



ELA

I N F O S
SUPPLEMENT 70

SUPPLEMENT JUIN 2010 • 4€ • REVUE TRIMESTRIELLE DE L'ASSOCIATION EUROPEENNE CONTRE LES LEUCODYSTROPHIES



Colloque

FAMILLES ELA/CHERCHEURS

COLLOQUE FAMILLES ELA/CHERCHEURS 27 et 28 mars 2010 à Paris

Pour la quatrième année consécutive, les familles de l'association et les spécialistes mondiaux des leucodystrophies se sont retrouvés à Paris. Durant deux jours, les chercheurs ont pu présenter leurs travaux de recherches, exposer leurs résultats et répondre aux questions des familles.

Retrouvez dans ce supplément, le compte-rendu des ateliers scientifiques.



SUPPLÉMENT ELA INFOS N° 70 :
2 rue Mi-les-Vignes • BP 61024 • 54521 LAXOU CEDEX
Tél. 39 45 (0,34€/mn) • Fax 03 83 80 00 68 • Courrier électronique :
ela@ela-asso.com • Directeur de la publication : Guy Alba •
Conception et réalisation : Phonem Communication •
Impression : La Nancéienne d'Impression • Crédit photos :
Jérôme Dominé / ELA, Le Républicain Lorrain • 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".



PEFC
PEFC/10-31-1260

Sommaire

Supplément numéro 70 · juin 2010

Colloque Familles ELA/Chercheurs

ATELIERS scientifiques

- > DEBAT "L'éthique médicale" • 3
- > Atelier ALD/AMN et autres Leucodystrophies Peroxysomales • 3
- > Atelier MLD & autres leucodystrophies lysosomales • 5
- > Atelier Syndrome CACH - Maladie d'Alexander - MLC • 8
 - > Atelier PMD • 10
- > Atelier Aicardi-Goutières-Canavan • 12

Lexique scientifique • 14

ATELIERS scientifiques

DEBAT “L'éthique médicale”

Drs Grégoire Moutel et Nathalie Duchange
Laboratoire d'éthique médicale,
Université Paris Descartes, France
Dr Ingrid Callies
Institut Pasteur, Paris, France

L'éthique fait partie intégrante du paysage du soin et de la recherche médicale. C'est à la fois une interface de réflexion sur les pratiques et un ensemble de règles visant à protéger les droits des sujets participant à la recherche. Elle peut parfois être perçue comme contraignante dans certaines situations, ou encore comme une distance entre de grands principes et les situations vécues. Il faut cependant souligner que l'éthique est née suite à des pratiques de recherche jugées inacceptables, suscitant la mise en place de procédures d'encadrement pour garantir le respect de principes fondamentaux.

La participation du laboratoire d'éthique médicale (LEM) au projet LeukoTreat a deux objectifs principaux. Le premier est d'apporter un soutien aux professionnels pour l'implémentation de procédures favorables à la conduite du projet : regroupement des données cliniques issues de différents pays européens dans



Dr Grégoire Moutel



Dr Ingrid Callies

une base unique favorisant la mise en place d'essais thérapeutiques. Le deuxième est de mieux cerner les enjeux éthiques liés au projet en travaillant en lien avec l'association ELA pour recueillir les attentes des patients et des familles en termes d'information, d'acceptabilité des procédures et de participation à la recherche. Le site web “Ethique et Santé, Réseau Rodin” www.ethique.inserm.fr permet une large diffusion des travaux issus du LEM.

Atelier ALD/AMN et autres Leucodystrophies Peroxysonales

ALD/AMN
Les effets antioxydants de l'acide valproïque dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X
Dr Aurora Pujol
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Espagne

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une maladie génétique liée au chromosome X qui peut débiter dans l'enfance (CCALD), l'adolescence ou l'âge adulte (AMN). Elle se caractérise par une démyélinisation du système nerveux central et une insuffisance surrénalienne. Dans ses

formes cérébrales (les plus graves), la maladie débute entre 5 et 12 ans et évolue rapidement vers un état grabataire, puis la mort. Le défaut biochimique est un déficit de l'oxydation peroxysonale des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) qui s'accumulent dans les tissus. Le gène muté dans la maladie a été cloné dans les laboratoires de Jean-Louis Mandel et Patrick Aubourg, et code pour une protéine (ALDP) de transport localisée dans la membrane des peroxysones. Il a été montré que l'inactivation de ce gène chez la souris ALDKO ne produit pas de symptômes similaires à la forme précoce (CCALD) mais à la forme adulte de la maladie humaine. En effet, en effectuant deux types de tests, nous avons identifié des problèmes de coordination des membres inférieurs et une hypoactivité à partir de 15 mois. À 22 mois, plusieurs phénomènes apparaissent dans la moelle épinière de cette souris ALDKO comme une astrocytose, une microgliose, une dégénérescence de la myéline et un problème de dégénérescence axonale. Dans la moelle épinière, nous avons trouvé des lésions dues au stress oxydatif qui surviennent avant les premiers symptômes neurologiques (12 mois) ce qui pourrait être l'une des causes de la maladie. Ce stress oxydatif est très probablement dû à l'accumulation des AGTLC. Ces lésions pourraient donc être utilisées comme marqueur de la maladie et comme cible thérapeutique. Une protéine très proche de l'ALDP, appelée ALDRP, est également localisée dans la membrane du



Dr Aurora Pujol

peroxydase. Nous avons démontré que la surexpression de cette protéine ALDRP chez les souris ALDKO permettait la prévention de la maladie. Il n'y avait par exemple plus de stress oxydatif chez ces souris. Par conséquent, des produits qui augmentent la quantité d'ALDRP deviendraient des médicaments potentiels. Nous avons ensuite montré que l'acide valproïque (VPA) (calmant et anticonvulsif) est capable d'induire l'ALDRP dans les cellules de la peau de patients X-ALD entraînant la diminution du stress oxydatif. En outre, le VPA est capable de diminuer les niveaux des AGTLC monoinsaturés mais pas les saturés. Cependant, notre étude a permis de démontrer que les AGTLC monoinsaturés, qui s'accumulent à des niveaux pratiquement équivalents chez les patients X-ALD, produisent beaucoup plus de stress oxydatif que les AGTLC saturés. Cela suggère que ces AGTLC monoinsaturés sont plus toxiques que les saturés. En collaboration avec Patrick Aubourg, des patients X-ALD ont été traités avec de l'acide valproïque et nous avons observé que l'expression de l'ALDRP est augmentée dans le sang des patients X-ALD. De plus, une analyse du sang de ces patients a révélé la présence d'un stress oxydatif qui est inhibé après un traitement avec du VPA démontrant que ce dernier posséderait une activité antioxydante. Enfin, la présence de stress oxydatif dans le sang des patients X-ALD est un résultat majeur car il ouvre la possibilité de suivre très facilement l'efficacité d'un traitement chez ces patients.

Dépistage néonatal de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et d'autres maladies peroxysomales

Pr Gerald Raymond
Laboratoire des Maladies Peroxysomales, Kennedy Krieger Institute, Baltimore (MD), USA

L'adrénoleucodystrophie est une maladie liée à l'X qui se manifeste de diverses manières, notamment par une insuffisance surrénale, une démyélinisation inflammatoire du cerveau et, chez l'adulte, par une paraparésie spastique progressive. Certaines interventions, si elles sont effectuées avant l'apparition de la maladie, peuvent sauver des vies, notamment la surveillance de l'atteinte surrénale et cérébrale, l'utilisation

précoce et appropriée du traitement par cellules souches hématopoïétiques, la thérapie génique et un traitement expérimental associant un régime alimentaire et l'huile de Lorenzo pour réduire l'incidence de la pathologie cérébrale chez l'enfant. En utilisant l'anomalie biochimique caractérisée par une concentration élevée en acides gras à chaîne très longue, nous avons élaboré une méthodologie de spectrométrie de masse en tandem permettant de détecter des élévations anormales des lysophospholipides (Lyso PC). Cette méthode peut être adaptée au dépistage régional chez le nouveau-né déjà en place dans de nombreuses zones du monde offrant un diagnostic rapide et une intervention précoce pour l'adrénoleucodystrophie et d'autres maladies peroxysomales. Nous avons testé la sensibilité de ce test sur plus de 500 échantillons de sang provenant de nouveau-nés pour lesquels le pourcentage de sujets touchés était connu et avons montré que c'est un test diagnostique qui a identifié la totalité des échantillons affectés. La phase suivante, qui est actuellement en cours, consiste en un essai sur le terrain, réalisé dans l'État américain du Maryland sur 5 000 échantillons, et vise à confirmer la sensibilité et la spécificité du test. Nous avons analysé à ce jour plus de 3 000 échantillons sans trouver de sujets touchés. Si nous atteignons nos objectifs, nous aurons établi que ce test complète de manière faisable le dépistage chez le

nouveau-né.

Une utilisation plus large de cette méthode optimisée devrait offrir aux familles un diagnostic plus rapide et la mise en œuvre optimale des interventions thérapeutiques les plus récentes.

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

Dr Nathalie Cartier-Lacave
Inserm U-745, Paris, France

La greffe de cellules souches hématopoïétiques de donneur est le seul traitement efficace dans les formes cérébrales d'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. Le développement des vecteurs lentiviraux dérivés du virus du SIDA a rendu cette stratégie beaucoup plus efficace et nos résultats précliniques nous ont permis d'obtenir l'autorisation de l'AFSSAPS de traiter 5 enfants atteints d'ALD cérébrale par thérapie génique. Leurs cellules CD34+ sont prélevées et transduites avec un vecteur HIV-ALD puis réinjectées lorsque tous les tests sécuritaires sont normaux. Trois enfants ont été traités. Le



Pr Gerald Raymond



Dr Nathalie Cartier-Lacave

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. L'évolution clinique et radiologique avec un recul allant jusqu'à 36 mois est comparable à celle observée après greffe de cellules normales de donneur. Ces résultats sont très encourageants. Ils démontrent que l'on peut, par thérapie génique, stabiliser l'ALD cérébrale. C'est la première fois que l'on obtient, par thérapie génique un tel effet thérapeutique pour une grave maladie neurologique.

Notre objectif est de poursuivre cet essai en incluant un autre patient, et de l'étendre à un plus grand nombre d'enfants et d'adultes atteints d'ALD cérébrale (10 enfants et adultes en France, 10 enfants aux Etats-Unis). 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. Parallèlement, notre objectif est aussi de démontrer que la thérapie génique pourrait être efficace pour traiter l'AMN de l'adulte. Nous complétons la démonstration préclinique dans des modèles animaux afin de demander, à moyen terme, une autorisation de traitement à l'AFSSAPS.

Maladie de Refsum

Dr Pedro Brites

Instituto de Biologia Molecular e Celular,
Porto, Portugal

La maladie de Refsum est une maladie autosomique récessive de surcharge des lipides caractérisée par l'accumulation d'acide phytanique, acide gras à chaîne ramifiée (acide 3,7,11,15-tétraméthylhexadécanoïque) dans les tissus et les liquides de l'organisme des patients. C'est une déficience en enzyme peroxysomale phytanoyl-CoA hydroxylase (PHYH) qui est responsable des niveaux élevés d'acide phytanique. La PHYH contient un signal spécifique pour le peroxysome de type 2 (PTS2) qui lui permet d'être importée dans les peroxysomes après reconnaissance par la peroxyne 7. La PHYH participe à la première étape de la voie d' α -oxydation peroxysomale, à savoir la conversion du phytanoyl-CoA en 2-hydroxy-phytanoyl-CoA. Cette α -oxydation est nécessaire à la dégradation de l'acide phytanique, qui contient un groupe méthyle au niveau du troisième atome de carbone de son squelette et ne peut donc pas être dégradé par β -oxydation. Suite à l' α -oxydation, le groupe carboxyle terminal



Dr Pedro Brites

de l'acide phytanique est libéré sous forme de dioxyde de carbone, ce qui produit de l'acide pristanique, un acide gras 2-méthyle à chaîne ramifiée (acide 2,6,10,14-tétraméthylpentadécanoïque), qui peut être dégradé par la machinerie de β -oxydation peroxysomale. La base moléculaire de la maladie de Refsum est hétérogène mais la majorité des patients présentent des mutations du gène codant la PHYH. À ce jour, plus de 30 mutations ont été identifiées sur le gène de la PHYH. Des mutations du gène PEX7, qui code la peroxyne 7, ont aussi été retrouvées dans un groupe plus restreint de patients présentant toutes les caractéristiques principales des patients souffrant de la maladie de Refsum. Dans ce groupe de patients, la mutation de PEX7 affecte l'importation de la PHYH dans les peroxysomes, ce qui entraîne une déficience de l'activité enzymatique de la PHYH et l'accumulation d'acide phytanique. Sur le plan clinique, la maladie de Refsum se caractérise par une ataxie cérébelleuse, une neuropathie multiple et une rétinite pigmentaire progressive menant à la cécité. L'âge de début des symptômes varie de la petite enfance à la troisième/quatrième décennie de la vie. Il n'existe aucun traitement pour les patients souffrant de la maladie de Refsum ; cependant un régime alimentaire contenant peu d'acide phytanique leur est bénéfique. L'acide phytanique provient exclusivement de sources alimentaires. Lorsque l'on maintient de faibles niveaux d'acide phytanique par réduction alimentaire de son apport, il est possible d'arrêter la progression des symptômes. Bien que les symptômes cliniques de la maladie de Refsum soient bien connus, les données

post-mortem provenant de patients qui en sont atteints sont limitées et la pathogenèse de la maladie est mal connue. Il est crucial d'en connaître plus pour le développement de thérapies potentielles. Afin d'étudier les conséquences pathologiques de l'accumulation d'acide phytanique, nous avons créé un modèle de souris de la maladie de Refsum par modification ciblée du gène *Phyh*. La caractérisation de ce modèle de souris a apporté un éclairage sur cette pathologie médiée par l'acide phytanique qui pourra être pertinent pour la maladie en elle-même et le développement/l'évaluation d'interventions thérapeutiques.

Atelier MLD & autres leucodystrophies lysosomales

MLD

Vers la thérapie génique de la leucodystrophie métachromatique par transfert intracérébral du gène ARSA

Dr Caroline Sevin

Inserm U-745, Paris, France

Près de 60% des formes de leucodystrophie métachromatique (MLD) débutent entre 1 an et demi et 2 ans et demi et ont une évolution très rapide en l'absence de traitement efficace. Parmi les stratégies thérapeutiques en cours d'évaluation, le transfert direct du gène ARSA dans les cellules du cerveau de patients MLD pourrait avoir un effet direct et rapide, permettant de plus de sélectionner chez les patients les sites d'injection en fonction de lésions observées à l'imagerie cérébrale (IRM). Nous avons démontré que l'injection intracérébrale d'un vecteur AAV de



Dr Caroline Sevin

sérotype 5 codant pour l'enzyme manquante (AAV5/ARSA) permet de guérir la maladie chez la souris MLD, d'autant plus que le traitement est réalisé tôt dans l'évolution de la maladie. La deuxième étape essentielle était de valider cette stratégie sur un cerveau de plus gros volume, se rapprochant de la taille du cerveau d'un jeune enfant. Cette étude réalisée chez le primate non humain nous a permis de montrer qu'un nombre limité d'injections intracérébrales de vecteur AAV/ARSA était parfaitement toléré et permettait une diffusion importante de l'enzyme ARSA et une augmentation significative de l'activité enzymatique de l'ARSA.

Afin d'améliorer notre protocole clinique, nous avons ensuite évalué un nouveau sérotype d'AAV (AAV10) qui diffuse mieux que l'AAV5 dans le cerveau de rongeurs. Cette étude nous a permis de démontrer la supériorité du vecteur AAV10/ARSA par rapport au vecteur AAV5/ARSA pour corriger rapidement le phénotype biochimique et tissulaire de la souris MLD, à un stade symptomatique de la maladie.

Notre objectif est maintenant de déposer auprès de l'AFSSAPS une demande d'autorisation pour réaliser un essai clinique chez des enfants atteints de formes rapidement évolutives (infantile, juvénile précoce) de MLD, à un stade précoce de la maladie. Un lot de vecteur AAV10, réalisé dans des conditions compatibles avec l'utilisation en clinique, a été produit. Une étude d'efficacité chez le primate non humain dans des conditions d'administrations identiques à celles qui seront réalisées chez les enfants, ainsi que les études de "sécurité" requises par l'AFSSAPS (distribution biologique du vecteur, toxicité chez le rat et le primate non humain) sont en cours. Nous envisageons le dépôt du dossier à l'AFSSAPS fin 2010.

Thérapie génique de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement de la MLD et la maladie de Krabbe

Dr Alessandra Biffi

San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Milan, Italie

La leucodystrophie métagénétique (MLD) et la leucodystrophie à cellules globulaires (GLD ou maladie de Krabbe) sont des maladies de surcharge lysosomale démyélinisantes dues à une



Dr Alessandra Biffi

déficience héréditaire en enzymes lysosomales respectivement en arylsulfatase A (ARSA) et en galactocérébrosidase (GALC).

En l'absence de traitements efficaces, la MLD et la GLD constituent des besoins médicaux urgents. Dans le modèle murin de MLD, nous avons montré que la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) corrigées génétiquement (par l'utilisation des vecteurs de thérapie génique de dernière génération, les vecteurs lentiviraux - LV) permet de fournir des enzymes lysosomales au système nerveux des souris touchées. Le traitement prévient les manifestations fonctionnelles et pathologiques et corrige les déficits neurologiques déjà établis de la MLD lorsqu'il est administré respectivement aux stades pré-symptomatique et symptomatique. Le degré d'efficacité de la thérapie génique dépend des niveaux d'activité enzymatique dans les CSH et dans les organes cibles, ce qui renforce l'idée selon laquelle l'unique avantage de la thérapie génique est dû à l'expression de l'enzyme ARSA dans les CSH qui est largement supérieure au niveau observé chez des donneurs normaux. Nous avons aussi optimisé la correction du gène des CSH humaines par utilisation de LV à grande échelle avec pour objectif d'obtenir un transfert efficace du gène et une surexpression enzymatique dans les cellules. La reproductibilité et l'innocuité du protocole de transduction ont été démontrées dans des modèles adéquats. La production de LV de qualité clinique a

été optimisée pour permettre la production de LV de grande qualité, à grande échelle et avec un titre élevé. En se basant sur ces données, nous avons mis en place un essai clinique de thérapie génique par cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour le traitement de la MLD, dont le recrutement des malades a démarré à la fin du mois de mars 2010. Cet essai clinique a pour objectif l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement dans une cohorte de 8 patients atteints de MLD.

Très récemment, nous avons obtenu des résultats très prometteurs en testant une approche similaire de thérapie génique basée sur des vecteurs lentiviraux et des CSH au modèle murin de la GLD ; nous avons ainsi pu démontrer que la survie des souris traitées par thérapie génique était supérieure à celle des souris malades non traitées et des animaux recevant le traitement standard des patients atteints de GLD, à savoir la greffe de CSH d'un donneur sain. D'autres études évalueront le potentiel pour passer de ces résultats à une approche applicable en clinique pour les patients atteints de GLD.

Enzymothérapie dans la MLD

Dr Christine Dali

Département de Génétique Clinique, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Danemark

Communiqué de Shire du 19 Février 2010

Shire HGT prévoyait de démarrer un essai clinique de phase II/III d'enzymothérapie substitutive par intraveineuse pour le traitement de la MLD en 2009. Cependant, les données de la phase I/II de l'essai en cours, collectées de façon continue ces dernières années, démontrent que l'administration par voie intraveineuse n'est pas efficace. C'est pourquoi, Shire a décidé d'arrêter le développement d'une formulation intraveineuse de l'arylsulfatase A (ASA) dérivée de cellules CHO, également connue sous le nom de HGT-1111. Shire prévoit de communiquer ces données publiquement lors d'une conférence scientifique et travaille en étroite collaboration avec les investigateurs de l'essai clinique s'occupant des patients qui continuent à recevoir du HGT-1111 pour déterminer les prochaines étapes pour ces malades.



Dr Christine Dali

Allant de l'avant, Shire croit qu'une injection directe dans le système nerveux central (SNC) offre la meilleure chance pour développer un traitement efficace pour la MLD. Shire prévoit de développer HGT-1110, une formulation de l'ASA dérivée de cellules humaines et compatible avec une injection directe dans le SNC pour les patients MLD. Shire a utilisé cette lignée cellulaire humaine avec succès pour le développement d'autres enzymothérapies substitutives pour le syndrome de Hunter, la maladie de Fabry et la maladie de Gaucher. La plateforme SNC de Shire s'est récemment enrichie par le démarrage d'un essai de phase I/II avec injection directe d'idursulfase dans le SNC de patients Hunter. Le développement de la formulation HGT-1110 appropriée pour l'injection directe dans le SNC est en cours, et des études précliniques sont planifiées pour 2010.

Shire est engagé aux côtés de la communauté MLD. Nous continuons à travailler avec diligence pour apporter aux malades et à leurs familles une thérapie dont ils ont grand besoin.

Traduction de courtoisie du communiqué anglais qui seul fait foi.

Maladie de Krabbe

Aperçus au niveau du diagnostic et du traitement de la maladie de Krabbe

Dr David Wenger

Département de Neurologie, Jefferson Medical College, Philadelphie (PA), USA

La galactocérébrosidase (GALC) est l'enzyme responsable de la dégradation du galactosylcéramide et de la

psychosine, des lipides contenant des sucres fabriqués par les cellules qui produisent la myéline. La déficience en activité GALC est responsable de la maladie autosomique récessive nommée leucodystrophie à cellules globoïdes (GLD) ou maladie de Krabbe. Bien que la plupart des patients concernés présentent la forme infantile de cette pathologie avec un début avant l'âge de 6 mois, il arrive aussi que l'on diagnostique des patients plus âgés. Le diagnostic, pour les patients présentant une suspicion de maladie de Krabbe, se fonde habituellement sur la mesure d'une faible activité GALC dans des échantillons faciles à obtenir comme les globules blancs. Il peut s'écouler un certain temps pour l'obtention du diagnostic, entre le moment où les parents suspectent un problème chez leur enfant et le moment où un échantillon est expédié à un laboratoire expérimenté pour la réalisation d'un test. Il est essentiel à la réussite d'un traitement, quel qu'il soit, que le diagnostic soit posé le plus tôt possible.

À l'heure actuelle, le traitement se limite à la greffe de cellules souches sanguines chez les malades pré-symptomatiques avec une forme infantile et chez les patients modérément affectés chez lesquels la maladie s'est déclarée plus tard. Le traitement actuel fondé sur les cellules souches sanguines allonge la durée de vie des patients avec une forme infantile comparativement aux patients non traités, mais n'empêche pas des déficits importants du langage expressif et de la fonction motrice.

Afin d'établir un diagnostic précoce, l'État de New York a mis en place un programme de dépistage néonatal de la maladie de Krabbe pour tous les enfants nés dans cet état (environ 250 000 nouveau-nés chaque année). Un test supplémentaire est réalisé chez les sujets présentant une faible activité GALC (inférieure à 12 % de la moyenne journalière), afin d'identifier les personnes à risque pour déclarer la maladie de Krabbe. Nous allons présenter les résultats du dépistage chez un million de nouveau-nés. Ces résultats ont prédit seulement trois cas de GLD infantile chez les nouveau-nés testés ; six autres nouveau-nés identifiés courent peut-être le risque d'être atteints de la forme plus tardive de cette maladie. Une greffe de cellules souches du sang est proposée pour les sujets risquant de souffrir de la forme infantile, et les sujets risquant de présenter la forme plus tardive de la maladie sont suivis par des tests neurodiagnostiques afin de déterminer si (et quand) un traitement est nécessaire.

Étant donné que les traitements existants ne réussissent que partiellement, nous avons besoin de traitements supplémentaires. La plupart des études portant sur des traitements expérimentaux sont réalisées sur le modèle de souris GLD et indiquent que l'accumulation de psychosine tue les cellules productrices de myéline. D'autres mécanismes, incluant l'activation de cellules microgliales résidentes, le recrutement de macrophages sanguins et l'expression de cytokines pro-inflammatoires, jouent également un rôle important dans la pathogenèse.

Une greffe de moelle osseuse permet de prolonger la vie de jeunes souris malades pendant plus d'un an (contre environ 40 jours). Dans le cerveau de ces souris, les taux de psychosine sont proches de la normale et on peut mesurer une activité GALC faible mais significative. Bien qu'une remyélinisation dans le système nerveux central et périphérique ait été prouvée, des approches thérapeutiques supplémentaires sont nécessaires pour une complète correction. Le gène GALC a été introduit dans plusieurs vecteurs viraux.

Ces virus modifiés peuvent être utilisés pour transporter le gène GALC dans les tissus de souris. Lorsque ces vecteurs viraux ont été injectés dans les cerveaux de souris nouveau-nées malades, une activité GALC a pu être mesurée et de vastes zones ont été marquées par des anticorps anti-GALC. Les souris ayant reçu ces injections ont vécu au maximum 80 jours malgré une forte expression de l'activité GALC dans le cerveau. Une amélioration de la myélinisation et une diminution de la concentration de psychosine ont été observées. De plus,



Dr David Wenger

l'injection de cellules neurales progénitrices (similaires aux cellules souches) exprimant une activité GALC élevée dans des cerveaux de souris nouveau-nées a entraîné l'apparition de cellules de la myéline normales recevant la GALC des cellules de donneur. Cependant, les souris traitées n'ont vécu que 50 jours environ. Des anti-inflammatoires sûrs ont été ajoutés à l'eau de boisson des souris et une augmentation modérée de la durée de vie a été observée.

D'autres études utilisant de nouveaux vecteurs viraux et des cellules souches sanguines améliorées dans le modèle de souris GLD sont en cours. Il semble que plusieurs approches seront nécessaires pour prévenir et corriger la pathologie observée dans le système nerveux central et périphérique au cours de la maladie.

Atelier Syndrome CACH – Maladie d'Alexander – MLC

Syndrome CACH

Formes adultes du syndrome CACH

Pr Pierre Labauge

Service de Neurologie, CHU de Nîmes, France

Le syndrome CACH (Childhood Ataxia with Central nervous system Hypomyelination) associe classiquement



Pr Pierre Labauge

un début entre l'âge de 2 et 5 ans par des troubles de la marche, souvent révélé ou exacerbé par un traumatisme crânien bénin ou une infection virale banale et une atteinte diffuse de la substance blanche cérébrale en IRM, d'aspect cavitaire. L'implication dans l'étiologie de ce syndrome des cinq gènes codant chacun une des sous-unités du complexe d'initiation de la traduction eIF2B, dont le rôle est de réguler la synthèse protéique en particulier lors d'un stress cellulaire, a permis d'en étendre ensuite le phénotype clinique. De plus en plus fréquemment des formes juvéniles ou adultes sont décrites.

Les résultats de notre étude multicentrique française ont permis de recenser 16 sujets porteurs de mutations eIF2B dont les premiers symptômes survenaient après l'âge de 16 ans, l'âge le plus tardif étant de 62 ans. Il s'agit dans la grande majorité des cas de femmes. Les premiers signes de la maladie ont été observés en moyenne à 31 ans. Il s'agissait le plus souvent de troubles de la marche ou de difficultés cognitives, parfois précédés par des troubles de comportements (dépression, délires) ou des troubles des ovaires mais rarement révélés par un épisode de stress. Dans un cas le diagnostic a été fortuit sans symptôme clinique évocateur. L'évolution est le plus souvent progressive mais de façon très variable, aggravée par des facteurs environnementaux de stress (fièvre, infections, émotion, modifications hormonales ou traumatismes crâniens) dans 25% des cas.

L'existence de crises de nature épileptique pouvant aggraver la symptomatologie doit toujours être recherchée compte tenu de leur fréquence observée dans 50% des cas. L'IRM retrouvait un aspect de leucodystrophie extensive, néanmoins 10% d'entre elles étaient non cavitaires. Le diagnostic génétique est facilité par l'existence de mutations préférentielles (71% des familles ont en effet une mutation R113H dans le facteur EIF2B5).

Au total les formes adultes de leucodystrophies avec mutations des gènes eIF2B n'ont pas les caractéristiques cliniques ni IRM des formes classiques de l'enfant décrites sous le terme de CACH/VWM.

Maladie d'Alexander

Maladie d'Alexander : données cliniques et histoire de la maladie à partir d'une série de 30 malades suivis en pédiatrie ayant une mutation dans le gène GFAP

Dr Cyril Mignot et Pr Diana Rodriguez
Hôpital Trousseau, Paris, France

Plus de 160 patients atteints de maladie d'Alexander et porteurs d'une mutation dans le gène GFAP ont été rapportés dans la littérature médicale internationale. Deux formes pédiatriques de la maladie sont reconnues : la forme infantile débutant avant 2 ans et la forme juvénile débutant avant 13 ans. Alors que des perspectives thérapeutiques se présentent dans un avenir proche, il est important d'envisager l'histoire naturelle de la maladie.

Nous décrivons 30 enfants atteints d'une maladie d'Alexander et porteurs d'une mutation GFAP diagnostiqués en France depuis huit ans et suivis jusqu'à un âge moyen de 8,4 ans. La majorité souffrait d'un retard du développement initial (n=21), les autres ayant un développement initialement normal. Une dégradation neurologique était constatée chez la moitié des patients dans le premier groupe à un âge moyen de 5,4 ans (0,6-17) et de 2,5 ans dans le deuxième groupe (0,5-10). Elle portait sur les fonctions motrices avant de toucher le secteur cognitif dans les deux groupes. Les signes neuromoteurs étaient constatés chez tous les malades, en moyenne après trois ans. La moitié des patients des deux groupes avaient un



Dr Cyril Mignot



Pr Diana Rodriguez

périmètre crânien >+ 2DS. Une épilepsie s'était déclarée chez 24 enfants à un âge moyen de 2,4 ans, souvent sous la forme d'un état de mal partiel (10/24), sans différence notable entre les deux groupes.

Le diagnostic de maladie d'Alexander est fréquemment posé chez l'enfant devant un retard du développement psychomoteur initial apparemment fixé et chez qui l'âge de la régression neurologique n'est pas prédictible. Les signes et l'histoire naturelle de la maladie d'Alexander ne semblent donc pas seulement dépendants de l'âge de début. Notre étude suggère que l'établissement d'un pronostic est difficile à court ou moyen terme. Le fait que la maladie soit diagnostiquée de plus en plus souvent chez des enfants ayant un retard du développement bien avant que survienne la régression offre des possibilités d'intervention thérapeutique dans cette fenêtre de temps.

Approches thérapeutiques (pharmacologie et interférence ARN) dans un modèle *in vitro* de la maladie d'Alexander

Drs Danielle Pham-Dinh et Delphine Skrzydelski
Inserm U-676, Paris, France

La maladie d'Alexander de l'enfant est une leucodystrophie associée à une atteinte de l'astrocyte, cellule gliale non myélinisante. Cette maladie est due à des mutations dans le gène codant pour la GFAP, protéine du cytosquelette de l'astrocyte. La GFAP mutée s'agrège en inclusions (les fibres de Rosenthal) contenant des protéines du stress (HSP). Dans les cellules, plusieurs systèmes de défense sont mis en jeu soit pour redonner une conformation normale à la protéine agrégée (molécules



Dr Delphine Skrzydelski

chaperones, comme HSP40 et HSP70), soit pour dégrader la protéine agrégée (système ubiquitine-protéasome (UPS) et autophagie). Les inclusions se forment lorsque ces systèmes sont saturés. Nous travaillons sur des modèles cellulaires (cultures d'astrocytes de souris) et animaux de la maladie d'Alexander (souris knock-in, KI), exprimant la GFAP mutée, parfois fusionnée à un gène codant pour un fluorochrome, comme l'eGFP. Les agrégats de GFAP mutée dans nos modèles présentent les mêmes caractéristiques que les fibres de Rosenthal. Nous avons précédemment montré dans notre modèle cellulaire que les agrégats de GFAP mutée disparaissent spontanément dans une minorité d'astrocytes, alors que la présence d'agrégats conduisait majoritairement à la mort cellulaire. Nous avons donc testé dans le même modèle des molécules inductrices ou inhibitrices des différentes voies de dégradation. Les molécules inhibant l'UPS et l'autophagie favorisent l'agrégation de GFAP mutée,



Dr Danielle Pham-Dinh

confirmant indirectement l'implication de ces 2 voies dans le processus d'élimination des protéines mutées agrégées. Plus directement, nous avons montré que l'induction des chaperones HSP70 et HSP40 par des molécules spécifiques, réduit significativement le nombre de cellules avec agrégats, ainsi que la taille de ces agrégats. La stimulation de l'autophagie conduit également à une diminution du nombre de cellules contenant des agrégats de GFAP mutée. Ces voies de repliement et de dégradation de protéines sont donc des cibles pharmacologiques potentielles. Actuellement nous réalisons les mêmes études sur un modèle d'astrocytes primaires issus de souris mutantes KI exprimant différentes mutations de la GFAP. Les résultats préliminaires sont très encourageants, et certaines molécules comme le 17-DMAG (déjà en phase d'essais cliniques dans le cadre de thérapie anti-cancer) pourraient être utilisées *in vivo*. Les traitements seront bientôt appliqués à nos souris mutantes. La formation de fibres de Rosenthal est également due à la surexpression de GFAP. Nous utilisons donc la stratégie d'extinction du message de GFAP par interférence ARN grâce à une construction lentivirale sh-anti-GFAP (collaboration avec J. Mallet) qui fonctionne très bien *in vitro*. Cette stratégie sera bientôt testée *in vivo* sur nos souris mutantes.

MLC

Leucoencéphalopathie mégalencéphalique : des molécules aux modèles cellulaires et animaux

Dr Raul Estevez
Département de Sciences
Physiologiques II, Université de
Barcelone, Espagne

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC) est une maladie cérébrale génétique rare caractérisée par l'apparition précoce d'une macrocéphalie puis, après quelques années de lente détérioration des fonctions motrices, par une épilepsie et un déclin mental. Dans la MLC, la myéline cérébrale est vacuolisée, ce qui provoque un gonflement de la substance blanche. La macrocéphalie et l'anomalie de la substance blanche se développent au cours de la première année de vie, période où le dépôt de myéline est le plus actif dans le cerveau humain. Le gène MLC1 est le premier gène dont on a démontré l'implication dans la maladie, toutefois d'autres gènes peuvent aussi être impliqués. Notre groupe, en collaboration avec le



Dr Raul Estevez

groupe du Dr Marjo van der Knaap (Amsterdam) et avec le groupe du Dr Virginia Nunes (Barcelone), utilise une approche multidisciplinaire avec pour objectif de comprendre les bases moléculaires de la MLC afin d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Pour atteindre cet objectif, nous étudions cette maladie dans le cadre d'une collaboration ouverte à trois niveaux différents : gène et protéine MLC, modèles cellulaires de MLC et modèles animaux de MLC1. Dans notre communication, nous allons présenter un certain nombre des nouvelles découvertes faites par notre groupe de travail afin de comprendre la physiopathologie de la MLC.

●●● Atelier PMD

PMD
Etude de phase I sur la sécurité et l'efficacité préliminaire d'une transplantation intracérébrale de cellules HuCNS-SC® pour la PMD conatale

Dr David Rowitch
 Department de Chirurgie Neurologique,
 University of California, San Francisco,
 USA

La maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD), sous sa forme conatale, est une maladie cérébrale mortelle touchant les jeunes garçons et pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé. Les patients atteints de PMD naissent

avec une mutation génétique qui entraîne une myélinisation insuffisante des fibres nerveuses cérébrales, une atteinte neurologique et finalement le décès. La myéline, qui est produite par des cellules spécifiques, les oligodendrocytes, isole les fibres nerveuses afin de permettre la conduction normale des signaux électriques. D'autres maladies plus courantes liées à la myélinisation incluent l'infirmité motrice cérébrale, la myélite transverse et la sclérose en plaques. Les études précliniques réalisées par StemCells Inc. (SCI) et ses collaborateurs fournissent une justification de l'utilisation thérapeutique potentielle de cellules HuCNS-SC, qui sont des cellules souches neurales humaines purifiées, pour les maladies causées par une myélinisation aberrante ou anormale. SCI a démontré que lorsque greffées dans un modèle animal d'hypomyélinisation (souris « shiverer »), les cellules HuCNS-SC s'implantent, se différencient ensuite en oligodendrocytes matures et forment des gaines de myéline autour des fibres nerveuses de l'hôte. Les données initiales de myélinisation chez la souris shiverer ont été publiées dans la revue *Proceedings of the National Academy of Science* (Cummings, et al. 2005) et d'autres données précliniques non publiées ont été extensivement évaluées par les investigateurs de l'hôpital des enfants de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF).

SCI a reçu en décembre 2008 l'autorisation de la FDA (Food and Drug Administration) américaine de lancer un essai clinique sur son produit breveté, les cellules HuCNS-SC, candidat pour le traitement de la PMD. Cet essai de phase I est en cours de réalisation à l'hôpital des enfants de l'UCSF et il a été conçu pour évaluer l'innocuité et l'efficacité préliminaire des cellules HuCNS-SC comme traitement potentiel de la PMD. Pour plus d'information sur l'essai et le recrutement des patients, vous pouvez consulter le site <http://neonatology.ucsf.edu/nbri/pmd-trial/> ou le site de StemCells, Inc. (www.stemcellsinc.com).

Tentatives thérapeutiques dans un modèle de souris pour la PMD

Dr Hauke Werner
 Max-Planck Institute for Experimental
 Medicine, Göttingen, Allemagne

La leucodystrophie grave nommée maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD) est définie par des mutations du gène de la protéine protéolipidique (PLP) sur le chromosome X, protéine la plus abondante de la myéline dans le cerveau et la moelle épinière. La cause génétique de la PMD, chez 80 % des patients, est une duplication du gène PLP1 et, par voie de conséquence, une surexpression de PLP qui n'est pas tolérée par les oligodendrocytes, cellules productrices de myéline. Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle un traitement pharmacologique pourrait limiter la surexpression de PLP et améliorer l'évolution de la maladie. Bien que les mécanismes régulant l'expression du gène PLP1 ne soient pas bien connus, des preuves indirectes semblent indiquer que la progestérone, hormone stéroïdienne, stimule l'expression du gène PLP1 dans les oligodendrocytes. Nous avons donc administré un antagoniste de la progestérone dans le modèle de souris transgénique PLP^{overexpressor} de la PMD. Nous avons obtenu une réduction de 1,8 à 1,5 de la surexpression de la PLP, corrélée à une amélioration des paramètres neuropathologiques et des capacités motrices. Dans une tentative de traitement parallèle, nous avons cherché à améliorer le stress oxydatif cellulaire et l'inflammation dans le cerveau et la moelle épinière, qui contribuent probablement à la neuropathologie de la PMD. Au cours d'une étude pilote, un régime alimentaire fortement enrichi en racine naturelle de curcuma a amélioré



Dr Hauke Werner

l'évolution de la maladie dans le modèle de souris *PLP^{overexpressor}*. Le principal composé actif du curcuma est la curcumine, complément alimentaire doté de propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires puissantes. Les capacités motrices des souris *PLP^{overexpressor}* ont été significativement améliorées après 10 semaines d'alimentation riche en curcuma, bien qu'on n'ait observé aucun impact sur l'abondance en ARNm de *PLP*. Ces résultats nous permettent de suggérer qu'il est possible d'améliorer l'évolution d'une leucodystrophie provoquée par des mutations de *PLP1* grâce à un traitement pharmacologique ou nutritionnel.

Leucodystrophies indéterminées

Pr Federico Zara

Institute G. Gaslini, Gênes, Italie

Les maladies génétiques de la substance blanche ou leucoencéphalopathies sont des troubles héréditaires qui touchent exclusivement ou de façon prédominante la substance blanche du cerveau. Même si elles surviennent à tout âge, elles sont plus fréquentes à l'âge pédiatrique. Les leucoencéphalopathies héréditaires sont pratiquement invariablement caractérisées par un retard du développement psychomoteur et une ataxie. Actuellement, il est utile de distinguer les formes classifiées des formes indéterminées. Les leucoencéphalopathies indéterminées comprennent les cas sans diagnostic spécifique malgré des investigations approfondies.

Les leucoencéphalopathies classifiées incluent des troubles avec un défaut moléculaire ou biochimique connu ainsi que les maladies définies sur la base de



Pr Federico Zara

critères cliniques et neuroradiologiques mais sans défaut connu. Les maladies de la substance blanche classifiées avec un défaut moléculaire peuvent être subdivisées en :

- leucodystrophies classiques dues à des défauts peroxysomaux et lysosomaux caractérisées par une destruction prédominante de myéline (adréno-leucodystrophie liée à l'X, leucodystrophie à cellules globoïdes ou maladie de Krabbe, leucodystrophie métachromatique) ;
- troubles cavitaires (maladie d'Alexander, syndrome CACH et leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes subcorticaux) ;
- maladies hypomyélinisantes caractérisées par une formation anormale de myéline.

Les troubles hypomyélinisants peuvent être définis sur la base de critères cliniques, électrophysiologiques et neuroradiologiques. Les signes cliniques incluent des troubles neurologiques pendant la première année de vie ; les signes électrophysiologiques sont caractérisés par une conduction anormale mesurée par les potentiels évoqués et l'IRM montre une carence sévère et permanente en myéline. Le groupe des maladies hypomyélinisantes représente la catégorie la plus importante parmi les maladies de la substance blanche indéterminées et les leucoencéphalopathies définies sur la base de critères cliniques et neuroradiologiques mais sans défaut connu.

L'identification des gènes impliqués dans les troubles héréditaires représente une avancée majeure dans la médecine moderne. Un rôle clé dans ce processus est joué par l'analyse de liaison génétique, un outil puissant ayant permis la localisation de gènes responsables de maladies inconnues. Jusqu'à présent la majorité des gènes associés aux maladies humaines, y compris ceux responsables des troubles de la substance blanche, ont été identifiés par cette approche. Cependant, l'analyse de liaison génétique s'est révélée inefficace lorsque nous avons à faire avec des conditions génétiquement hétérogènes en particulier avec celles montrant une présentation sporadique. Des données récentes indiquent que 15% des mutations liées aux maladies génétiques humaines sont dues à des réarrangements. En particulier, les duplications impliquant les gènes *PLP1* et *LMNB1* représentent les sources les plus communes de mutation dans

respectivement la maladie de Pelizaeus-Merzbacher et la leucodystrophie autosomique dominante. De plus, deux syndromes associés à des anomalies génétiques sont connus pour provoquer une leucodystrophie avec hypomyélinisation comme le syndrome de Jacobsen avec une délétion sur le chromosome 11q et le syndrome avec délétion sur le chromosome 18q. La détection de petites anomalies génétiques (aussi appelées variations du nombre de copies, CNVs) peut représenter une approche pour la localisation des gènes de la maladie sans avoir besoin de familles informatives ou d'hypothèse pathologique.

Des développements technologiques récents permettent l'analyse du génome humain entier à haute résolution et la détection efficace de nouveaux CNVs responsables de la maladie. En outre, des progrès significatifs ont été accomplis dans la compréhension du rôle biologique des gènes humains et des voies cellulaires liées à la myélinisation. La pathogénèse des maladies de la substance blanche hypomyélinisantes est hétérogène et implique différents processus moléculaires dans différents types de cellules du cerveau. La recherche des gènes impliqués dans des fonctions spécifiques peut constituer une approche intéressante pour disséquer la génétique complexe des maladies de la substance blanche. Ainsi, la recherche de gènes mutés contribuant à la myélinisation du cerveau représente une stratégie appropriée pour identifier de nouveaux gènes pour les maladies de la substance blanche.

Très récemment, des progrès impressionnants en recherche génomique ont conduit au développement de nouveaux outils puissants pour la recherche des mutations. En outre, le séquençage du génome entier d'un individu devient possible. Il est en particulier maintenant possible d'examiner l'ADN codant entier du génome humain (c'est-à-dire l'exome), qui constitue environ 5% de l'ADN total, et qui est censé inclure la plupart des variations génétiques associées à la maladie. Dans les derniers mois, le séquençage d'exome a conduit à l'identification de gènes pour des maladies rares soulignant l'impact potentiel de cette approche en génétique humaine.

L'analyse des CNVs et la recherche des mutations de gènes candidats ou de la totalité de l'exome représentent des approches intéressantes et peuvent être

facilement appliquées à des cohortes de patients présentant différentes formes sporadiques de maladies de la substance blanche hypomyélinisantes de cause inconnue. Il est devenu évident que le génome humain comporte des millions de variants de différents types et est très variable selon les individus. La distinction entre les variants rares et les mutations en cause chez un seul patient peut être triviale dans de nombreux cas. L'implication d'un gène spécifique requiert au final l'identification de mutations supplémentaires chez un certain nombre de patients. Ainsi, des études cliniques chères sont encore nécessaires pour sélectionner la cohorte de patients appropriée pour ces puissantes approches de recherche en génétique.

●●● Atelier Aicardi-Goutières-Canavan

Syndrome Aicardi-Goutières

Pr Yanick Crow

Academic Unit of Medical Genetics, St Mary's Hospital, Manchester, Royaume-Uni

En 1984, Jean Aicardi et Françoise Goutières, deux neuropédiatres français, ont décrit une maladie cérébrale génétique débutant pendant l'enfance et



Pr Yanick Crow

reproduisant les caractéristiques des infections virales dont souffrent les bébés dans l'utérus. Les indicateurs cliniques de cette maladie maintenant connue sous le nom de syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS) incluent :

- une accumulation de calcium (calcification) dans le cerveau, mieux observée sur un scanner,
- des modifications dans la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière, mieux observées par IRM,
- des taux élevés de globules blancs, interféron-alpha et ptérides (protéines produites par l'organisme pour combattre une infection virale) dans le liquide céphalorachidien (testés par ponction lombaire),
- des lésions distinctives des orteils et des doigts ressemblant à des engelures qui empirent généralement dans le froid.

Cinq gènes différents (voir le tableau) ont été décrits jusqu'à présent qui, lorsqu'ils sont endommagés par modification/mutation génétique, peuvent causer l'AGS. Dans l'état actuel des connaissances, un seul gène est impliqué dans une même famille.

Gène	Chromosome	Autres noms	Pourcentage des familles avec des mutations
AGS1	3	TREX1	~30 %
AGS2	13	RNASEH2B	~40 %
AGS3	11	RNASEH2C	~15 %
AGS4	19	RNASEH2A	~5 %
AGS5	20	SAMHD1	~10%

On distingue deux types principaux de présentation du syndrome AGS. Certains bébés, particulièrement ceux avec mutations AGS1, rencontrent des problèmes très peu de temps après la naissance. Les symptômes caractéristiques incluent des difficultés d'alimentation, des signes neurologiques anormaux, un faible taux de plaquettes (cellules sanguines impliquées dans la coagulation) et des anomalies hépatiques. En revanche, d'autres enfants, souvent ceux présentant des

mutations AGS2, se développent normalement au cours des premières semaines ou des premiers mois de la vie. Mais survient ensuite brusquement une période d'irritabilité intense, l'enfant pleurant beaucoup pendant plusieurs heures de suite, dormant très mal et développant des accès de fièvre sans infection. Cette période s'accompagne d'une perte des acquisitions psychomotrices. Au bout de quelques mois, la progression de la maladie semble s'arrêter. De nombreux patients atteints d'AGS restent stables à l'adolescence et au début de leur vingtaine. Les caractéristiques neurologiques typiques de l'AGS concernent les difficultés d'apprentissage, la rigidité des membres avec une limitation des mouvements du tronc et du contrôle de la tête et une altération de la tonicité musculaire (dystonie) des membres. Bien que les problèmes neurologiques observés dans le syndrome d'AGS soient souvent graves, un petit nombre d'enfants, généralement ceux présentant des mutations AGS2, conservent de bonnes aptitudes de communication et de bonnes fonctions neurologiques.

Mode de transmission

Le syndrome d'Aicardi-Goutières est une affection génétique héréditaire de type autosomique récessive. Ceci signifie que pour un couple ayant un enfant atteint, il existe 1 chance sur 4 d'avoir un autre enfant malade. Nous avons connaissance de 3 cas seulement où le syndrome AGS a été transmis en tant que "dominant nouveau". Dans ces rares cas, le risque de réapparition est très faible.

Diagnostic prénatal

La disponibilité de tests génétiques nous permet de confirmer le diagnostic d'AGS chez la plupart des familles, mais pas toutes. Ce point est important, compte tenu du risque de réapparition de 1 sur 4 mentionné précédemment. Pour certains couples, si les deux mutations peuvent

être identifiées chez leur enfant, il est maintenant possible de proposer des tests lorsqu'une nouvelle grossesse survient.

Comment les modifications des gènes TREX1 et RNASEH2A/B/C entraînent-elles la maladie ?

Ces gènes produisent des substances chimiques appelées nucléases qui dégradent l'ADN et l'ARN. Au cours du cycle de vie normal de nos cellules, les nucléases éliminent les déchets d'ADN et d'ARN produits naturellement. Une défaillance de ce processus peut entraîner une réponse immunitaire de la part de l'organisme contre son propre ADN et ARN. Une réaction immunitaire similaire est observée en réponse à de l'ADN et l'ARN viral en cas d'infection. Ceci expliquerait pourquoi les caractéristiques cliniques de l'AGS et des infections virales se recoupent et pourquoi l'on constate des niveaux élevés de l'agent antiviral interféron-alpha chez les enfants atteints d'AGS. Encore plus important, l'interféron-alpha et l'élimination des nos propres acides nucléiques semblent également être cruciaux pour empêcher l'organisme de développer des réactions autoimmunes contre ses propres tissus dans les maladies dites autoimmunes, comme dans le cas du lupus érythémateux systémique (SLE/lupus).

Traitements

Lorsque l'enfant atteint a subi des dommages cérébraux significatifs, il est peu probable que de telles lésions puissent être réversibles. Mais si des traitements pouvaient être donnés à un stade précoce de la maladie, on peut penser que les thérapies pourraient être extrêmement utiles. Par ailleurs, les lésions de la peau dont souffrent de nombreux enfants sont un réel problème et leur traitement apporterait un confort amélioré aux malades.

Recherche

Nous avons travaillé sur le syndrome d'AGS au cours des 10 dernières années

et notre laboratoire se consacre actuellement au développement de traitements pour cette maladie. Comprendre les bases génétiques et de la pathologie cellulaire de l'AGS fournira de nouvelles idées concernant les voies clés de la réponse immunitaire innée. C'est pourquoi de nombreux laboratoires prestigieux s'intéressent aux maladies autoimmunes sont attentifs à ce que peut leur apprendre le syndrome AGS sur les maladies qu'ils étudient (comme le lupus). La participation de ces groupes à une recherche collaborative signifie que des progrès significatifs dans la compréhension du syndrome d'AGS peuvent être réellement attendus au cours des prochaines années. Nous sommes confiants que de telles connaissances nous permettront de proposer des traitements efficaces contre cette maladie dévastatrice. Ces travaux sont financés par ELA.

Maladie de Canavan Approche thérapeutique pour la maladie de Canavan: Supplémentation nutritionnelle

Dr Chikkathur Madhavarao
Département d'Anatomie, Physiologie et Génétique, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda (MA), USA

Nos recherches sur la substance chimique cérébrale N-acétylaspartate (NAA), sa fabrication, son utilisation, nous ont permis de comprendre que « la maladie de Canavan représente une pathologie où l'isolation des fibres nerveuses va de travers ». Le NAA est une substance chimique cérébrale importante fabriquée par les neurones. En dégradant le NAA, les cellules nerveuses combler le déficit en substances élémentaires nécessaires pour fabriquer les lipides/huiles utilisés pour isoler les fibres nerveuses pendant le développement cérébral dans la petite enfance. Nous avons émis l'hypothèse que le cerveau des patients atteints de la maladie de Canavan ne peut pas assurer une isolation adéquate des fibres nerveuses du fait que l'enzyme de dégradation du NAA, l'aspartoacylase, n'est pas fonctionnelle en raison d'une mutation. Notre proposition est que si l'on



Dr Chikkathur Madhavarao

peut apporter très tôt au cerveau les substances élémentaires nécessaires par d'autres moyens - par l'alimentation - on pourrait stopper la détérioration du cerveau.

Nous avons commencé à tester cette stratégie de traitement en apportant par voie orale ces substances élémentaires, à savoir l'acétate, par le biais d'un composé précurseur, le glycyltriacétate (GTA), dans les modèles animaux de la maladie de Canavan, à savoir la souris knock-out pour le gène ASPA et le rat « Tremor ». Ces deux modèles présentent une déficience en une enzyme qui dégrade le NAA et, comme les patients atteints de la maladie de Canavan, ils présentent une détérioration de l'état mental et physique. Nous avons observé que les animaux mutants traités présentent de meilleures capacités motrices, en termes d'équilibre et de maintien sur une barre en rotation (rotarod), ainsi qu'une amélioration de certains paramètres de la locomotion. Le traitement par le GTA n'a entraîné aucune toxicité détectable. L'un des lipides cérébraux normalement utilisés pour évaluer la teneur en myéline et sa qualité a augmenté. Au cours d'un essai clinique préliminaire, deux patients ayant reçu du GTA pendant environ 4 mois n'ont présenté aucun signe de toxicité. D'autres études sur l'apport en GTA dans les aliments pour rats ont confirmé que le fait de commencer la supplémentation avant le sevrage est critique pour obtenir une amélioration dans le modèle de rat de la maladie de Canavan.

- **Acide nucléique** : Les acides nucléiques sont des molécules complexes et de très grande taille présentes dans les cellules. Il existe deux types d'acide nucléique dans nos cellules : acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique (ARN).
- **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.
- **ADN** : Acide désoxyribonucléique ; correspond à l'information génétique d'une cellule.
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé.
- **Anticorps** : Molécules de défense de l'organisme ; Utilisé comme outil de marquage en recherche.
- **ARN** : Acide ribonucléique. Est produit à partir de l'ADN. L'ARNm est le support de l'information génétique. Les ARNi sont des ARN interférents. Comme leur nom l'indique ils interfèrent avec un ARNm spécifique conduisant à sa dégradation et à la diminution de la protéine correspondante.
- **Astrocyte / Astrocytaire** : 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.
- **Astrocytose** : Modification de la forme et de la fonction des astrocytes.
- **Ataxie** : Troubles de la coordination, maladresses affectant l'équilibre et la marche, les mouvements des membres, des yeux et/ou l'élocution.
- **Autogreffe** : Greffe où donneur et receveur sont la même personne.
- **Autophagie** : Dégradation d'une cellule par elle-même.
- **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.
- **Biochimie / Biochimique** : Chimie du vivant.
- **Cellules CD34+** : Cellules souches de la moelle osseuse.
- **Cérébelleux** : Qui a rapport au cervelet.
- **Cervelet** : Structure située à la base du cerveau contrôlant l'équilibre et la coordination des mouvements.
- **Clinique** : A usage humain.
- **Cohorte** : Groupe d'individus.
- **Cytokines** : Molécules protéiques du système immunitaire produites en réponse à différents stimulus. Elles sont impliquées en particulier dans la régulation des fonctions immunitaires.
- **Délétion** : Perte d'un fragment de chromosome.
- **Démyélinisation / Démyélinisant** : Se dit de ce qui détruit la gaine de myéline.
- **Electrophysiologie** : Étude des phénomènes électrochimiques qui se produisent dans les cellules des organismes vivants et en particulier, dans les neurones et les fibres musculaires.
- **Enzyme** : Molécule permettant des réactions chimiques biologiques, donnant un ou des produits à partir d'un ou de plusieurs éléments appelés substrats.
- **Etiologie** : Etude des causes et des facteurs d'une pathologie.
- **FDA** : Food and Drug Administration ; Agence Américaine des Aliments et Produits de Santé.
- **Génomique** : Ensemble des analyses du génome (cartographie, séquençage, étude fonctionnelle).
- **Giale** : 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.
- **Hépatique** : Qui se rapporte au foie.
- **Incidence** : (Med.) Décrit la fréquence d'une maladie dans une population.
- **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*.
- **Lentiviral** : Types de virus avec une grande efficacité pour délivrer des gènes aux cellules.
- **Lysophospholipide** : Lipide complexe.
- **Lysosome / Lysosomal** : Structure spécialisée de la cellule contenant de nombreuses enzymes et ayant pour fonction la dégradation des nutriments.
- **Macrocéphalie** : Augmentation anormale du volume de la tête en comparaison au volume de la tête chez les individus ayant le même âge et le même sexe.
- **Microgliose** : Modification de la forme et de la fonction des cellules de la microglie, type de cellules gliales.
- **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.
- **Monoinsaturé** : Se dit d'un acide gras contenant une double liaison entre les atomes de carbone.
- **Murin** : 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.

- **Neural** : Qui a rapport au système nerveux.
- **Oligodendrocyte / Oligodendrocytaire** : Cellule non nerveuse du système nerveux central fabriquant de la myéline.
- **Paraparésie** : Désigne la paralysie légère de la moitié inférieure du corps.
- **Pathogénie / Pathogénèse** : Étude du ou des mécanismes responsables du déclenchement et du développement d'une maladie.
- **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.
- **Plaquette** : Éléments du sang importants dans la coagulation sanguine.
- **Ponction lombaire** : Examen médical consistant à recueillir le liquide céphalo-rachidien pour l'étudier.
- **Potentiels évoqués** : Désigne le signal électrique produit par le système nerveux en réponse à une stimulation externe (son, lumière) ou interne (prise de décision, préparation motrice).
- **Progéniteur** : Précurseur.
- **Récessif** : Gène qui ne s'exprime pas par rapport au gène dominant sauf si deux copies sont présentes dans le génome.
- **Rétinite pigmentaire** : Maladie caractérisée par une dégénérescence des pigments de la rétine.
- **Saturé** : Se dit d'un acide gras qui ne contient pas de doubles liaisons entre les atomes de carbone.

- **Sérotype** : Classement de micro-organismes ou virus sur la base des caractéristiques de la réaction immunologique qu'ils induisent.
- **SNC** : Système Nerveux Central.
- **Spasticité / Spastique** : Augmentation de tonus de certains muscles, responsable d'une raideur et de contractures entraînant une restriction de la mobilité.
- **Spectrométrie de masse** : Technique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse.
- **Sporadique** : Un individu présentant une maladie génétique est qualifié de cas sporadique lorsqu'après enquête génétique dans sa famille, on ne découvre aucun parent malade de génération antérieure ou de même génération.

- **Substance blanche** : Contient les axones. La couleur blanche est due à la gaine de myéline qui entoure ces fibres nerveuses.
- **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.
- **Titre** : (Biol.) Se réfère à la concentration en virus.
- **Traduction** : Processus biologique permettant la synthèse d'une protéine à partir d'un brin d'ARN messager.
- **Transduction / Transduit** : Transfert d'ADN par un vecteur viral.
- **Vacuole / Vacuolisée** : Cavité remplie de fluide dans les cellules.



Ensemble, nous pouvons déplacer des montagnes.



Zinedine Zidane, ambassadeur d'ELA, est allé jusqu'au sommet du Mont Blanc pour attirer l'attention sur les milliers d'enfants atteints de leucodystrophie. Et vous, jusqu'où irez-vous pour les aider ?

Pour faire un don : ELA, BP 61024,
54521 Laxou cedex. CCP 6890 16 H Nancy.

 39 45
N° vert


ELA
ASSOCIATION EUROPÉENNE
CONTRE LES LEUCODYSTROPHIES
www.ela-asso.com