélo-neuropathie (AMN) qui se caractérise par une dégénérescence axonale au niveau de la moelle épinière. Ceci se traduit par une paraparésie spastique et une neuropathie périphérique. Au jour d'aujourd'hui, il n'existe aucun traitement efficace pour lutter contre l'AMN. Durant les 5 dernières années, nous avons démontré le rôle fondamental joué par le stress oxydatif dans le processus neurodégénératif conduisant à cette maladie. Puis, nous avons découvert qu'un cocktail d'antioxydants est capable de diminuer et de normaliser l'ensemble des marqueurs de stress oxydatif dans un modèle murin de la maladie. Ce cocktail permet également d'améliorer les symptômes cliniques et la dégénérescence axonale. Sur la base de ces résultats, nous sommes actuellement en train de conduire un essai thérapeutique visant à tester la tolérance de ce cocktail d'antioxydants et son efficacité à corriger les marqueurs de stress oxydatif altérés chez les patients AMN. Cet essai clinique a commencé en septembre 2011 avec 13 patients espagnols qui ont reçu une dose A du cocktail d'antioxydants pendant 2 mois. Durant la période de "wash-out" de 2

mois, les marqueurs de stress oxydatif ont été quantifiés et leurs niveaux comparés à ceux obtenus avant le traitement. Un seul patient a vu ses marqueurs oxydatifs diminués. Depuis février 2012, il est traité avec cette dose A pour une durée d'un an et sera vu 2 fois en consultation à 6 mois et à la fin du traitement. La dose A d'antioxydants n'ayant pas été suffisante pour diminuer ces paramètres chez les 12 autres patients, ils reçoivent depuis février 2012 une dose B plus élevée pour une période de 3 mois. S'en suivra une période de 2 mois de "wash-out" afin de quantifier les marqueurs de stress oxydatif. Si les paramètres sont améliorés, les patients seront traités durant un an avec cette dose et seront vu 2 fois en consultation, sinon le traitement sera stoppé. En plus de l'analyse des marqueurs de stress oxydatif, une évaluation clinique est réalisée en début et en fin d'essai clinique.

●●● Amélioration des capacités locomotrices chez les patients atteints d'adréno-myélo-neuropathie

Pr Wolfgang Köhler (Allemagne)

Chez les patients atteints d'adréno-myélo-neuropathie (AMN), les principaux symptômes sont une rigidité des jambes et une incapacité motrice. La spasticité résulte de lésions des fibres nerveuses longues et de la myéline dans la moelle épinière. Les fibres nerveuses de la moelle épinière transmettent les impulsions électriques qui transportent les informations depuis et vers le cerveau en soutien au système de commande complexe du corps humain. Chaque fibre nerveuse microscopique est isolée sur toute sa longueur par une gaine de myéline régulière qui permet la conduction efficace des impulsions électriques. Dans l'AMN, certaines de ces gaines de myéline peuvent être endommagées ce qui entraîne une atteinte ou une perturbation de la conduction nerveuse des informations du cerveau vers le muscle qui permettent les mouvements. Dans ces axones démyélinisés, les impulsions nerveuses sont court-circuitées comme l'électricité dans un fil non isolé. Ainsi, même vivant, un axone démyélinisé n'est pas en mesure de transmettre des impulsions motrices ou sensorielles. Un traitement par la 4-aminopyridine permet à l'axone de transmettre à nouveau les impulsions et d'améliorer la conduction nerveuse résultant en une réduction de la spasticité et une

amélioration de la capacité motrice chez les patients atteints de sclérose en plaques. Comme dans l'AMN les symptômes cliniques sont similaires, nous avons traité 18 patients atteints d'AMN par la 4-aminopyridine en suivant un protocole d'étude standardisé. Le test de marche chronométrée sur 7,5 mètres s'est trouvé amélioré significativement chez 13 des 18 patients traités. Quinze patients sur les 18 traités ont rapporté une réduction significative de la spasticité et de la douleur, et 9 malades sur 18 une amélioration de la fonction urinaire. En résumé, le traitement par la 4-aminopyridine peut significativement améliorer l'incapacité motrice due à la paraparésie spastique chez la plupart des patients souffrant d'AMN.

■ Atelier

Maladie de Refsum Prise en charge

●●● Manger pour sa santé : prise en charge de la maladie de Refsum adulte avec un régime nutritionnel

Eleanor Baldwin (Royaume-Uni)



La maladie de Refsum adulte est une pathologie caractérisée par une capacité sévèrement limitée de l'organisme à métaboliser un acide gras appelé acide phytanique (acide 3, 7, 11, 15 tétra-méthyl-hexadécanoïque). Cet acide gras provient de l'alimentation. Si l'apport en acides gras dans l'alimentation est limité, les niveaux d'acide phytanique diminuent progressivement dans l'organisme. Dans certains cas, grâce à une sélection soigneuse des aliments et à la surveillance du poids, il est possible d'obtenir des taux

d'acide phytanique très faibles. Une bonne maîtrise des taux plasmatiques d'acide phytanique améliore l'état de santé et prévient le développement de certaines complications sérieuses de la maladie de Refsum adulte.

Pour les patients atteints de la maladie de Refsum adulte, une alimentation saine se fonde sur quatre principes :

- Éviter toute perte rapide de poids et ne pas jeûner. Une perte de poids rapide peut provoquer des augmentations importantes des taux sanguins d'acide phytanique car en période de jeûne, l'acide phytanique stocké dans le foie est rapidement libéré. Des compléments alimentaires sont disponibles pour favoriser une bonne alimentation en cas de maladie.
- Baser vos choix alimentaires sur les féculents et les céréales (pain, pâtes, riz, pommes de terre), les fruits, les légumes, des portions modérées de volaille, de porc, de soja et des produits laitiers sans matières grasses.
- Éviter les aliments riches en acide phytanique : produits laitiers contenant des matières grasses, bœuf, agneau, mouton et poissons.
- Lire les étiquettes des aliments et éviter les aliments contenant du beurre, de l'huile de poisson, du fromage, des graisses, du lait et de la crème.

Une supplémentation en vitamines liposolubles (D, E, K) et en acides gras essentiels (par exemple Omacor) peut être nécessaire.

Le fascicule décrivant les recommandations nutritionnelles pour le régime Refsum est disponible sur demande.

Perspectives : aspects cliniques, biochimiques, génétiques et thérapeutiques de la maladie de Refsum

Aspects cliniques

Introduction

Le Norvégien Sigwald Refsum identifie dans les années 40 une nouvelle maladie, qu'il appelle "heredopathia atactica polyneuritiformis", et qui, selon lui, est caractérisée par quatre symptômes :

- une rétinite pigmentaire,
- une ataxie cérébelleuse,
- une polyneuropathie chronique et
- une augmentation de la concentration en protéines dans le liquide céphalo-

rachidien sans pour autant une augmentation de cellules dans ce même liquide.



Pr Ronald Wanders (Pays-Bas)

Un progrès majeur dans la compréhension de la physiopathologie de ce qui s'appelle désormais la maladie de Refsum, est la découverte par Klenk et Kahlke, au début des années 60, d'une accumulation d'acide phytanique dans le plasma sanguin et les tissus de patients atteints des symptômes décrits ci-dessus. La maladie de Refsum s'avère donc être un trouble du métabolisme des lipides. Le dosage d'acide phytanique permet dès lors de poser le diagnostic chez des patients ne présentant qu'une partie des symptômes décrits par Refsum, ce qui redéfinit la sémiologie de la maladie. La rétinite pigmentaire à début précoce et la perte de l'odorat se retrouvent chez pratiquement tous les patients alors que la polyneuropathie, la surdité, l'ataxie cérébelleuse, l'ichtyose et les troubles du rythme cardiaque sont moins fréquents. Les premiers signes de la maladie peuvent se manifester à n'importe quel âge : chez les jeunes enfants mais aussi chez des adultes âgés de plus de 50 ans.

Atteinte ophtalmologique

Le symptôme le plus précoce de la maladie de Refsum est généralement une diminution progressive de la vision de nuit (ou cécité nocturne). Dans un second temps (souvent après quelques années), la rétinite pigmentaire peut aboutir à un rétrécissement du champ visuel et à la cécité. Un électrorétinogramme peut contribuer à confirmer le diagnostic ophtalmologique qui est par ailleurs difficile à poser, surtout chez les jeunes enfants.

Perte de l'odorat

La perte de l'odorat se retrouve chez pratiquement tous les patients atteints de la maladie de Refsum lorsqu'ils subissent des tests olfactifs.

Polyneuropathie

Les patients atteints d'une maladie de Refsum peuvent présenter une polyneuropathie sensitivo-motrice chronique qui est asymétrique et a un caractère progressif si elle n'est pas (suffisamment) traitée. Cette polyneuropathie n'est pas toujours évidente lorsque le diagnostic de maladie de Refsum est posé, en raison de son évolution par poussées et rémissions. Elle peut provoquer à long terme une atrophie musculaire et donc un déficit moteur non seulement des membres inférieurs mais aussi du tronc. La plupart des patients présentent également des troubles sensoriels.

Surdité

Il s'agit d'une surdité de perception, bilatérale et symétrique, qui porte sur les fréquences aiguës et les fréquences conversationnelles. Cette surdité peut être modérée ou sévère.

Le diagnostic peut être confirmé si nécessaire par des potentiels évoqués auditifs.

Ataxie cérébelleuse

L'ataxie cérébelleuse est généralement considérée comme un des symptômes cliniques majeurs de la maladie de Refsum, en dépit d'une manifestation clinique plus tardive que celles de la rétinite pigmentaire et de la polyneuropathie. Les patients atteints d'ataxie cérébelleuse souffrent notamment de difficultés à la marche.

Ichtyose

L'ichtyose se caractérise par une accumulation de squames donnant à la peau un aspect rêche. Elle n'affecte qu'une minorité des patients atteints de la maladie de Refsum, qui en présentent généralement les premiers signes pendant l'adolescence. Une manifestation pendant la petite enfance est moins commune.

Atteinte cardiaque

Les complications d'une cardiomyopathie, tels que les troubles du rythme ou une insuffisance cardiaque, sont souvent la cause du décès de patients atteints de la maladie de Refsum.

Aspects biochimiques et génétiques

Diagnostic

Une suspicion de maladie de Refsum peut être confirmée par un dosage d'acide phytanique dans le plasma sanguin, effectué dans un laboratoire certifié. Un dosage supérieur à 100 micromoles par litre évoque fortement une maladie de Refsum, un dosage normal étant inférieur à 10 micromoles par litre. Le diagnostic doit par la suite être confirmé par séquençage du gène codant pour la phytanoyl-CoA hydroxylase, qui doit mettre en évidence deux mutations : une par chromosome hérité des parents.

Aspects thérapeutiques

À l'heure actuelle, il n'y a pas de traitement curatif pour la maladie de Refsum. Le traitement est axé sur la réduction des taux plasmatiques d'acide phytanique afin de ralentir la progression de la maladie.

Il faut traiter les troubles du rythme cardiaque, l'ichtyose et les complications neurologiques telles qu'un déficit moteur dans le cadre d'une polyneuropathie et une ataxie prononcée. Ces symptômes réagissent en général très bien à une forte réduction des taux plasmatiques d'acide phytanique. La rétinite pigmentaire, la perte d'odorat et la surdité ne semblent par contre pas être réversibles.

Prise en charge à long terme

- Régime pauvre en acide phytanique (contrairement aux idées reçues, il n'est pas nécessaire d'éviter les légumes verts, il faut par contre éviter les produits laitiers, la viande de ruminants et les poissons).
- Apport calorifique régulier et suffisant pour éviter tout catabolisme entraînant une lipolyse qui conduirait à la mobilisation d'acide phytanique stocké dans le tissu adipeux ou le foie.
- Des précautions supplémentaires (telles qu'une alimentation parentérale)

sont à prendre lors d'une intervention chirurgicale.

- Un suivi par un cardiologue est recommandé afin d'éviter les complications d'une cardiomyopathie, telles que les troubles du rythme ou l'insuffisance cardiaque.
- Un traitement symptomatique par crèmes hydratantes peut soulager l'ichtyose.

Un modèle de souris reproduisant la maladie de Refsum facilite la recherche de nouveaux traitements

Le traitement de la maladie de Refsum repose actuellement sur une réduction des taux plasmatiques d'acide phytanique par le biais d'un régime alimentaire suivant les recommandations de la diététicienne Eleanor Baldwin. Un tel régime est cependant difficile à suivre. Le traitement par plasmaphérèse est efficace mais présente certains risques pour la santé. Un médicament permettant de réduire les taux d'acide phytanique pourrait donc considérablement améliorer la qualité de vie des patients touchés par la maladie. Nous avons précédemment étudié l'oméga-oxydation de l'acide phytanique, un mode de dégradation qui pourrait constituer une alternative à l'alpha-oxydation de l'acide phytanique, déficiente chez les patients atteints de la maladie de Refsum. Nous avons identifié des médicaments déjà prescrits pour d'autres maladies, tels que le bézafibrate et le fénofibrate, qui peuvent induire l'oméga-oxydation de l'acide phytanique. Nous voulons maintenant déterminer si ces médicaments sont efficaces *in vivo*. Nous avons dans ce but développé un modèle de souris reproduisant la maladie de Refsum. Ces souris sont asymptomatiques lorsque leur diète contient très peu d'acide phytanique. Elles présentent cependant une ataxie et une polyneuropathie lorsque leur alimentation est complétée en phytol ou en acide phytanique (le phytol est un précurseur de l'acide phytanique), ce qui correspond bien à ce qu'on observe dans la maladie de Refsum chez l'homme. Nous présenterons ultérieurement les résultats obtenus en utilisant ce modèle de souris. Nous continuerons d'autre part à nous engager pour concevoir des nouvelles stratégies thérapeutiques dans le futur.

Atelier MLD

Essais thérapeutiques

Essai clinique de phase I/II par thérapie génique de cellules souches

hématopoïétiques pour le traitement de la leucodystrophie métachromatique

Dr Maria Sessa (Italie)



La leucodystrophie métachromatique (MLD), consécutive à une déficience en arylsulfatase A (ARSA), est caractérisée par une démyélinisation importante du système nerveux central et périphérique contre laquelle il n'existe aucun traitement efficace.

Au vu des données précliniques d'efficacité et d'innocuité obtenues sur le modèle murin de MLD et sur des cellules de donneurs sains et de patients atteints de MLD, un essai clinique de thérapie génique basé sur la transplantation de cellules souches hématopoïétiques transduites avec un vecteur lentiviral contenant le gène de l'ARSA a été mis en place. Cette étude, conduite exclusivement à l'Institut pour la Thérapie Génique San Raffaele Téléthon à Milan, et approuvée par

l'Institut Supérieur de la Santé Italien en mars 2010 et par le comité d'éthique de notre institut, est une étude monocentrique, ouverte, non randomisée, prospective et comparative incluant une population non contemporaine de témoins suivis dans le cadre d'une étude de l'histoire naturelle de la maladie conduite également au sein de notre institut. Comme défini par les critères d'expérimentation chez l'enfant, l'étude est de phase I/II et donc évaluée non seulement l'innocuité mais aussi l'efficacité du traitement. Pour démontrer l'efficacité du traitement, l'évolution de la pathologie et la durée de survie attendues doivent permettre l'évaluation des bénéfices cliniques potentiels et de l'innocuité du traitement proposé. Ainsi, les critères d'inclusion prévoient le recrutement de malades avec une forme infantile tardive en phase pré-symptomatique ou des malades avec une forme juvénile précoce en phase pré-symptomatique ou symptomatique. Outre l'évaluation de l'innocuité liée au traitement myéloablatif avec le busulfan en intraveineuse et à l'utilisation du vecteur lentiviral, les critères d'efficacité choisis comprennent le ralentissement de la progression de l'atteinte motrice chez les patients traités par rapport aux témoins et l'augmentation significative de l'activité résiduelle de l'ARSA comparée aux valeurs avant traitement.

Pendant la première année d'inclusion, trois patients atteints par la forme infantile tardive de la maladie ont été traités en phase pré-symptomatique. Une bonne reconstitution hématopoïétique a été observée chez tous les patients traités sans qu'aucun événement indésirable grave lié au traitement n'ait été rapporté confirmant un bon profil d'innocuité à court terme. Pour évaluer l'efficacité, tous les patients ont été soumis au test de mesure de la fonction motrice GMFM et à des tests avec instruments dont l'électroneurographie (ENG) et la résonance magnétique cérébrale. À ce jour seul le patient 1, traité à 15 mois, dispose d'un suivi suffisant pour permettre de commenter l'efficacité du traitement. Vu l'âge auquel s'est déclarée la maladie chez ses deux frères aînés souffrant de MLD infantile tardive, ce patient aurait dû développer les premiers symptômes à 18 mois. Ses deux frères étaient en fauteuil roulant dès l'âge de 30 mois. Tout au contraire, le patient 1 était capable, à l'âge de 28 mois, de se tenir debout sans aide et n'avait besoin que d'une seule aide pour marcher et courir. En outre, l'ENG et la résonance magnétique cérébrale sont restés

relativement stables lors du suivi réalisé 12 mois après le traitement. Même si ces données sont extrêmement positives et nous encourageant à poursuivre l'inclusion de malades comme prévu, seul le suivi programmé à deux ans chez tous les patients traités nous permettra de démontrer possiblement l'efficacité du traitement pour ralentir/stopper la progression de la maladie.

Présentation de l'essai thérapeutique d'enzymothérapie de phase I/II avec l'enzyme HGT-1110

Dr Eric Crombez (Shire)



Le laboratoire Shire Human Genetic Therapies finance un essai clinique évaluant l'innocuité d'une thérapie expérimentale d'enzymothérapie substitutive par intrathécale chez des patients atteints de leucodystrophie métachromatique. Chaque patient sera inclus pour une durée prévue de 40 semaines dans l'étude HGT-MLD-070 dont l'objectif principal est d'évaluer l'innocuité de doses croissantes du médicament expérimental chez des patients ayant un dispositif implanté chirurgicalement. Tous les patients inclus seront traités avec la thérapie enzymatique substitutive expérimentale de façon randomisée. De plus amples détails au sujet de l'étude, y compris les critères d'éligibilité complets et les centres ouverts pour l'essai clinique, seront disponibles sur www.clinicaltrials.gov (site en anglais, mot-clé : metachromatic leukodystrophy ; NCT01510028). Pour les questions concernant l'éligibilité, merci de diriger les patients et familles intéressés vers leur médecin.

Perspectives

Thérapie génique de la leucodystrophie métachromatique par transfert intracérébral du gène ARSA

Dr Caroline Sevin (France)



La leucodystrophie métachromatique (MLD) est une maladie démyélinisante sévère due à un déficit enzymatique en arylsulfatase A (ARSA). Nous avons démontré la tolérance et l'efficacité de l'injection intracérébrale d'un vecteur AAV5 exprimant l'enzyme déficiente chez la souris MLD et le primate. Plus récemment, nous avons évalué l'intérêt d'utiliser un nouveau vecteur thérapeutique (AAV10) qui diffuse mieux que l'AAV5 dans le cerveau. Nous avons pu montrer une nette supériorité de ce vecteur chez la souris MLD. Nous avons également observé la présence de la protéine thérapeutique ARSA dans les oligodendrocytes (cellules qui fabriquent la myéline) et l'efficacité à long terme (jusqu'à un an) de la procédure. Dans l'optique de la mise en place d'un essai clinique, nous avons optimisé la procédure neurochirurgicale pour permettre l'injection simultanée du vecteur thérapeutique dans 12 sites différents du cerveau en moins de 2 heures et demie. Cette procédure a été validée chez le primate non humain, permettant de démontrer que l'injection du vecteur AAV10/ARSA entraîne une surexpression significative de l'ARSA dans l'ensemble du cerveau, sans aucun effet secondaire. Les études toxicologiques requises sont maintenant terminées et le dossier d'essai clinique est en cours d'évaluation par l'AFSSAPS.

Cet essai de phase I/II (essai de tolérance et d'efficacité) devrait débuter avant la fin de l'année. Il va recruter cinq patients présentant une forme rapidement progressive de MLD, à un stade débutant de leur maladie. Le vecteur thérapeutique sera administré dans le cerveau, guidé par l'imagerie cérébrale. Des paramètres de sécurité et d'efficacité seront mesurés pendant 2 ans, une période suffisante pour évaluer l'efficacité thérapeutique potentielle de cette thérapie génique intracérébrale.

Modification de l'enzyme ARSA pour un meilleur passage de la barrière

hématoencéphalique

Dr Ulrich Matzner (Allemagne)



La leucodystrophie métachromatique est une maladie de surcharge lysosomale due à une déficience fonctionnelle de l'enzyme lysosomale arylsulfatase A (ARSA). Nous travaillons à l'élaboration d'une enzymothérapie substitutive de la MLD en utilisant comme modèle animal des souris présentant une déficience en ARSA. Cette approche thérapeutique est basée sur des perfusions répétées par intraveineuse d'enzyme ARSA active produite par génie biologique par des cellules en bioréacteur.

L'enzymothérapie substitutive est

autorisée et utilisée en clinique pour plusieurs maladies lysosomales qui ont pour caractéristique de ne pas affecter le cerveau. Les maladies lysosomales qui, comme la MLD, affectent principalement le cerveau, sont jugées être non traitables par enzymothérapie substitutive car la barrière hématoencéphalique empêche le passage de l'enzyme injectée par voie intraveineuse de la circulation sanguine vers le tissu cérébral. Comme nous l'avons montré chez des souris MLD au cours d'études antérieures, la barrière hématoencéphalique n'est pas totalement étanche à l'ARSA : elle permet le transfert d'environ 0,07% de la quantité totale d'enzyme injectée par voie intraveineuse. Lorsqu'on injecte des doses très élevées d'enzyme (≥ 20 mg d'ARSA par kg de poids corporel), la faible fraction qui atteint le cerveau s'accumule à des concentrations suffisantes pour réduire la surcharge cérébrale et améliorer les fonctions du système nerveux central. Puisque des différences mineures en activité résiduelle de l'ARSA chez les patients souffrant de MLD ont un impact important sur la sévérité et l'évolution de la maladie, des augmentations modérées du taux de transfert devraient également améliorer significativement l'efficacité thérapeutique de l'enzymothérapie substitutive.

La barrière hématoencéphalique a évolué pour protéger le cerveau contre les infections, les toxines et les métabolites susceptibles de perturber la conduction du signal dans le système nerveux central. Des transporteurs existent pour le transport de nutriments et de composés dont le cerveau a besoin. Ils se lient à des molécules cargo spécifiques (par exemple le glucose) dans le sang, migrent à travers la barrière hématoencéphalique pour atteindre le cerveau et délivrer la molécule aux cellules cérébrales. Comme les sujets en bonne santé expriment une ARSA active dans toutes les cellules cérébrales, elle n'a donc pas besoin d'être transportée à travers la barrière hématoencéphalique, de plus, il n'existe aucun transporteur spécifique de l'ARSA pour la barrière hématoencéphalique. Afin d'apporter plus d'ARSA au tissu cérébral, nous avons tenté de modifier l'ARSA pour qu'elle puisse être liée et

transférée par des systèmes de transport de la barrière hématoencéphalique déjà existants. Au vu des données publiées, nous nous sommes intéressés à un transporteur nommé LRP (pour low density lipoprotein receptor-related protein), qui est très actif dans le transfert de certaines molécules cargo, les lipoprotéines, de la circulation sanguine au tissu cérébral. La spécificité de l'interaction lipoprotéine-LRP est due à une portion spéciale de la lipoprotéine qui s'adapte précisément à la poche de liaison du LRP, comme une clé dans un verrou. Notre idée est d'intégrer cette portion clé des lipoprotéines à l'enzyme ARSA afin que l'enzyme ainsi modifiée soit reconnue par erreur et transportée par le LRP. Plusieurs portions clés ont été choisies parmi les données publiées dans la littérature puis fusionnées à l'enzyme ARSA. Les protéines de fusion ainsi obtenues ont été produites à l'échelle du laboratoire et soumises à toute une batterie de tests biochimiques permettant de déduire leur activité enzymatique, leur stabilité, leur captation cellulaire ainsi que d'autres caractéristiques. La liaison au LRP a été testée dans des conditions de culture cellulaire en utilisant des cellules qui expriment le LRP en excès ou au contraire sont déficientes en LRP. Le transport à travers la barrière hématoencéphalique a été analysé dans un système la barrière hématoencéphalique en culture cellulaire constitué de cellules endothéliales cérébrales isolées à partir de cerveau de porc. Nous avons ensuite injecté à des souris MLD les protéines de fusion ARSA et mesuré le transfert vers le tissu cérébral. À ce jour, deux des protéines de fusion ARSA construites ont passé avec succès toutes les étapes du processus de contrôle de qualité. Leur taux de transfert à travers la barrière hématoencéphalique en culture cellulaire a été approximativement doublé comparativement à l'ARSA non modifiée. Le passage dans le cerveau des souris MLD a aussi été significativement accru. En conséquence, ces deux protéines de fusion ARSA pourraient accroître l'efficacité thérapeutique des essais cliniques basés sur une enzymothérapie substitutive. Les protéines de fusion sont actuellement produites en plus grande quantité afin de réaliser des études précliniques chez la souris MLD. Divers

paramètres biochimiques, histologiques et comportementaux seront analysés afin d'examiner le pouvoir thérapeutique de cette approche.

■ Atelier Maladie de Krabbe

●●● Problématiques
actuelles par rapport au
diagnostic et au
traitement des patients
atteints de maladie de
Krabbe

Pr David Wenger (USA)



La maladie de Krabbe ou leucodystrophie à cellules globoïdes est une leucodystrophie génétique due à des mutations du gène de la galactocérébrosidase (GALC). Les deux parents sains d'un enfant malade sont porteurs chacun d'une copie de la mutation dans le gène *GALC*. Lorsqu'un individu hérite de deux copies du gène muté, il présente une activité très faible en GALC entraînant une accumulation de lipides importants contenant du galactose qui sont présents principalement dans la substance blanche ou la myéline du système nerveux central et périphérique. Bien que la maladie se déclare le plus souvent dans la petite enfance, des formes plus tardives sont aussi reconnues. Habituellement chez la plupart des



patients, le diagnostic n'est établi que lorsque certains symptômes conduisent à réaliser des tests génétiques. Ce diagnostic tardif risque de limiter le succès de tout traitement visant à prévenir ou à réparer les lésions du système nerveux.

Afin d'obtenir un diagnostic plus tôt, le dépistage néonatal pour la maladie de Krabbe a été institué en 2006 dans l'État de New York. Dans le cadre de ce dépistage, environ 1 000 échantillons peuvent être analysés chaque jour ouvré dans le laboratoire à Albany (État de New York) grâce à un test enzymatique automatisé (soit environ 260 000 échantillons par an). À ce jour environ 1,4 million de bébés ont été dépistés. Le test est répété pour les nouveau-nés présentant une valeur GALC inférieure à un seuil quotidien et, si la valeur reste faible, un test plus conventionnel, qui existe depuis environ 40 ans, est pratiqué dans le laboratoire du Dr Wenger, ainsi qu'une analyse de mutation du gène *GALC*. Toutefois, ce test pose de sérieux problèmes médicaux et éthiques qui ne sont pas encore résolus. Tous les individus dépistés comme positifs (ayant

une faible activité GALC) présentent des mutations du gène *GALC*; certaines de ces mutations sont clairement pathogènes (elles ont été retrouvées chez des patients confirmés ou résultent en une enzyme GALC altérée ou instable), d'autres n'ont été retrouvées que chez les patients présentant une forme tardive de la maladie (non infantile), d'autres encore sont des mutations nouvelles et d'autres enfin correspondent à des polymorphismes (variations génétiques normales du gène pouvant réduire l'activité mesurée sans provoquer la maladie). La détection de mutations nouvelles ou présentes dans la forme tardive de la maladie est source d'incertitudes pour la famille comme pour le médecin. Le fait de pouvoir déterminer quand et si le sujet développera la maladie de Krabbe est crucial pour la réussite du programme de dépistage.

Afin de déterminer quand instaurer un traitement, une évaluation clinique soignée et des études neurodiagnostiques sont indispensables. Les facteurs génétiques additionnels ou environnementaux susceptibles de

précipiter la déclaration de la maladie chez les sujets plus âgés restent inconnus. Bien que l'évolution clinique soit lente chez la plupart des patients déclarant la maladie tardivement, elle peut être rapide chez certains.

Les options thérapeutiques sont à l'heure actuelle limitées. Pour les nouveau-nés présentant une activité GALC très faible (mesurée dans ce laboratoire) et deux mutations du gène *GALC* présentes chez les patients avec une forme infantile, une greffe de cellules souches hématopoïétiques est proposée dans le premier mois de vie. À ce stade, les cellules souches provenant du cordon ombilical de donneurs non apparentés sont généralement adaptées. Lorsqu'elle est pratiquée chez le nourrisson très légèrement affecté ou avant l'apparition des symptômes, la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet d'allonger la durée de vie. Ces patients traités peuvent toutefois présenter des déficits moteurs et cognitifs importants, affectant en particulier le langage. De meilleurs traitements sont nécessaires. Les modèles animaux de la maladie de Krabbe nous permettent de tester différentes thérapies pour s'assurer qu'elles sont efficaces et sûres avant de les tester chez l'homme. De nombreuses études ont été menées chez le modèle de souris. Certains traitements n'ont apporté qu'un petit allongement de la durée de vie, d'autres n'ont pas été bien tolérés par les souris. Étant donné que, comme chez les patients, les modèles de souris ont une activité GALC déficiente, des tentatives ont été faites pour remplacer l'enzyme absente par thérapie génique, en insérant le gène dans un virus non pathogène et en injectant ce vecteur viral dans le cerveau de souris malades. Même si les vecteurs viraux testés par le passé ont permis d'allonger légèrement la durée de vie des souris, les bénéfices sont restés limités. Nous testons actuellement un nouveau vecteur viral contenant le gène *GALC* nommé AAVrh10. L'injection de ce vecteur dans le cerveau et dans un vaisseau sanguin est prometteuse : elle a permis d'allonger significativement la durée de vie des souris traitées (de 40 jours à 150 jours environ). Ces souris sont fertiles et présentent peu de signes de la maladie jusqu'à un âge très avancé. Cependant, il apparaît que plus d'une approche sera nécessaire pour prévenir et corriger la maladie dans le système nerveux central

et périphérique. Nous espérons que de nouvelles approches permettront d'améliorer les traitements destinés aux patients.

■ Atelier

Syndrome CACH – Maladie d'Alexander - MLC et Canavan

Syndrome CACH

Connaissances acquises à partir du modèle animal de souris pour le syndrome CACH/UWM

Pr Orna Elroy-Stein (Israël)



La leucodystrophie liée à eIF2B, aussi appelée syndrome VWM (Vanishing White Matter) ou CACH (Childhood-Ataxia and Central nervous system Hypomyelination), est provoquée par des mutations récessives de l'un des cinq gènes codant pour le facteur d'initiation de la traduction eucaryote 2B (eIF2B) qui joue un rôle majeur dans le taux de synthèse protéique globale dans des conditions normales ou de stress. Nous avons généré un modèle de souris pour cette maladie en introduisant une mutation dans le gène codant pour la

sous-unité d'eIF2B qui porte l'activité enzymatique. La mutation a été spécifiquement choisie pour qu'elle conduise à une forme classique de la maladie chez l'homme. Pour la première fois, des examens IRM et des expérimentations de microscopie électronique réalisés à différents temps ont révélé un retard dans le développement postnatal de la substance blanche du cerveau. Cette anomalie a été confirmée par une abondance anormale d'oligodendrocytes et d'astrocytes et par un niveau anormal de protéines majeures de la myéline chez les jeunes animaux. Une analyse du génome complet a mis en évidence des vagues d'expression génique retardées et l'inhibition de nombreux gènes spécifiques aux oligodendrocytes lors du pic de formation de la myéline. En outre, l'expression anormale de gènes liés au stress souligne la nécessité, pour le cerveau mutant, de gérer son hypersensibilité au stress cellulaire. Plus important, les souris malades n'ont pas pu récupérer suite à une démyélinisation induite expérimentalement, ce qui souligne encore leur sensibilité accrue aux agressions cérébrales. L'astrogliose anormale observée chez les souris malades en réponse aux agressions, concorde avec l'astrogliose atypique rapportée chez les patients. Le modèle animal a permis de mettre en évidence la capacité altérée des astrocytes mutants et des cellules microgliales à produire et à sécréter, en réponse à une demande aiguë, toute une gamme de protéines importantes pour la réparation du cerveau. Parmi ces protéines, on compte les cytokines et les chimiokines qui sont normalement produites et sécrétées dans le cerveau dans le cadre d'une réponse inflammatoire faisant suite à un stress physiologique. Au final, ce modèle de souris nous a apporté les preuves que la mutation du gène *eIF2B* est responsable d'une formation anormale de myéline chez les jeunes animaux, du maintien anormal de la myéline chez les animaux âgés et de la capacité altérée à récupérer d'une lésion cérébrale induite par le stress. De plus, une liste de gènes exprimés sur ce modèle de façon anormale a pu être établie qui permettra de découvrir les circuits moléculaires impliqués dans la pathologie et pourra servir de base pour la conception rationnelle de médicaments dans le futur.

Maladie d'Alexander

Le point sur la recherche pour la maladie d'Alexander

Dr Albee Messing (USA)



La maladie d'Alexander est une maladie généralement mortelle résultant de mutations dans un seul gène, le gène *GFAP*. Des études antérieures ont affirmé que chez deux tiers des patients, la maladie apparaît au cours des deux premières années de vie et que la moitié de ces patients décède avant l'âge de 6 ans.

Au cours de l'année dernière, trois études importantes ont été publiées : elles renseignent la première estimation de la prévalence, proposent un nouveau système de classification, décrivent des durées de survie plus longues que celles précédemment constatées et améliorent notre compréhension de la variabilité, même au sein de familles avec plusieurs individus malades et portant la même mutation.

En 2011, le Dr Yoshida et ses collègues ont conduit une enquête auprès des services de neurologie au Japon afin d'identifier tous les patients souffrant de la maladie d'Alexander dans cette population définie. Leur estimation globale est d'environ une personne sur 2,7 millions. De façon intéressante, environ la moitié de ces patients ont été considérés comme souffrant d'une forme de la maladie se déclarant à l'âge adulte, alors que l'on estimait jusqu'alors que ceux-ci représentaient seulement 10% des cas.

Toujours en 2011, le Dr Prust a réalisé une synthèse portant sur 215 patients, incluant pratiquement toutes les données publiées plus les données de 30 patients jusqu'à présent non publiées. Au lieu de la classification la plus fréquente regroupant les patients par âge de déclaration de la maladie [formes infantile (avant 2 ans), juvénile (entre 2 et 13 ans) et adulte (plus de 13 ans)], cette étude propose un classement différent basé sur la localisation des lésions dans le système nerveux. Dans cette classification révisée, la maladie d'Alexander se manifeste sous deux types : le type I pour toutes les maladies se déclarant de façon précoce ou le type II dont la déclaration s'effectue au cours de la vie. Les patients souffrant du type I présentent principalement des lésions dans le cerveau antérieur tandis que pour les patients souffrant du type II les lésions sont principalement dans le cerveau postérieur. La survie est également bien plus longue qu'on ne le pensait jusqu'alors. Pour les patients atteints du type I, la survie médiane est de 14 ans à partir du moment du diagnostic ; elle est de 25 ans pour les patients atteints du type II.

Enfin en 2012, nous avons publié des études génétiques portant sur les familles historiquement les plus importantes pour la recherche sur la maladie d'Alexander. Bien que la plupart des patients atteints de cette pathologie n'aient aucun antécédent familial et que leur maladie résulte de nouvelles mutations dominantes du gène *GFAP*, des familles comptant plusieurs individus malades sont connues depuis quelque temps. L'une de ces familles, avec deux enfants malades et deux parents sains, a contribué aux spéculations sur les modes de transmission récessive ou sur le mosaïcisme dans la lignée germinale. À l'inverse, nos études montrent que : ces deux familles présentent des mutations dominantes du gène *GFAP*, qu'elles ne sont pas des exemples de mosaïcisme dans la lignée germinale et qu'elles révèlent la forte variabilité de la sévérité de cette maladie entre individus d'une même famille présentant les mêmes mutations.

Nous proposons que, dans le cadre du conseil génétique, le risque de mosaïcisme dans la lignée germinale soit présenté comme étant inférieur à 1%, voire beaucoup moins.

MLC

Nouvelles connaissances sur la physiopathologie moléculaire de la maladie MLC

Pr Raul Estevez (Espagne)



La MLC, ou la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes subcorticaux, est un type rare de leucodystrophie caractérisée par un œdème chronique de la substance blanche cérébrale. Jusqu'à très récemment, seul le gène *MLC1* était associé à la MLC. En coopération avec le groupe de recherche du Pr Marjo van der Knaap, nous avons identifié *GLIALCAM* comme second gène associé à la MLC. La protéine GlialCAM est nécessaire comme protéine d'escorte pour véhiculer *MLC1* vers les jonctions cellulaires et les mutations responsables de la MLC abolissent ce transport. En outre, la protéine GlialCAM sert de sous-unité auxiliaire au canal chlorure *CIC-2*, dont elle régule le transport et le fonctionnement. De façon surprenante, les souris sans gène *CIC-2* ou *MLC1* présentent une vacuolisation du cerveau ressemblant à celle qui est observée chez les patients atteints de MLC. Les astrocytes dont l'expression en *MLC1* ou *GlialCAM* est réduite, présentent des courants chlorure altérés. Ces résultats suggèrent que la MLC est due à une perturbation de la fonction des canaux chlorure des astrocytes entraînant des défauts dans l'homéostasie de l'eau.

Canavan

Essai thérapeutique testant les effets de la triacétine à haute dose dans la maladie de Canavan

Dr Gheona W. Altarescu (Israël)



La maladie de Canavan est une maladie neurodégénérative rare à transmission autosomique récessive qui débute tôt dans l'enfance. Son évolution est variable mais elle est fatale dans tous les cas et le décès survient habituellement pendant la première ou la deuxième décennie de vie. La maladie de Canavan est causée par des mutations du gène *ASPA*, qui code pour l'enzyme aspartoacylase (*ASPA*). Normalement, l'*ASPA* dégrade le N-acétylaspartate (*NAA*) en acétate et en acide aspartique. L'absence d'activité enzymatique pour dégrader le *NAA* entraîne son accumulation excessive dans le cerveau et une déficience en acétate qui est nécessaire à la synthèse des lipides de la myéline.

Le triacétate de glycérol, ou triacétine, est un triglycéride à chaîne courte portant trois groupements acétate sur un squelette de glycérol. C'est aussi un précurseur efficace avéré de l'acétate. L'administration par voie intragastrique de triacétine à des souris atteintes de tremblements accroît les taux d'acétate dans le cerveau et améliore les fonctions motrices. La triacétine administrée à faible dose à des enfants souffrant de la maladie de Canavan n'a entraîné aucune amélioration de leur statut clinique, ni

aucune toxicité détectable.

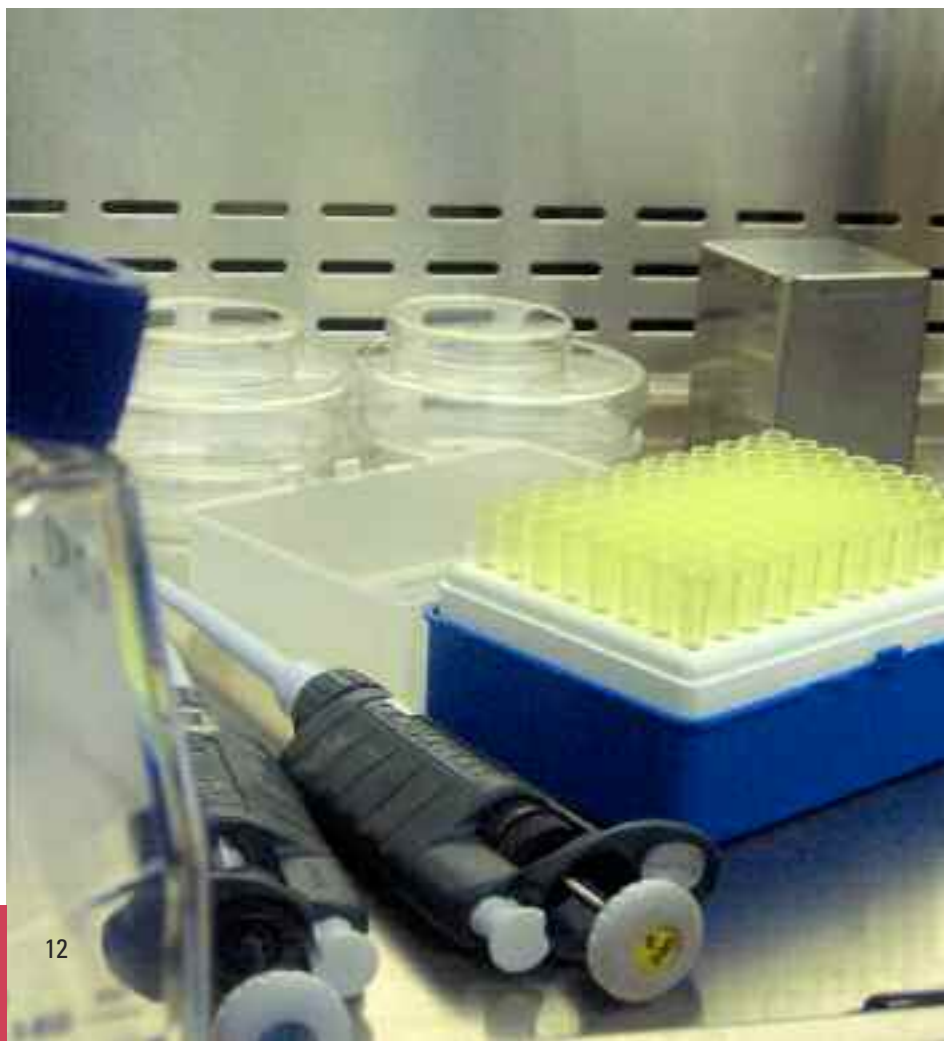
Nous présentons pour la première fois le profil d'innocuité suite au traitement de deux patients malades par une dose élevée de triacétine. Nous avons traité deux nourrissons âgés de 8 mois et 1 an et souffrant de la maladie de Canavan par une dose élevée de triacétine pendant respectivement 4,5 et 6 mois. Nous avons débuté le traitement par une dose de 0,5 g par kg de poids corporel et par jour en doublant la dose tous les trois jours jusqu'à atteindre la dose maximale de 4,5 g par kg de poids corporel et par jour.

Aucun effet secondaire significatif n'a été observé excepté une augmentation possible de l'acidité gastrique à la dose maximale qui a été traitée par oméprazole. Aucune toxicité n'a été rapportée. Bien que le traitement n'ait apporté aucune amélioration sur le plan moteur, il a été bien toléré. L'absence d'amélioration clinique s'explique peut-être par une instauration tardive du traitement quand des lésions cérébrales importantes sont déjà présentes. Nous espérons de meilleurs résultats si l'intervention thérapeutique débute à un stade antérieur au développement du système nerveux central, soit avant l'âge de 3 mois. D'autres études plus larges portant sur des patients de moins de 3 mois devront être réalisées pour tester l'efficacité de ce médicament à long terme.

■ Atelier

PMD et autres leucodystrophies hypomyélinisantes

Étude de phase I sur l'innocuité et l'efficacité préliminaire d'une transplantation intracérébrale de cellules HuCNS-SC[®] pour la PMD conatale





Dr David Rowitch (USA)

Les patients atteints de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) naissent avec une mutation génétique qui entraîne une myélinisation insuffisante des fibres nerveuses du cerveau. La forme conatale de la PMD se manifeste tôt dans la vie et conduit à une déficience neurologique puis au décès. Il n'existe actuellement aucun traitement autorisé pour la PMD.

La myéline, fabriquée par des cellules spéciales appelées oligodendrocytes, isole les fibres nerveuses pour permettre la conduction normale des signaux électriques. Outre les autres leucodystrophies, les maladies les plus courantes de la myélinisation incluent l'infirmité motrice cérébrale, la myélite transverse et la sclérose en plaques. Les études précliniques conduites par le laboratoire StemCells, Inc. ont démontré que, lorsqu'elles sont transplantées chez un modèle animal d'hypomyélinisation (la souris *shiverer*), les cellules souches humaines purifiées du système nerveux central (HuCNS-SC) s'implantent et se différencient en oligodendrocytes matures et forment des gaines de myéline autour des fibres nerveuses de l'hôte. Ces données sur l'animal représentent les fondements pour le passage des tests sur l'homme.

Cette étude clinique de phase I, sponsorisée par le laboratoire StemCells, Inc. et autorisée par la FDA américaine, a été conçue afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité préliminaire des cellules HuCNS-SC pour traiter la PMD. Cette étude a été autorisée par l'Université de Californie à San Francisco en Californie et a été conduite en son sein. Quatre patients atteints de PMD conatale ont été transplantés avec les cellules HuCNS-SC et ont subi un suivi intensif de février

2010 à février 2012.

L'étude réalisée avait pour objectif d'évaluer l'innocuité de la chirurgie, de l'immunosuppression et des cellules HuCNS-SC mais aussi de rechercher des signes de formation de myéline par IRM. Quatre garçons avec une PMD précoce sévère (conatale) ont reçu une transplantation de cellules HuCNS-SC dans la substance blanche.

Ce qui suit sont des résultats préliminaires.

- **Innocuité** : aucun problème n'a été observé pour ce qui concerne la procédure neurochirurgicale, l'immunosuppression et les cellules HuCNS-SC un an après la greffe. Aucune détérioration neurologique n'a été observée chez les individus traités. Cet essai non contrôlé n'a pas été conçu pour déterminer l'efficacité clinique du traitement.
- **Résultats IRM préliminaires** : Nous avons détecté des changements à l'IRM seulement dans les régions du cerveau ayant reçu la greffe de cellules ; les résultats obtenus suggèrent qu'ils correspondent à des propriétés physiques de la myéline. Nous pouvons conclure que les cellules HuCNS-SC peuvent s'implanter dans le cerveau humain ce qui suggère leur capacité à former de la myéline. De plus amples travaux sont nécessaires pour confirmer cette observation.
- **Notre conclusion** : cette étude représente la première démonstration de l'implantation de cellules souches neurales humaines avec une évidence de formation de myéline chez des personnes vivantes. Quelles sont les prochaines étapes ? Les résultats, une fois confirmés par nos pairs, vont dans le sens du développement d'une étude clinique plus large et bien conçue pour montrer une efficacité. Nous présumons que cette prochaine étude impliquera un partenaire européen pour aider au recrutement de malades.

Plus de travaux sont nécessaires pour comprendre les causes biologiques précises des leucodystrophies afin de concevoir des thérapies nouvelles et logiques incluant des approches basées sur l'utilisation de cellules. Nous remercions les familles pour leur soutien et leur volonté à participer à une recherche de pointe.

Olesoxime et morpholinos : de nouvelles pistes thérapeutiques pour le traitement de la PMD

Dr Mélina Bégou (France)



La maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) est liée à des mutations du gène des protéolipoprotéines de la myéline (*PLP1*). Les protéolipoprotéines (*PLP/DM20*) constituent environ 50% des protéines totales de la myéline du système nerveux central. Dans le cerveau, la myéline est synthétisée par des cellules gliales, les oligodendrocytes, pour former une gaine isolante autour de l'axone des neurones et permettre ainsi une conduction rapide de l'influx nerveux. Dans la majorité des cas, la PMD est provoquée par l'acquisition de copies supplémentaires du gène *PLP1* (duplication) et dans une plus faible proportion des cas, on retrouve des anomalies de la séquence du gène responsable de la production d'une protéine anormale (mutation). Dans le cas de certaines mutations conduisant à l'absence de protéine, les patients sont atteints d'une forme plus modérée de la maladie appelée paraplégie spastique de type 2 (SPG2). À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapies appropriées pour ce type de maladies. Des souris transgéniques modèles de PMD, exprimant des copies supplémentaires du gène *PLP1*, et de SPG2, possédant une invalidation du gène *PLP1*, sont utilisées dans nos travaux. Ces mutations chez la souris provoquent des troubles neurologiques et des anomalies du système nerveux similaires à ceux qui sont observés chez l'homme.

Depuis maintenant plusieurs années, notre travail a pour objectif de développer chez ces souris de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à : réduire la surexpression du PLP normal par la technique des morpholinos® oligonucléotides antisens, ralentir voire corriger la dégénérescence axonale se mettant en place dans les paraplégies spastiques de type 2. Des résultats préliminaires et encourageants, montrent une efficacité des morpholinos® pour diminuer l'expression protéique dans les oligodendrocytes *in vitro* et *in vivo*. Une nouvelle drogue, l'Olesoxime, développée par la société Trophos® est en cours d'évaluation dans nos modèles animaux. Des études précliniques antérieures ont montré que cette molécule favorise la fonction et la survie des neurones et d'autres types de cellules placées en conditions de stress pathologique, de par son interaction sur le pore de transition membranaire de la mitochondrie.

●●● La clinique des leucodystrophies liées à l'ARN polymérase III



Dr Nicole Wolf (Pays-Bas)

L'hypomyélinisation est un groupe hétérogène de maladies génétiques héréditaires. La maladie avec hypomyélinisation la plus connue est la maladie de Pelizaeus-Merzbacher. En 2005, nous avons décrit une nouvelle maladie hypomyélinisante où un autre symptôme, l'hypodontie (absence de dents et apparition retardée de dents), a

été constaté de façon importante chez les jeunes enfants. Plus tard, on a observé que le développement de la puberté chez les adolescents ne débutait pas de façon normale. La maladie a alors été nommée syndrome 4H pour Hypomyélinisation, Hypodontie et Hypogonadisme Hypogonadotrope. En 2011, des équipes de recherche canadiennes et japonaises ont identifié deux gènes responsables du syndrome 4H, *POLR3A* et *POLR3B*.

Dans l'intervalle, il est devenu clair que tous les patients ne rassemblaient pas les 4 symptômes en même temps. Certains patients montraient seulement une hypomyélinisation, d'autres une hypomyélinisation associée à une puberté retardée voire absente, d'autres encore montraient tous les symptômes y compris le développement anormal de la dentition. Chez de nombreux patients, les autres symptômes importants comprennent une détérioration suite à des infections mineures, des problèmes de croissance et une myopie. La présence de dents à la naissance concerne 20% des enfants avec le syndrome 4H. Les problèmes d'apparition de dents nécessitent parfois des opérations dentaires.

Les symptômes neurologiques sont généralement évidents très tôt et de nombreux enfants consultent vers l'âge de 2-3 ans pour des problèmes d'équilibre pendant la marche et un développement modérément retardé. De façon exceptionnelle, certains enfants n'apprennent jamais à marcher sans aide. Une motricité fine est meilleure qu'une motricité grossière. Les troubles de la parole sont également fréquents et de nombreux enfants ont des difficultés à prononcer certains sons. La plupart des enfants ont besoin d'une éducation spécialisée car ils ont des difficultés d'apprentissage légères à modérées. Chez la plupart, les symptômes neurologiques se détériorent dans la deuxième décennie. La marche devient plus difficile et ils ont besoin d'un déambulateur à roues ou d'un fauteuil roulant. Beaucoup deviennent complètement dépendants du fauteuil roulant à l'adolescence. Parler et avaler devient plus difficile et la vision se détériore. Souvent, la spasticité n'est pas trop importante. Peu à peu, toutes les fonctions motrices sont perdues et les patients communiquent avec des mouvements oculaires ou de la tête. L'espérance de vie est réduite chez de nombreux patients. D'autres patients ont

une évolution de la maladie beaucoup plus stable et montrent seulement une détérioration modérée voire pas de détérioration. À l'heure actuelle, nous ne pouvons pas prédire l'évolution de la maladie chez les jeunes enfants. S'il existe une détérioration, elle continue en général à un rythme lent.

●●● Des mutations dans les gènes *POLR3A* et *POLR3B* causent une leucodystrophie hypomyélinisante par hypofonction de Pol III

Dr Bernard Brais (Canada)



Les leucodystrophies forment un groupe hétérogène de maladies dégénératives caractérisées par une substance blanche anormale du système nerveux central. Notre groupe de recherche a identifié les premières mutations dans les gènes *POLR3A* et *POLR3B* responsables de la majorité des cas de leucodystrophies hypomyélinisantes répondant en totalité ou partiellement aux critères du syndrome 4H (Hypomyélinisation, Hypodontie et Hypogonadisme Hypogonadotrope). Ces deux gènes codent pour les sous-unités portant l'activité enzymatique de l'ARN Polymérase III (Pol III). C'est pour cette raison que nous les avons nommées "Leucodystrophies liées à la Pol III". Nous avons démontré par l'étude de lignées cellulaires et du cerveau d'un patient qu'il y avait une diminution

significative des niveaux de POLR3A et POLR3B au niveau protéique. Nous avons développé une biopuce qui permet de quantifier tous les ARN connus (ou transcrits) qui sont produits par la Pol III. Les résultats préliminaires dans des lignées de patients montrent des changements au niveau des taux d'expression de certains transcrits de la Pol III. Certaines de ces diminutions affectent vraisemblablement la synthèse protéique dans le système nerveux central et cela pourrait mener à la dysfonction neuronale observée dans ce sous-type de leucodystrophie hypomyélinisante.

■ Atelier

leucodystrophies indéterminées

Leucodystrophies de l'adulte

Pr Pierre Labauge (France)



Les leucodystrophies, définies par une atteinte de la myéline d'origine génétique, sont le plus souvent diagnostiquées chez les enfants. Les formes adultes sont rares et méconnues. L'orientation diagnostique vers un mécanisme génétique d'une atteinte de la substance blanche chez l'adulte repose sur un faisceau d'arguments :

- cliniques : installation progressive des symptômes cliniques, de type troubles de la marche ou atteinte cognitive, rarement des crises d'épilepsie,
- neuroradiologiques : atteinte symétrique de la substance blanche sur la première IRM. Le diagnostic



étiologique repose sur le mécanisme de cette atteinte de la substance blanche :

- soit un mécanisme vasculaire,
- soit une atteinte directe de la myéline, le plus souvent à type de démyélinisation.

Les hypomyélinisations sont effectivement très rares chez l'adulte. Certains aspects neuroradiologiques aident au diagnostic des maladies vasculaires, notamment l'atteinte des noyaux gris, du tronc cérébral et la présence de microsaignements. Les 2 maladies vasculaires génétiques avec atteinte vasculaire les plus fréquentes sont la maladie de CADASIL et celles dues à une mutation du Collagène IV (Col IV). D'autres maladies plus rares peuvent être retrouvées, notamment les maladies du tissu conjonctif comme le Pseudo

Xanthomas Elasticum, certaines cytopathies mitochondriales. Lorsqu'un mécanisme vasculaire n'est pas retenu, une origine enzymatique doit être recherchée. Un premier bilan standardisé doit être réalisé. Les causes les plus fréquentes de l'adulte sont l'adrénomyélongueuropathie, la leucodystrophie métachromatique et les xanthomatoses cérébrotendineuses. Un nombre important de malades restent sans diagnostic précis, soit correspondant à des maladies acquises, soit du fait de maladies rares non dépistées en routine, soit de maladies non connues dont les mécanismes moléculaires et enzymatiques doivent être identifiés.

Leucodystrophies indéterminées, approche clinique et moléculaire

Dr Imen Dorboz et Dr Samia Oumlil (France)



Dr Imen Dorboz



Dr Samia Oumlil

Les leucodystrophies indéterminées représentent environ 40% de l'ensemble des leucodystrophies. Leur grande hétérogénéité rend leur étude particulièrement difficile malgré les progrès des techniques d'imagerie et de biologie moléculaire. Malgré le peu de moyens thérapeutiques dont nous disposons à l'heure actuelle, l'identification de nouveaux gènes en cause est primordiale pour progresser dans la connaissance de cette maladie, et pour proposer un conseil génétique pour les familles. Pour cela, il est nécessaire d'identifier des sous-groupes homogènes de malades afin de guider la génétique moléculaire. Dans ce sens,

nous avons mis en place une base de données informatisée afin de rassembler l'ensemble des données cliniques de nos patients ainsi que les prélèvements biologiques disponibles pour la recherche d'une cause. Cette base de données, parfaitement anonymisée, nous permettra également de mieux suivre l'évolution des patients via une interface accessible par le patient lui-même ou par son médecin traitant. Son extension européenne dans le cadre du projet "Leukotreat" permet actuellement d'enregistrer le plus grand nombre possible de patients atteints de leucodystrophie de cause connue. Cette base a permis de sélectionner les familles permettant d'accélérer la recherche de nouveaux gènes en cause dans les leucodystrophies indéterminées.



Pr Frédéric Sedel

Identification d'une nouvelle leucodystrophie de l'adulte

Pr Frédéric Sedel (France)

Bien que les leucodystrophies soient habituellement connues comme des maladies de l'enfance, il existe aussi des formes débutant à l'âge adulte, parfois à des âges très avancés. Grâce au projet Push de la fondation ELA visant à identifier de nouvelles leucodystrophies de cause indéterminée, nous avons pu identifier le gène responsable d'une nouvelle leucodystrophie de l'adulte chez 3 femmes originaires d'Afrique du Nord, n'appartenant pas à la même famille, et âgées respectivement de 59, 64 et 51 ans. Les premiers symptômes de la maladie étaient apparus à 57 ans chez la première patiente (vertiges, acouphènes), 44 ans chez la seconde

(tremblement isolé), et vers 35 ans pour la troisième (problèmes visuels et troubles psychiatriques). Les symptômes avaient ensuite très peu évolué. C'est l'IRM cérébrale, réalisée chez certains patients de façon fortuite et qui, montrant des anomalies très caractéristiques, a permis de rapprocher ces patients et d'identifier le gène en cause grâce à la technique du séquençage de l'exome.

Une nouvelle leucoencéphalopathie et un nouveau gène : la leucoencéphalopathie avec atteinte du thalamus et du tronc cérébral et lactate élevé, LTBL

Pr Marjo van der Knaap (Pays-Bas)

Malgré les progrès réalisés ces dix dernières années, les leucoencéphalopathies non classifiées restent un problème délicat. Une proportion considérable des patients présentant des anomalies importantes de la substance blanche à l'IRM restent sans diagnostic spécifique. Notre approche consiste à identifier les nouvelles leucoencéphalopathies chez ces patients par la reconnaissance de signes distinctifs à l'IRM. Grâce à notre base de données IRM qui recense environ

3 000 leucoencéphalopathies d'origine inconnue, nous avons identifié 7 patients présentant les mêmes signes distinctifs à l'IRM. Chez des patients âgés de neuf mois à deux ans, l'IRM a révélé des anomalies de signal au niveau de la substance blanche cérébrale profonde (épargnant une zone périventriculaire), du thalamus, des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et de la substance blanche cérébelleuse. Les anomalies de signal dans la substance blanche cérébrale et le thalamus étaient particulièrement frappantes. Une élévation du lactate a été observée par spectroscopie par résonance magnétique dans les zones de signal anormal. Lors du suivi, ces anomalies se sont progressivement résorbées laissant des anomalies limitées à l'IRM. À la spectroscopie par résonance magnétique, le lactate a finalement disparu.

Le tableau clinique était identique chez tous les patients. Après un développement initial normal ou quasi

normal, une régression est survenue entre l'âge de 6 à 12 mois marquée par une spasticité et une perte des repères. À partir de 2 ans, une amélioration clinique a été constatée, la sévérité des déficits permanents restants étant variable. Aucun nouvel épisode de régression n'est survenu jusqu'à présent. Pendant la période de régression clinique, les taux de lactate dans le sang et le liquide céphalorachidien étaient élevés puis se sont normalisés. L'anomalie génétique chez ce groupe de patients a été identifiée par séquençage de l'exome.



Pr Marjo van der Knaap

Après identification du défaut génétique chez ce groupe de malades, une analyse du gène a été conduite chez un autre groupe de patients présentant un phénotype similaire mais plus sévère. Peu après la naissance, ces patients présentaient une encéphalopathie dévastatrice avec une spasticité croissante et une absence de tout développement. L'IRM a révélé des anomalies diffuses de la substance blanche cérébrale (épargnant une fine zone périventriculaire seulement), du thalamus, des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et de la substance blanche cérébelleuse. Une absence de formation de la partie postérieure du corps calleux était également observable. Lors du suivi, aucune amélioration n'a été rapportée mais une atrophie des structures affectées a été observée. Sur le plan clinique, les patients se sont stabilisés sans présenter d'amélioration. Les taux de lactate sont restés élevés. Chez ces patients, des mutations du même gène ont été retrouvées. Cette maladie se transmet suivant un mode autosomique récessif et a été nommée leucoencéphalopathie avec

atteinte du thalamus et du tronc cérébral et lactate élevé, LTBL pour "Leucoencephalopathy with Thalamus and Brainstem involvement and high Lactate".

■ Atelier Syndrome Aicardi-Goutières

●●● Le point sur la recherche dans le syndrome Aicardi- Goutières

Dr Yanick Crow (Angleterre)



Le syndrome Aicardi-Goutières est une maladie inflammatoire héréditaire caractérisée par une activation inappropriée du système immunitaire conduisant à la destruction de la substance blanche du cerveau et en conséquence à un handicap mental et physique. Nous avons précédemment identifié cinq gènes nommés de *AGS1* à *5* : *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C* et *SAMHD1* dont les altérations peuvent provoquer le syndrome Aicardi-Goutières. Ces cinq gènes jouent un rôle dans le métabolisme des acides nucléiques. Nos travaux portent principalement sur le gène *AGS5* et la protéine qu'il code, *SAMHD1*. Nous comprenons maintenant bien mieux la fonction de *SAMHD1*. Nous avons démontré en particulier le rôle joué par *SAMHD1* dans le métabolisme du précurseur de l'ADN. Ces travaux, entrepris en collaboration avec deux

autres équipes de recherches, ont permis de définir la structure et la fonction biologique de *SAMHD1*, connue maintenant comme étant une puissante triphosphohydrolase. La découverte de cette structure protéique permettra de mieux apprécier les futures études fonctionnelles sur *SAMHD1* et fournit déjà des informations importantes sur l'altération de la fonction de la protéine par les variants associés au syndrome Aicardi-Goutières. Outre ces travaux révolutionnaires, nous nous sommes concentrés sur le développement des outils et méthodologies permettant d'étudier plus en détail la fonction de *SAMHD1*. En particulier, en collaboration avec la société MRC-Holland, nous avons élaboré un test permettant le dépistage rapide des patients atteints du syndrome Aicardi-Goutières par recherche de délétions du gène *SAMHD1*. Ce test est désormais inclus dans le protocole de diagnostic que nous utilisons pour identifier les nouveaux cas de syndrome Aicardi-Goutières. Nous avons, de plus, optimisé des tests pour faciliter l'étude de l'expression et de la localisation de la protéine *SAMHD1* à la fois dans les cellules normales et celles de patients. Enfin, afin d'obtenir de nouvelles informations sur les voies et les processus cellulaires auxquels participe *SAMHD1*, nous avons lancé plusieurs études visant à identifier d'autres protéines qui interagissent avec *SAMHD1*.



LEXIQUE scientifique

- **Acide gras** : Substance chimique formée d'une chaîne d'atomes de carbone, la plupart des acides gras du corps ont une longueur de 16 à 20 atomes. On parle d'acide gras à longue chaîne pour une longueur de 14 à 22 carbones et à très longue chaîne ou AGTLC s'il y a plus de 22 carbones.
- **Acide nucléique** : Les acides nucléiques sont des molécules complexes et de très grande taille présentes dans les cellules. Il existe deux types d'acides nucléiques dans nos cellules : acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).
- **Acouphène** : Sensation auditive générée par une vibration et inaudible par l'entourage. Le son perçu peut ressembler à un bourdonnement, un sifflement ou même à un tintement ressenti dans le crâne ou dans l'oreille, d'un seul côté ou des deux.
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique. C'est une longue chaîne (ou polymère) formée de quatre nucléotides (adénosine, cytosine, guanine et thymine). Elle forme le code génétique qui fait fabriquer des protéines à la cellule.
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé. Nouvellement appelée Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)
- **ARN** : Acide ribonucléique. Est produit à partir de l'ADN. L'ARNm est le support de l'information génétique. On peut parfois l'appeler un transcrit.
- **Astrocyte** : Cellule de forme étoilée du système nerveux central assurant le soutien de la structure du système nerveux et participant à la réparation des tissus nerveux.
- **Astrogliose** : Lors d'une lésion ou d'une infection, les astrocytes sont activés et participent à la cicatrisation ou à la réaction immunitaire. C'est le mécanisme d'astrogliose.
- **Asymptomatique** : Caractérise une absence de symptôme.
- **Ataxie** : Troubles de la coordination, maladresses affectant l'équilibre et la marche, les mouvements des membres, des yeux et/ou l'élocution.
- **Autosomique** : Qui touche tout chromosome autre que les chromosomes sexuels X et Y. Il y a 22 paires d'autosomes dans les cellules humaines, soit 44 chromosomes non sexuels.
- **Axone/Axonal** : Prolongement long, mince et cylindrique d'un neurone qui conduit les impulsions électriques. Les nerfs sont constitués de faisceau d'axones.
- **Barrière hématoencéphalique** : Barrière qui isole partiellement le système nerveux central de la circulation sanguine pour protéger les cellules nerveuses d'influences externes.
- **Cardiomyopathie** : Maladie du muscle cardiaque.
- **Catabolisme** : Ensemble des réactions de dégradation de molécules de l'organisme.
- **Cellule-souche** : Cellule pouvant donner des cellules spécialisées et pouvant se renouveler indéfiniment.
- **Cérébelleuse** : Qui a rapport au cervelet.
- **Cervelet** : Structure située à la base du cerveau contrôlant l'équilibre et de la coordination des mouvements.
- **Chimiokines** : Cytokines chimioattractantes dont la fonction est d'attirer et de contrôler l'état d'activation des cellules du système immunitaire.
- **Clinique** : A usage humain.
- **Cognition/Cognitif** : Faculté du cerveau de penser, de traiter et d'emmagasiner de l'information afin de résoudre certains problèmes.
- **Conatal** : Survenant en même temps que la naissance.
- **Cytokine** : Molécules protéiques du système immunitaire produites en réponse à différents stimulus. Elles sont impliquées en particulier dans la régulation des fonctions immunitaires.
- **Cytopathie mitochondriale** : Regroupe une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale.
- **Délétion** : Perte d'un fragment de chromosome.
- **Démýélinisant/Démýélinisation** : Se dit de ce qui détruit la gaine de myéline.
- **Dominant** : Le trait dominant est la caractéristique d'une personne qui n'a besoin que d'un seul exemplaire d'un certain gène (allèle) pour s'exprimer. Cet exemplaire unique peut venir de la mère ou du père.
- **Electroneurographie** : Technique pour déterminer la vitesse de conduction nerveuse de fibres motrices et sensitives.
- **Électrorétinogramme** : Examen médical qui mesure les variations du potentiel électrique de la rétine et de la cornée.
- **Encéphalopathie** : Maladie de l'encéphale, partie du système nerveux contenu dans la boîte crânienne comprenant le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.
- **Endothélial** : Cellules tapissant les vaisseaux sanguins et en contact avec le sang.
- **Enzyme/Enzymatique** : Molécule permettant des réactions chimiques biologiques, donnant un ou des produits à partir d'un ou de plusieurs éléments appelés substrats.
- **Enzymothérapie** : Thérapeutique consistant à administrer des enzymes sous une forme pharmaceutique donnée.
- **Etiologique** : Se rapporte à l'étude des causes et des facteurs d'une maladie.
- **Exome** : Partie du génome par les exons, c'est-à-dire les gènes exprimés pour synthétiser les produits fonctionnels de l'organisme sous forme de protéines.
- **FAD (Food and Drug Administration)** : Agence Américaine des aliments et produits de santé.
- **Galactose** : Sucre à 6 carbones.
- **Génie biologique** : Regroupe l'ensemble des techniques et des procédés intervenant dans la production, le développement et l'analyse du vivant (cellules, bactéries, levures, nutriments, etc.).
- **Génome** : Ensemble des gènes d'une cellule.
- **Germinale** : Se dit d'une cellule ou d'une lignée de cellules susceptible de former les cellules sexuelles : spermatozoïdes et ovocytes.
- **Gliale** : Cellule assurant l'isolement des tissus nerveux, les fonctions métaboliques, le soutien et la protection vis-à-vis des corps étrangers en cas de lésions.
- **Hématopoïétique** : Relatif à la formation de cellules sanguines, processus qui survient essentiellement dans la moelle osseuse.
- **Histoire naturelle** : Evolution spontanée de la maladie.
- **Histologie/Histologique** : Etude microscopique des tissus permettant de comprendre leur fonctionnement et de connaître leur structure afin d'y découvrir éventuellement certaines anomalies.
- **Homéostasie** : Maintenance de l'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme qui doivent rester relativement constants (glycémie, température, taux de sel dans le sang, etc.).
- **Hypofonction** : Activité diminuée par rapport à des valeurs considérées comme normales.
- **Hypomyélinisation/Hypomyélinisant** : Déficit de myéline.
- **Ichtyose** : Maladie de la peau caractérisée par une peau sèche et couverte de squames disposées comme des écailles de poissons.
- **Immunosuppression** : Suppression médicale du système immunitaire généralement réalisée pour empêcher le corps de rejeter une greffe d'organe ou de cellules.
- **In vitro** : Qualifie un processus biologique observé dans un tube à essai, en dehors de la cellule ou de l'organisme.
- **In vivo** : Qualifie un processus biologique observé dans un organisme vivant, par opposition à in vitro.
- **Innocuité** : Caractère de ce qui n'est pas toxique ou nocif.
- **Intrathécale** : Injection directement dans la zone qui entoure la moelle épinière appelée l'espace intrathécal.
- **Lentiviral** : Types de virus avec une grande efficacité pour délivrer des gènes aux cellules.

- **Leucoencéphalopathie** : Désigne, de façon générale, toutes les atteintes de la substance blanche du cerveau.
- **Lipide** : Terme général regroupant les substances chimiques comprenant les acides gras, le cholestérol, les triglycérides, les phospholipides. Ces substances huileuses ne se mélangent pas à l'eau.
- **Lipolyse** : Dégradation enzymatique des graisses alimentaires.
- **Liposoluble** : Se dit d'une substance soluble dans les graisses.
- **Liquide céphalorachidien** : Liquide clair de couleur jaune, présent dans les ventricules cérébraux et la moelle épinière. Son examen est possible grâce à un prélèvement par ponction lombaire.
- **Lysosomale** : Structure spécialisée de la cellule contenant de nombreuses enzymes et ayant pour fonction la dégradation des nutriments.
- **Métabolisme/Métabolique** : Terme général pour exprimer la transformation des substances chimiques du corps, leur passage d'une forme à une autre.
- **Microgliale** : Type de cellules gliales.
- **Microscopie électronique** : Technique de microscopie utilisant un faisceau de particules d'électrons pour illuminer un échantillon et en créer une image très agrandie.
- **Mitochondrie** : Structure spécialisée de la cellule permettant de récupérer l'énergie fournie par les molécules organiques et de la stocker sous forme d'ATP, la source principale d'énergie pour la cellule.
- **Moelle épinière** : Portion centrale du système nerveux chez les vertébrés, qui descend du cerveau à travers les arcs des vertèbres et distribue presque tous les nerfs aux divers organes du corps.
- **Monocentrique** : Caractérise un essai clinique se déroulant dans un seul centre hospitalier.
- **Mosaïcisme** : Etat dans lequel deux ou plusieurs populations de cellules avec des patrimoines génétiques différents coexistent dans un individu ou un organisme. Dans le cas de maladie génétique, un individu peut avoir à la fois des cellules saines et des cellules présentant une anomalie génétique.
- **Murin** : Qui concerne les murinés (rats, souris...).
- **Myéline** : Enveloppe protectrice qui entoure la partie d'une cellule nerveuse (appelée axone) et permet la conduction des signaux électriques tout le long du nerf. La myéline agit comme un isolant électrique qui augmente l'efficacité de la conduction de l'influx nerveux.
- **Myéloablatif** : Conditionnement chimique ou radiologique qui vise à détruire la moelle osseuse.
- **Neuropathie** : Maladie du nerf périphérique (bras, jambes). On parle de polyneuropathie lorsque différents nerfs périphériques sont atteints.
- **Œdème** : Gonflement d'un organe ou d'un tissu dû à une accumulation ou un excès intratissulaire de liquides.
- **Oligodendrocyte** : Cellule non nerveuse du système nerveux central fabriquant de la myéline.
- **Ouvert** : Se dit d'un essai clinique dans lequel les investigateurs et les patients ont connaissance du traitement prescrit.
- **Paraparésie** : Désigne une paralysie légère des membres inférieurs.
- **Parentéral** : Désigne une alimentation administrée dans l'organisme par une voie autre que la voie digestive ; en général, la voie intraveineuse.
- **Périvericulaire** : Entourant les ventricules.
- **Peroxisome/Peroxisomal** : Structure spécialisée de la cellule dépourvue de génome et chargée de la détoxification de la cellule.
- **Phénotype** : Ensemble des traits observables caractérisant un être vivant donné.
- **Physiopathologie** : Etude du fonctionnement de l'organisme pendant la maladie.
- **Plasma** : Composant liquide du sang, dans lequel les cellules sanguines sont en suspension.
- **Plasmaphérèse** : Chez un malade, la plasmaphérèse a pour but d'effectuer un échange du plasma du malade par un autre plasma. Cette technique est utilisée chez les malades possédant dans leur sang des éléments toxiques.
- **Potentiels évoqués auditifs** : Désigne le signal électrique produit par le système nerveux en réponse à une stimulation sonore.
- **Prévalence** : Mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné.
- **Randomisée** : Se dit d'une étude clinique où la répartition des sujets entre les groupes est effectuée par tirage au sort afin de faire une étude objective et d'éliminer tout biais.
- **Récessif** : Gène qui ne s'exprime pas par rapport au gène dominant sauf si deux copies sont présentes dans le génome.
- **Recombinant** : Produit de synthèse obtenu par génie génétique.
- **Rétinite pigmentaire** : Maladie héréditaire caractérisée par une dégénérescence des pigments de la rétine.
- **Sémiologie** : Partie de la médecine qui étudie les symptômes et les signes d'une affection et la façon de les relever et de les présenter afin de poser un diagnostic.
- **Spasticité/Spastique** : Augmentation de tonus de certains muscles, responsable d'une raideur et de contractures entraînant une restriction de la mobilité.
- **Spectroscopie par résonance magnétique** : Technique basée sur le même principe que l'IRM qui détecte toutes variations de la concentration de certains métabolites.
- **Stress oxydatif** : La production d'espèces réactives oxygénées se produit de façon normale dans l'organisme mais elles sont éliminées grâce à un système complexe de détoxification dans les cellules. On parle de stress oxydatif lorsque survient une production élevée de ces composés qui ne peuvent être éliminés par les cellules car le système naturel de détoxification est saturé. Différentes agressions peuvent alors avoir lieu comme l'oxydation de protéines qui perdent leur fonction.
- **Substance blanche** : Contient les axones. La couleur blanche est due à la gaine de myéline qui entoure ces fibres nerveuses.
- **Système nerveux central** : Le système nerveux central est la partie du système nerveux située dans la boîte crânienne et la colonne vertébrale. Il se compose de tissu nerveux (neurones), glial et vasculaire. Il est entouré par les méninges.
- **Système nerveux périphérique** : Partie du système nerveux formée de ganglions et de nerfs qui fait circuler l'information entre les organes et le système nerveux central et réalise les commandes motrices de ce dernier.
- **Tableau clinique** : Liste des caractéristiques, symptômes et signes d'états pathologiques cliniquement observables.
- **Thérapie génique** : Processus par lequel est introduit du nouveau matériel génétique dans un organisme dans le but de traiter ou de contrôler une maladie génétique.
- **Traduction** : Processus biologique permettant la synthèse d'une protéine à partir d'un brin d'ARN messager.
- **Transduite** : Cellule ayant subi un transfert d'ADN par un vecteur viral.
- **Triglycéride** : Substance chimique composée de trois acides gras accrochés à un squelette de glycérol.
- **Vacuole/Vacuolisation** : Cavité remplie de fluide dans les cellules.
- **Vecteur** : Agent de transmission de l'information génétique d'une cellule à une autre ou d'un organisme à un autre. On le qualifie de grade clinique lorsqu'il peut être utilisé chez l'homme.
- **Wash-out** : Terme anglais utilisé pour désigner une période pendant laquelle aucun traitement n'est prescrit. Cette période permet à l'organisme d'éliminer les molécules administrées auparavant.

À chacun ses héros.



**Vous aussi vous pouvez devenir un héros,
en aidant les enfants malades.**

Quentin est atteint d'une maladie génétique dégénérative du cerveau qui paralyse peu à peu toutes les fonctions vitales : une leucodystrophie. Mais il est avant tout un petit garçon qui se bat avec beaucoup de courage, et c'est ce qui force l'admiration de Zinedine Zidane. Chaque semaine en France, entre trois et six enfants naissent avec cette maladie terrible. En faisant un don, vous ferez partie de la plus belle équipe du monde : celle qui veut gagner contre les leucodystrophies.

Pour faire un don : www.ela-asso.com • Tél. : 3945 (0,34€/min.)
ELA, BP 61024 54521, Laxou cedex • CCP 6890 16-H Nancy.



L'espoir est là !