

# ELA infos <sup>98</sup>

Juin 2017 • 4€ • Revue trimestrielle de l'Association Européenne contre les Leucodystrophies

supplément

## Colloque ELA familles/chercheurs 2017





# Colloque ELA : Familles / Chercheurs

## 25 mars 2017 - Paris

C'est dans un climat particulièrement émouvant à l'occasion des 25 ans de l'Association, que s'est tenue la onzième édition du colloque familles chercheurs à Paris le 25 mars dernier. Cette année encore, le temps d'un week-end, les familles de l'Association ont pu rencontrer des spécialistes des leucodystrophies, venus présenter l'avancée de leurs travaux.

Sept ateliers par pathologie étaient organisés durant une demi-journée, autour de présentations. S'en sont suivis des moments d'échanges avec les chercheurs durant lesquels les familles ont pu faire part de leurs interrogations. Vous pourrez retrouver les comptes rendus de tous les ateliers dans ce supplément spécial colloque.



### Sommaire

Supplément numéro 98 • Juin 2017

- 3 • Atelier ALD, AMN
  - > Florian Eichler: Une mise à jour sur l'adrénoleucodystrophie liée au X
  - > Uwe Meya (Minoryx Therapeutics): MIN-102, une nouvelle molécule pour le traitement de l'ALD
- 4 • Atelier Refsum adulte – Refsum Infantile – Zellweger – NALD
  - > Bwee Tien Poll-The: Maladies du spectre de Zellweger: aperçu clinique et approches de la gestion de la maladie
- 6 • Atelier MLD, KRABBE
  - > David Wenger: Maladie de Krabbe, diagnostic et progrès vers une thérapie efficace obtenus avec des modèles animaux
- 8 • Atelier MLC, Syndrome de CACH, maladie d'Alexander, Canavan et autres leucodystrophies cavitaires
  - > Raul Estevez: Nouveaux résultats sur la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC)
  - > Charles French-Constant: La biologie cellulaire des oligodendrocytes et les leucodystrophies avec perte de substance blanche
  - > Enrico Bertini: Leucodystrophies cavitaires mitochondriales et défauts de la biogenèse des protéines fer-soufre
  - > Mathias Klugmann: Thérapie génique pour la maladie de Canavan
- 10 • Atelier PMD, PMD Like (MCT8)
  - > Marius Wernig: Approches basées sur les cellules souches pour traiter et mieux comprendre les leucodystrophies hypomyélinisantes
  - > Geneviève Bernard: Leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III (4H): le point sur la recherche
  - > Davide Tonduti: Leucodystrophies hypomyélinisantes: du phénotype au génotype, vers les essais thérapeutiques
- 13 • Atelier AGS
  - > Yanick Crow: Mise à jour sur le Syndrome d'Aicardi-Goutières
- 13 • Atelier LDI
  - > Nicole Wolf: Leucodystrophies indéterminées - si l'ensemble du séquençage de l'exome revient "négatif"
  - > Imen Dorboz: les leucodystrophies indéterminées
- 15 • Lexique scientifique

#### SUPPLÉMENT ELA infos n° 98:

2 rue Mi-les-Vignes • CS 61024 • 54521  
LAXOU CEDEX

Tél. 03 83 30 93 34 • Fax 03 83 30 00 68

- Courrier électronique: [ela@ela-asso.com](mailto:ela@ela-asso.com)
- Directeur de la publication: Pascal Prin
- Conception et réalisation: Phonem
- Impression: La Nancéenne d'Impression
- Création Design Communication
- Crédit photos: INSERM, Nathalie Savale
- Abonnement annuel: 16 €
- Numéro: 4 €

Commission paritaire: n° 0121 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".





# Ateliers Scientifiques

## Atelier ALD, AMN

Une mise à jour sur  
l'adrénoleucodystrophie liée au X



**Florian Eichler, Massachusetts  
General Hospital, Boston, USA**

L'adrénoleucodystrophie liée au X (ALD) est causée par des mutations dans un seul gène appelé ABCD1 qui code pour un demi-transporteur peroxysomal et conduit à des accumulations d'acides gras à chaîne très longue. Pourtant, il existe plusieurs phénotypes distincts qui indiquent que divers mécanismes pathogènes sont en jeu. Ces phénotypes vont de la

démýélinisation du cerveau inflammatoire dans l'ALD cérébrale à une axonopathie non inflammatoire de la moelle épinière dans le cas de l'adrénomyéloneuropathie (AMN). La thérapie génique est récemment apparue comme potentiellement bénéfique pour ces maladies longtemps considérées comme incurables. Cependant,

différentes approches sont nécessaires pour cibler différents aspects de la pathobiologie dans l'ALD et l'AMN. De nombreuses stratégies novatrices ont été développées, y compris le remplacement ou la correction des gènes et la réintroduction des cellules propres au patient avec un phénotype corrigé. Les vecteurs viraux (virus adénoassociés AAV et lentivirus) et les cellules génétiquement modifiées (cellules souches hématopoïétiques et cellules souches neurales) sont actuellement utilisés pour la correction des gènes. Alors que la thérapie génique ex vivo peut être bénéfique dans le cas de la forme inflammatoire du cerveau de l'enfant, une approche de transduction directe utilisant AAV9 est nécessaire pour cibler l'axonopathie non inflammatoire de la forme affectant la moelle épinière (AMN) d'origine adulte. Je vous présente les premiers résultats de l'essai test STARBEAM, une étude clinique d'innocuité et d'efficacité d'un seul bras, ouverte, de phase 2/3 sur le transfert génétique lentiviral ex vivo de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie cérébrale. En résumé, le choix de la méthode dépend non seulement de la nature du gène responsable de la maladie, mais aussi de la cellule ou du tissu ciblé et de la compréhension du phénotype de la maladie. Les premiers résultats de l'étude en cours suggèrent que la thérapie génique ex vivo peut offrir une alternative à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, en particulier pour les patients sans donneur compatible, frères ou sœurs. La thérapie génique in vivo utilisant AAV9 pour le traitement de l'AMN est en préparation mais n'est pas encore en essai clinique chez l'homme.



### MIN-102, une nouvelle molécule pour le traitement de l'ALD



**Uwe Meya, Minoryx Therapeutics, Barcelone, Espagne**

Minoryx Therapeutics S.L. est une société fondée en 2011 située près de Barcelone. Sa molécule d'intérêt est MIN-102, sur laquelle une étude clinique de phase 1 chez des volontaires sains vient d'être terminée. Minoryx prévoit maintenant de lancer une deuxième étude clinique chez des patients adultes masculins atteints d'adrénomyéloneuropathie (AMN). MIN-102 est un

métabolite d'un médicament approuvé pour le traitement du diabète de type 2, sous le nom d'Actos® (ou pioglitazone par son nom générique), et est un agoniste sélectif du récepteur PPAR. L'activation de ce récepteur présent dans les cellules, conduit à divers processus qui protègent les cellules des agressions, et les aident à se régénérer et à combattre l'inflammation. Le MIN-102 présente plusieurs avantages par rapport à la pioglitazone : il traverse la barrière hémato-encéphalique à un taux plus élevé que la pioglitazone, et il peut atteindre un degré d'activation du récepteur PPAR plus élevé que ce qui est possible même avec la dose approuvée la plus élevée de pioglitazone. Selon les données de Minoryx, la pioglitazone ne peut pas atteindre le niveau d'activation des récepteurs PPAR nécessaire pour traiter l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, sans risque d'effets secondaires significatifs.

Plusieurs expériences menées par Minoryx dans des cellules en cultures et des animaux confirment que le MIN-102 protège les cellules contre les effets délétères des acides gras à très longue chaîne (VLCFA) qui s'accumulent dans le cas de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X. Il aide à restaurer l'altération motrice et protège contre l'inflammation cérébrale. Cela signifie que le MIN-102 peut être capable de traiter les deux formes de l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, la forme dégénérative et la forme inflammatoire.

L'étude de phase 1 chez des volontaires sains, qui a utilisé des doses plus élevées que celles prévues pour l'étude dans l'AMN pour démontrer une marge de sécurité, a montré qu'il est généralement sûr et bien toléré. Il peut être commodément dosé une fois par jour, par exemple après le petit-déjeuner. Plusieurs données recueillies dans cette étude confirment les résultats des expériences chez les animaux et le niveau élevé d'activation du récepteur PPAR qui est probablement nécessaire pour produire l'effet du traitement. Minoryx a présenté son étude aux autorités de santé qui ont approuvé la réalisation de l'étude clinique à venir sur l'AMN. Le MIN-102 a également reçu la désignation dite "orpheline", ce qui signifie qu'il est destiné à traiter une maladie rare comme l'adrénoleucodystrophie liée à l'X, permettant à Minoryx d'avoir plus facilement accès, que dans le cas de médicaments conventionnels, aux autorités de santé pour des conseils et des examens.

L'étude à venir dans l'AMN examinera les effets du traitement sur 2 ans pour les patients à qui il sera attribué aléatoirement la molécule MIN-102 ou le placebo dans un rapport de 2:1. Tous les patients complétant la période de traitement de 2 ans et répondant toujours aux critères d'admissibilité auront la possibilité de

participer à une extension de l'étude où tous les patients recevront la molécule MIN-102. Cette étude, qui devrait débuter dans la seconde moitié de 2017 dans plusieurs pays européens, y compris la France, recrutera des patients masculins âgés de 18 à 65 ans, capables de se tenir debout et de réaliser certains tests de marche, ne souffrant pas de diabète de type 2, ne présentant pas de signes d'inflammation cérébrale, n'ayant pas reçu de transplantation de moelle osseuse et ne prenant pas certains médicaments concomitants non autorisés. D'autres médicaments concomitants et la physiothérapie seront autorisés à condition que la dose et le schéma thérapeutique soient maintenus inchangés avant et pendant l'étude.

La participation à l'étude demandera le déplacement vers les sites d'investigation pour des visites programmées où l'innocuité et l'efficacité du traitement seront évaluées à intervalles réguliers. Minoryx apportera un soutien aux patients qui auront des besoins de déplacements. Lors de ces visites, l'investigateur évaluera l'efficacité de diverses méthodes et réalisera des IRM, mais aussi les patients seront invités à remplir des questionnaires pour évaluer les effets du traitement, de leur point de vue. Plusieurs paramètres biochimiques seront recueillis pour aider à la recherche future dans cette maladie et aider à interpréter les effets du traitement.

Les patients intéressés à participer à cette étude clinique devront se renseigner régulièrement de l'avancée de l'étude auprès des associations de patients telles qu'ELA ([www.ela-asso.com](http://www.ela-asso.com)), ALD Life en Angleterre ([www.aldlife.org](http://www.aldlife.org)), ou ALD Connect aux Etats-Unis ([www.aldconnect.org](http://www.aldconnect.org)), informées périodiquement par Minoryx du statut de l'étude et du début du recrutement.

## Atelier Refsum adulte – Refsum Infantile – Zellweger – NALD

### Maladies du spectre de Zellweger : aperçu clinique et approches de la gestion de la maladie



**Dr. B.T. Poll-The, Professeur de neurologie pédiatrique, Amsterdam, Pays-Bas**

Les maladies du spectre de Zellweger (ZSD) résultent de défauts dans les fonctions des structures cellulaires appelées peroxyosomes, et sont également appelées désordres de la biogénèse du peroxyosome ou troubles peroxysomaux généralisés. Le peroxyosome effectue un certain nombre de fonctions importantes dans la cellule qui sont nécessaires pour

aider divers organes à fonctionner correctement, y compris le système nerveux, le foie et les glandes surrénales. Les personnes atteintes de ZSD peuvent





avoir une présentation clinique variable de la maladie, de relativement légère à sévère. Il existe un continuum d'au moins trois conditions: le syndrome de Zellweger avec la forme la plus sévère du spectre; l'adrénoleucodystrophie néonatale; et la maladie de Refsum infantile, la moins sévère. Les noms des différentes formes ont été donnés avant que les bases biochimiques et moléculaires de ces maladies n'aient été déterminées.

Le diagnostic des maladies du spectre de Zellweger peut être définitivement établi par des mesures biochimiques dans le sang et / ou l'urine, confirmées dans des fibroblastes en culture. Les tests biochimiques spécialisés mesurent les niveaux: des acides gras à très longue chaîne, de l'acide phytanique et de l'acide pristanique, des acides biliaires, de l'acide pipécolique dans le plasma; et des plasmalogènes dans les membranes érythrocytaires; de l'acide pipécolique, des acides biliaires, et de l'oxalate dans les urines.

Des mutations dans douze gènes PEX différents ont été identifiées dans les maladies du spectre de Zellweger. Une mutation du gène PEX1 est la cause la plus fréquente de ces maladies, présente chez environ 70 % des patients.

L'évolution clinique de la maladie de Refsum infantile est variable et peut entraîner des retards de développement intellectuel et moteur, une perte auditive, déficience visuelle, dysfonction hépatique et anomalies craniofaciales (légères). Un test auditif négatif et / ou des problèmes visuels peuvent d'abord attirer l'attention sur ces enfants. Le dysfonctionnement du foie peut être

observé pour la première fois chez les enfants atteints d'épisodes hémorragiques causés par un défaut de la coagulation sensible à la vitamine K. Les enfants peuvent également avoir une insuffisance surrénale. Le cours clinique global peut être stable, mais la dégradation de l'état est souvent (lentement) progressive et l'audition, la vision et la marche s'aggravent avec le temps. Certains développent une leucodystrophie, qui entraînera une perte de compétences précédemment acquises. D'autres présenteront à l'âge adulte, des déficits sensoriels majeurs ou seulement de l'ataxie (anomalie du mouvement).

Les personnes souffrant des maladies du spectre de Zellweger pouvant atteindre l'âge adulte, doivent être suivies et traitées sur plusieurs aspects cliniques: 1. Alimentation et nutrition; 2. Aides auditives; 3. Correction de la vision; 4. Foie, supplémentation de vitamines liposolubles, y compris la vitamine K; 5. Insuffisance surrénale, supplément de cortisol; 6. Pierres d'oxalate de calcium rénales, traitement oral par citrate pour prévenir la formation de calculs rénaux.

Des thérapies expérimentales sont à l'étude, telles que l'administration d'acides biliaires (acide cholique), d'acide docosahexaénoïque et d'un régime alimentaire faible en acide phytanique. Jusqu'à présent, les options thérapeutiques des maladies du spectre de Zellweger sont principalement symptomatiques et de soutien.

# Atelier MLD, KRABBE

## Maladie de Krabbe: Diagnostic et progrès vers une thérapie efficace obtenus avec des modèles animaux



**Professeur David A Wenger,**  
Thomas Jefferson University,  
Philadelphia, USA

En 1916, le Dr. Knud Krabbe a décrit cinq nourrissons présentant des caractéristiques cliniques très similaires et des signes pathologiques de démyélinisation sévère. De nombreuses études au cours des années ont montré que ces patients présentaient un caractère pathologique caractéristique appelé "cellule globuloïde" dans les tissus démyélinisés. Ce n'est qu'en

1970 que l'on a identifié le défaut d'enzyme chez des patients atteints de la maladie de Krabbe. Ces patients avaient une faible activité galactosylcéramide bêta-galactosidase ou galactocérébrosidase (GALC) qui pouvait être mesurée dans n'importe quel échantillon de tissu disponible. Cela a ouvert la voie au diagnostic rapide des patients suspectés, et est essentiel pour une thérapie efficace. En 1976, des souris présentant des caractéristiques pathologiques similaires et une maladie neurologique grave, entraînant des tremblements, une perte de poids, une faiblesse postérieure et une mort après environ 40 jours, ont été identifiées. Ces souris Twitcher (c'est à dire "tremblantes" en anglais, twi) présentaient également le même mode de

transmission héréditaire autosomique récessif, une déficience en activité GALC et un défaut sévère de myélinisation dans le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). La protéine GALC humaine a été purifiée en 1993, puis l'ADNc de GALC a été cloné en 1993, ouvrant la voie à l'analyse de mutations chez des patients atteints de la maladie de Krabbe et aux futures tentatives de thérapie génique. Le seul traitement pour les patients pré-symptomatiques est la greffe de cellules souches hématopoïétiques, ou greffe de moelle osseuse, qui prolonge la vie de ces individus, mais la plupart sinon tous n'échapperont pas à de sérieuses difficultés de la marche après quelques années de traitement. Cela pourrait indiquer que le système nerveux périphérique n'est pas traité par la greffe de cellules souches. Par conséquent, des traitements plus efficaces sont nécessaires. Alors que la plupart des études ont été faites en utilisant des souris tremblantes Twitcher, certaines études ont été faites chez des chiens et des singes rhésus également identifiés comme atteints de la maladie de Krabbe. Plus de 270 articles ont été publiés sur des recherches utilisant des souris Twitcher pour étudier les mécanismes de la maladie et pour des essais de traitement. Notre laboratoire et d'autres ont utilisé le modèle des souris Twitcher pour tester de nombreuses thérapies, dont la greffe de moelle osseuse, des antioxydants, le facteur de croissance semblable à l'insuline, des petites molécules anti-inflammatoires, la thérapie par réduction de substrat, la thérapie de remplacement enzymatique, la transplantation de cellules souches neuronales (avec ou sans transduction virale), la thérapie génique virale impliquant des injections dans le cortex cérébral, le cervelet ou la circulation veineuse, et différentes combinaisons de ces traitements. Ces traitements ont connu des succès variés en termes d'allongement significatif de la durée de vie des souris affectées, de maintien du poids, d'absence de tremblements, de maintien de la force et de la démarche normale, en termes d'évidence de myélinisation normale dans le système nerveux central et périphérique. En revanche, certains traitements ont été jugés trop invasifs ou toxiques pour être utilisés chez l'homme.

Dans nos dernières études, nous avons utilisé un vecteur viral appelé AAVrh10 contenant l'ADNc de GALC de souris (AAVrh10-mGALC) qui se révèle prometteur dans sa capacité à délivrer, en





toute sécurité, une activité GALT au système nerveux central et périphérique, la cible tissulaire essentielle au succès d'un traitement chez les souris et les hommes atteints de la maladie de Krabbe. Les souris Twitcher non traitées vivent environ 40 jours seulement. Bien que les études initiales aient nécessité des injections dans le cerveau, le cervelet et en intraveineuse chez des souris âgées de 2 jours, nous avons constaté que l'injection du même vecteur à 10 jours d'âge, uniquement en intraveineuse, permettait aux souris de bien se porter, et que la myéline dans le SNC et le SNP semblait normale. Les souris ainsi traitées ont vécu en moyenne 75 jours environ. Bien que l'on ait supposé qu'un traitement plus précoce était meilleur (les études antérieures ont été commencées au jour 2), en fait, le début du traitement à 10 jours d'âge a abouti à un meilleur résultat. Cela pourrait être dû à plusieurs facteurs. Les souris commencent à myéliniser à environ 10 jours d'âge et peut-être qu'une activité GALT trop importante avant ce moment pourrait interférer avec l'enveloppement de la myéline autour de nouveaux axones. Egalement, une quantité plus importante de vecteur viral peut être injectée dans les souris plus âgées. Enfin, un traitement légèrement plus tardif pourrait nous rapprocher des conditions de traitement chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Il a été mis en évidence chez les souris et chez l'homme que l'inflammation est une composante importante de cette maladie. La suppression de l'inflammation, ainsi que l'apport rapide d'une activité GALT aux tissus concernés, est essentielle au succès du traitement de cette maladie. Bien que la greffe fournisse une certaine activité GALT aux tissus nerveux, elle ne conduit pas à une correction de la pathologie au niveau périphérique. Par conséquent, combiner des injections intraveineuses d'AAVrh10-mGALT avec une greffe de moelle fournirait rapidement, via AAVrh10-mGALT, une activité GALT plus élevée aux tissus ciblés, y compris au système nerveux périphérique, tandis que la greffe aiderait à corriger l'inflammation observée dans cette maladie. Ce traitement combiné simple, associant une greffe de moelle et une injection intraveineuse unique d'AAVrh10-mGALT, se traduit par un allongement important de la durée de vie. Le taux de survie de 50 % des animaux est de plus de 350 jours, avec certaines souris vivant plus de 700 jours, à comparer aux 40 jours observés chez les souris affectées non traitées. Le poids était maintenu tout au long de la vie, l'équilibre et la démarche étaient normaux, l'absence de tremblements et des preuves de la myélinisation normale dans le système nerveux central et périphérique ont été observés. Des études récentes ont montré qu'il y a des niveaux significatifs d'activité de GALT dans le système nerveux central et périphérique dans les trois jours suivant l'injection intraveineuse de vecteur AAV, qu'ils soient injectés à la suite d'un traitement au busulfan et d'une greffe de moelle ou bien sans prétraitement. Une activité élevée est également observée dans d'autres tissus. La greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients pré-symptomatiques ou légèrement symptomatiques, est le seul traitement approuvé pour le moment. Comme indiqué dans une revue des spécialistes de la greffe chez l'homme, "les diminutions significatives des fonctions motrices sont probablement au moins en partie dues à la démyélinisation des nerfs périphériques, comme cela est observé chez les souris Twitcher, un modèle de la leucodystrophie globulaire." Nos études montrent que le système nerveux périphérique est corrigé lorsque les souris Twitcher sont traitées par une combinaison de greffe et injection d'AAVrh10. Ces résultats positifs chez deux souris conduisent à un essai similaire chez un nombre limité de chiens atteints. Les chiens atteints non traités vivent en moyenne 17 semaines, alors que deux chiens ayant reçu une greffe suivie d'une injection du même vecteur viral AAVrh10, ont vécu beaucoup plus longtemps. L'un a vécu 55 semaines et l'autre 72 semaines. Il y avait d'importants signes de myélinisation normale dans le SNC et le SNP, et des signes de la correction des vitesses de conduction nerveuse motrice, indiquant la correction de la

démyélinisation dans le SNP. Il est proposé que la combinaison d'une seule injection intraveineuse d'AAVrh10-GALT humain avec une greffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients humains diagnostiqués fournira rapidement des niveaux adéquats d'activité GALT aux tissus concernés alors que les cellules souches sanguines aideront à corriger la composante inflammatoire de cette maladie.

Bien que ces études soient très prometteuses, il reste encore des problèmes liés à la sécurité, au dosage et au moment du traitement qui doivent être résolus avant d'envisager un essai sur l'homme. Il y a des considérations qui doivent être prises en compte lors de la sélection des patients pour l'essai initial de greffe combinée à la thérapie génique. Si l'on choisit des enfants, la maladie progressera peut-être trop rapidement pour évaluer de façon appropriée la sécurité, ce qui est la première étape de tout essai clinique. Cependant, on pourrait avoir un aperçu de la distribution dans les tissus du vecteur viral, de la production possible d'anticorps contre la protéine GALT et de tout effet secondaire inattendu. Chez les patients ayant déclaré la maladie plus tardivement, la vitesse d'évolution serait variable, ce qui rendrait l'évaluation de l'efficacité difficile. Ces problèmes seront surmontés une fois que la sécurité des procédures sera déterminée.

Une fois un traitement approuvé, il y a d'autres questions à prendre en considération pour envisager son utilisation. Beaucoup de patients atteints de la maladie de Krabbe présentent des signes cliniques, et des lésions du système nerveux, importants au moment du diagnostic et ne bénéficieront probablement d'aucun traitement autre que les soins de soutien. Il y a des patients adultes avec des déficits minimes qui peuvent vivre presque normalement, et pour lesquels l'exécution d'une procédure éventuellement risquée doit être considérée avec soin. Au cours des 100 années écoulées depuis que le Dr. Krabbe a décrit les nourrissons atteints de cette maladie, nous avons parcouru un long chemin, et nous espérons qu'un traitement efficace et sûr verra le jour dans un proche avenir.



# Atelier MLC, Syndrome de CACH, maladie d'Alexander, Canavan et autres leucodystrophies cavitaires

## Nouveaux résultats sur la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC)



**Professeur Raúl Estévez,  
IDIBELL, Barcelone, Espagne**

La leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux (MLC) est un type rare de leucodystrophie qui présente une altération du rôle des cellules gliales dans le contrôle du liquide cérébro-spinal et de l'homéostasie ionique. Les patients atteints de MLC présentent une macrocéphalie, des kystes et une vacuolisation de la matière blanche, conduisant à des troubles moteurs et cognitifs. À ce jour, il n'existe pas de

traitement de la MLC, seulement des soins de soutien. La MLC est causée par des mutations dans les gènes MLC1 et GLIALCAM. MLC1 est une protéine membranaire avec une homologie des canaux ioniques et GlialCAM est une molécule d'adhésion. Elles forment un complexe dont la fonction est encore inconnue, mais qui est principalement exprimé dans les astrocytes entourant les vaisseaux sanguins et présents dans la glie de Bergmann. GlialCAM fonctionne également comme sous-unité auxiliaire du canal chlorure CIC-2, régulant sa localisation au niveau des jonctions intercellulaires, et modifiant ses propriétés fonctionnelles en affectant la barrière commune des homodimères de CIC-2. Récemment, des études sur des souris et des poissons zèbres invalidés pour les protéines Mlc1, GlialCAM et Clcn2, ont fourni de nouveaux éléments de compréhension de la pathophysiologie de la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux, et des détails sur les interactions moléculaires entre ces trois protéines. D'autres études ont montré que GlialCAM / MLC1 est également capable de réguler d'autres voies ioniques (TRPV4, LRRC8) ou des transporteurs (Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase) par une voie indirecte mal comprise. De plus, il a été montré que GlialCAM / MLC1 peut influencer les voies de transduction par des mécanismes inconnus affectant d'autres protéines telles que le récepteur de l'EGF. Nous avons passé en revue les derniers résultats obtenus sur la physiopathologie de la MLC et discuter des stratégies qui peuvent être utilisées pour fournir des solutions thérapeutiques pour les patients MLC.

## La biologie cellulaire des oligodendrocytes et les leucodystrophies avec perte de substance blanche



**Professeur Charles French Constant, Université d'Edimbourg, Grande-Bretagne**

La leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche est l'une des leucodystrophies les plus fréquentes, mais nous n'avons toujours pas compris les causes de la maladie. Nous savons qu'elles sont dues à des mutations dans un complexe de protéines (appelé EIF2B ou facteur d'initiation à l'élongation 2B) dont la fonction est d'agir comme une enzyme activatrice des molécules nécessaires à la

fabrication de protéines dans la cellule. Cela sous-entend, pour la leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche, un mécanisme où la production de protéines dans l'oligodendrocyte est altérée et, par conséquent, la myéline se dégrade. Le problème avec cette hypothèse simple et attrayante est que le niveau d'activité enzymatique d'EIF2B n'est pas toujours, à la lumière des expériences réalisées, diminué en conséquence des mutations qui causent la maladie. Donc, existe-t-il un autre mécanisme, différent, par lequel les mutations d'EIF2B provoquent la maladie?

Pour répondre à cette question, nous avons (grâce au financement d'ELA) généré une souris ayant une mutation connue pour provoquer des leucoencéphalopathies avec perte de substance blanche très graves chez les enfants, mais qui ne diminue pas le niveau d'activation d'EIF2B. Nous analysons actuellement ces souris et nous sommes impatients de pouvoir en dire d'avantage lors des prochaines réunions.

## Leucodystrophies cavitaires mitochondriales et défauts de la biogenèse des protéines fer-soufre



**Enrico Bertini, Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italie**

Les leucodystrophies cavitaires représentent maintenant une liste importante et évolutive de troubles génétiquement définis. La plupart de ces leucodystrophies présentent une caractéristique visible et reconnaissable à l'IRM cérébrale et sont également caractérisées par un défaut biochimique dans les muscles et les fibroblastes. Le dysfonctionnement mitochondrial dans les neurones, les

oligodendrocytes, les astrocytes ou même la microglie, peut perturber l'équilibre fragile de la myélinisation de la matière blanche dans le système nerveux central.

Les défauts de la biosynthèse des grappes Fer/Soufre représentent un sous-groupe de maladies affectant le métabolisme énergétique mitochondrial. Au cours des dernières années, des mutations dans plusieurs gènes liés à la biogenèse





des protéines fer-soufre (NUBPL, SDHAF1, NFU1, BOLA3, ISCA2 et IBA57) ont été associées à un nouveau groupe de syndromes de dysfonctionnement mitochondrial multiple caractérisés par des leucodystrophies cavitaires, une acidose lactique, une hyperglycinémie, des défauts multiples des complexes de la chaîne respiratoire (notamment les complexes I, II et III) et une altération de quatre enzymes dépendantes de l'acide lipoïque : le complexe alpha-cétoglutarate déshydrogénase, la pyruvate déshydrogénase, complexe enzymatique de la déshydrogénase des -cétoacides à chaîne ramifiée et la protéine H du système de clivage de la glycine.

L'IRM cérébrale est généralement caractéristique d'une leucodystrophie cavitaire. Certaines leucodystrophies montrent une amélioration et une stabilisation spontanées, et certaines de ces conditions peuvent répondre à une thérapie complémentaire avec de la Riboflavine.

## Thérapie génique pour la maladie de Canavan



**Matthias Klugmann, Autriche**

Les oligodendrocytes sont les cellules du cerveau et de la moelle épinière qui produisent de la myéline, c'est-à-dire des extensions membranaires qui enveloppent, sous forme de spirale, les projections neuronales et les isolent. La myéline permet une conduction nerveuse rapide. L'incapacité à produire de la myéline provoque des maladies neurologiques. Un groupe de troubles héréditaires, caractérisés par des mutations dans les gènes qui sont

essentiels à la fonction oligodendrocytaire, provoque la disparition de ces cellules et la destruction de la myéline. La leucodystrophie dite maladie de Canavan (CD), bien souvent fatale, est causée par l'absence de l'enzyme oligodendrogliale aspartoacylase (ASP), suite à des mutations dans le gène ASPA. La fonction normale de

l'ASP est de dégrader le métabolite NAA dérivé des neurones du cerveau. En raison d'une production normale de NAA, et de sa mauvaise dégradation par ASPA, NAA s'accumule dans le cerveau des patients ayant la maladie de Canavan, déclenchant ainsi la maladie. C'est la toxicité de NAA, plutôt que l'absence d'ASP, qui a été identifiée, lors d'études conduites dans plusieurs laboratoires dont le nôtre, comme un facteur pathologique clé de la maladie de Canavan. De plus, nous avons identifié qu'un taux élevé de NAA est toxique spécifiquement dans les oligodendrocytes dépourvus de l'enzyme ASPA. Prises dans leur ensemble, ces données justifient le développement d'une thérapie génique pour la maladie de Canavan, visant à remplacer le gène ASPA des oligodendrocytes. La maladie de Canavan est l'exemple même des maladies neurologiques qui peuvent être traitées par thérapie génique. Un travail préclinique récent suggère que la maladie de Canavan, au moins chez la souris, peut être traitée par la délivrance périphérique de vecteurs adéno-associés viraux (AAV) pour exprimer une copie fonctionnelle du gène ASPA dans les neurones ou les astrocytes. Des bénéfices thérapeutiques ont été obtenus dans ces études, et ont montré que l'expression de l'ASP fabriquée à partir du gène médicament, est capable d'attirer l'excès de NAA, comme dans des puits métaboliques. Par ailleurs, la thérapie génique AAV-ASP ciblée vers les oligodendrocytes, réalisée à un stade pré-symptomatique, a empêché l'apparition de symptômes typiques de la maladie de Canavan.

Afin de modéliser une situation cliniquement pertinente, nous avons injecté des vecteurs AAV portant le gène ASPA humain directement dans le cerveau des souris CD symptomatiques, et nous avons restreint aux oligodendrocytes l'expression ultérieure du transgène. Cette approche a permis d'améliorer des signes déficients typiques de la maladie de Canavan, y compris les déficits moteurs, la vacuolisation du cerveau, la démyélinisation et la dérégulation des osmolytes. Nos résultats laissent supposer que les lésions cérébrales observées dans la maladie de Canavan pourraient être réversibles. Par conséquent, la fenêtre de temps pour l'intervention pourrait être plus large que précédemment anticipé. L'injection directement dans le cerveau, pour cibler la délivrance du gène de l'ASP vers les oligodendrocytes, pourrait être envisagée chez l'homme, car cette stratégie contourne les problèmes liés à la réponse immunitaire et vise à restaurer la fonction ASPA dans le type cellulaire où l'ASP est normalement exprimée.

# Atelier PMD, PMD Like (MCT8)

Approches basées sur les cellules souches pour traiter et mieux comprendre les leucodystrophies hypomyélinisantes



**Marius Wernig, Stanford Medicine, Stanford, Etats-Unis**

Les cellules souches sont très prometteuses pour l'évolution de la médecine régénératrice. En particulier, les leucodystrophies génétiques sont d'excellentes cibles pour une approche thérapeutique basée sur la transplantation cellulaire, car la mutation qui cause la maladie nuit généralement à la fonction des cellules myélinisantes. Par conséquent, il existe de bonnes raisons de transplanter des cellules myélinisantes exogènes

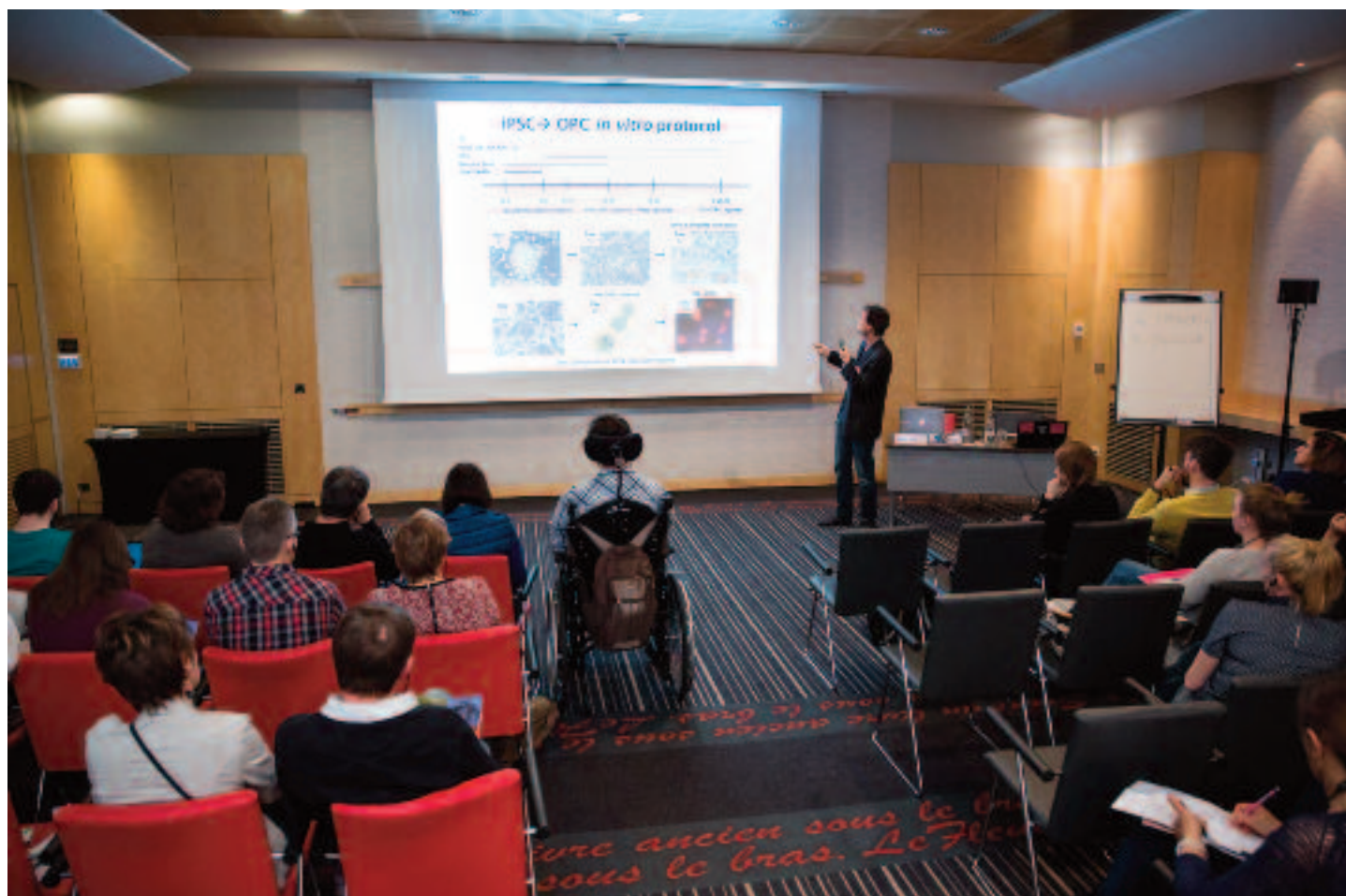
qui ne portent pas la mutation pathogène.

Il existe plusieurs types de cellules souches à partir desquelles des cellules myélinisantes pourraient être dérivées, pour des

approches de greffe. Un de ces types est celui des cellules souches neurales. Ces cellules peuvent se reproduire en grands nombres dans des conditions définies, et lors d'une greffe, elles migrent dans le cerveau et s'y différencient en cellules myélinisantes. Dans mon exposé, j'ai résumé les résultats d'un essai clinique de greffe de cellules souches neurales dans le cas de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD). Cet essai a été un essai clinique de phase 1 impliquant quatre patients atteints de PMD visant à évaluer la sécurité de la greffe de cellules souches neurales. Alors que l'objectif principal était l'évaluation de la sécurité, lors de l'enquête de suivi post-opératoire, des mesures sophistiquées ont été prises à partir d'imagerie cérébrale par IRM pour témoigner de la formation éventuelle de myéline nouvelle au niveau des sites d'injection de la greffe.

Après un an de suivi, l'analyse des quatre patients a montré plusieurs résultats encourageants : notamment, aucun signe d'effets indésirables n'était lié à la greffe des cellules souches et les procédures étaient bien tolérées. Ainsi, la procédure elle-même semble être, en principe, une voie thérapeutique viable pour les maladies pédiatriques du cerveau. Deuxièmement, l'étude a montré des paramètres d'IRM indicatifs, ou tout du moins compatibles, avec la formation de myéline nouvelle. Malheureusement, il n'existe pas de test d'imagerie qui puisse prouver la formation de myéline nouvelle. Compte tenu de ces résultats prometteurs, un deuxième essai visant à tester l'efficacité semble justifié. Cependant, le commanditaire de l'étude, l'entreprise StemCells, Inc., n'est plus en activité, donc aucune étude de phase II n'est possible.

Un autre type de cellule souche qui pourrait être utilisé comme "fontaine de jouvence" pour dériver des cellules myélinisantes, est celui des cellules souches dites pluripotentes induites (iPS).





De telles cellules peuvent être obtenues en laboratoire en reprogrammant des cellules de peau ou du sang, en suivant un traitement assez simple, à l'aide de seulement quatre composés établis. Les cellules iPS peuvent être dérivées de tout individu vivant, y compris les patients atteints d'une maladie. Par conséquent, contrairement aux cellules souches neurales "allogéniques", les cellules myélinisantes dérivées de cellules iPS pourraient être obtenues de manière "autologue", c'est-à-dire des cellules propres du patient, elles ne seraient donc pas exposées au rejet immunitaire après la greffe. En effet, les médicaments immunosuppresseurs qui doivent être utilisés après la greffe de cellules allogéniques, peuvent entraîner des effets secondaires graves. Un autre avantage des cellules iPS est qu'elles peuvent être facilement manipulées génétiquement.

Par exemple, il serait possible de réparer la mutation causant la maladie de Pelizaeus-Merzbacher dans les cellules iPS dérivées du patient, en transformant les cellules propres du patient en "cellules saines".

Nous avons donc exploré la possibilité de dériver des cellules iPS de patients PMD. Nous avons obtenu des cellules de peau de deux patients PMD et avons réussi à dériver les lignées cellulaires iPS. Nous avons également réussi à corriger la maladie sous-jacente à la mutation. En utilisant des protocoles précédemment établis, nous avons ensuite forcé ces cellules iPS à devenir une population assez homogène de cellules myélinisantes adaptées pour une greffe. Pour établir une première preuve de concept, nous avons greffé des cellules myélinisantes dérivées de cellules iPS, corrigées et non corrigées pour la mutation PMD, dans des cerveaux de souris pauvres en myéline. Alors que les cellules dérivées du patient non manipulées ne s'étaient pas bien intégrées et ne formaient pas de myéline nouvelle, les cellules myélinisantes génétiquement corrigées ont survécu et ont formé une myéline nouvelle après la greffe. Nous sommes donc très enthousiastes à l'idée de continuer à explorer cette approche pour évaluer si elle pourrait être développée dans le futur comme une option clinique viable.

La beauté du système cellulaire iPS est que, grâce à la reprogrammation, nous pouvons maintenant générer et étudier en laboratoire des cellules du cerveau de patient. Cela permet un accès expérimental unique aux cellules du cerveau qui n'était pas possible auparavant. Nous avons donc cherché à exploiter ce système et à explorer s'il serait possible d'apprendre quelque chose sur la maladie en étudiant ces cellules myélinisantes reprogrammées. L'hypothèse de départ est que les déficiences liées aux maladies du cerveau peuvent être comprises dans des cellules de peau de patient, reprogrammées en cellules de cerveau en laboratoire. La découverte remarquable que nous avons faite était que les cellules myélinisantes dérivées de cellules iPS non corrigées ont survécu moins bien en laboratoire que les cellules corrigées. Nous avons constaté que les cellules malades présentaient les signes de différents types de stress cellulaire, y compris des signes de lésions oxydatives et une dérégulation du métabolisme du fer de la cellule. Nous étudions actuellement ces résultats et les nouveaux concepts qui pourraient en découler et ouvrir ainsi vers d'autres stratégies thérapeutiques possibles pour améliorer la prise en charge des PMD. Cette présentation a regroupé des données mises en évidence dans les laboratoires du Dr David Rowitch, de l'Université de Cambridge, et du Dr Marius Wernig, de l'Université de Stanford. L'essai clinique discuté a été parrainé par Stem Cells, Inc.

## Leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III (4H): le point sur la recherche



**Geneviève Bernard, Neurologie pédiatrique, Université McGill, Montréal, Canada**

La leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III (POLR3-HLD), aussi appelée leucodystrophie 4H, est une leucodystrophie hypomyélinisante entraînant un spectre de manifestations neurologiques et non-neurologiques qui se manifestent typiquement dans le jeune âge. Plusieurs leucodystrophies décrites dans les années 2000 sont maintenant regroupées sous cette

leucodystrophie puisqu'elles présentent des caractéristiques cliniques similaires et sont causées par des mutations présentes sur les mêmes gènes; le syndrome de 4H (Hypomyélinisation, Hypodontie et Hypogonadisme Hypogonadotrope), l'ADDH ("Ataxia, Delayed Dentition and Hypomyelination" en anglais), la leucodystrophie TACH ("Tremor-Ataxia with Central Hypomyelination" en anglais), la leucodystrophie avec oligodontie et le syndrome HCAHC ("Hypomyelination with Cerebellar Atrophy and Hypoplasia of the Corpus Callosum" en anglais).

Une grande étude sur plus de 100 patients nous a permis de mieux comprendre le spectre de cette maladie. Les caractéristiques cliniques neurologiques de POLR3-HLD incluent des manifestations cérébelleuses importantes (problème d'équilibre, difficulté à bien prononcer les mots, imprécision des mouvements), avec ou sans tremblements, des manifestations pyramidales telles que spasticité (raideur) et réflexes vifs, ainsi que des manifestations dites extrapyramidales qui consistent en général en de la dystonie (raideur dans les bras et les jambes, qui fluctue avec les émotions et avec des postures anormales associées). Les caractéristiques non-neurologiques de la maladie incluent des anomalies dentaires (exemples: dents petites, dents manquantes, retard d'éruption des dents, anomalies dans l'ordre d'éruption de dents, etc.), des anomalies endocriniennes telles que petite taille et, plus typiquement, des anomalies pubertaires (i.e. arrêt pubertaire ou absence de puberté), et myopie.

POLR3-HLD est causée par des mutations récessives dans les gènes POLR3A, POLR3B ou POLR1C. Jusqu'à ce jour, plus de 100 patients avec cette maladie ont été identifiés (publiés) avec des mutations dans un ou l'autre de ces gènes. Les gènes POLR3A et POLR3B codent pour les deux plus grandes sous-unités d'une enzyme nommée ARN polymérase III, et, ensemble, forment le centre actif ou catalytique du complexe composé de 17 sous-unités. Le gène POLR1C code pour une sous-unité commune à l'ARN polymérase I et l'ARN polymérase III. Aucun patient ne possède deux mutations nulles, c'est-à-dire deux mutations qui entraîneraient l'absence complète de la protéine pour laquelle le gène code. En effet, ceci n'est pas surprenant étant donné le rôle primordial de l'ARN polymérase III: la transcription d'ADN codant pour de petits ARNs primordiaux pour la survie de la cellule.

Les travaux conduits afin de comprendre la raison pour laquelle des mutations dans les gènes POLR3A, POLR3B et POLR1C causent une leucodystrophie hypomyélinisante, ont démontré que les mutations peuvent avoir un effet sur l'assemblage de l'enzyme en altérant les interactions entre les sous-unités, ou encore avoir un effet sur la liaison de l'ADN avec le complexe, entraînant par le fait même une

transcription anormale de l'ADN en ARN. D'autres études sont en cours pour bien comprendre l'effet des gènes mutés sur le développement de la myéline, qui, nous l'espérons, ouvriront la porte à des stratégies thérapeutiques dans le futur.

La découverte des gènes associés POLR3-HLD a permis à de nombreux patients et leurs familles d'obtenir un diagnostic génétique précis et un conseil génétique approprié. Des études cliniques, radiologiques et pathophysiologiques sont toujours en cours afin de mieux comprendre l'étendue des manifestations cliniques et radiologiques, des anomalies génétiques et bien entendu, la pathophysiologie de ce groupe de maladies afin de pouvoir éventuellement développer des stratégies thérapeutiques.

### Leucodystrophies hypomyélinisantes: du phénotype au génotype, vers les essais thérapeutiques



**Davide TONDUTI, Neurologie Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italie**

Les leucodystrophies hypomyélinisantes forment un groupe de maladies invalidantes habituellement caractérisées par une apparition durant l'enfance. La majorité de ces maladies ont été initialement décrites par une association de syndromes (le phénotype) et le génotype n'a été identifié que plus récemment. Une fois qu'un génotype est identifié, le nombre

de patients atteints est généralement accru, élargissant le champ du phénotype clinique. La technique moderne du séquençage à haut débit permet de réaliser un diagnostic génétique plus rapidement que par le passé et, dans le même temps, des phénotypes rares ou atypiques sont plus facilement associés à des gènes déjà connus. Après la découverte des phénotypes et des génotypes, l'étape suivante (en place dans certains cas) consiste à tester des traitements spécifiques pour ces maladies. Pour évaluer correctement l'effet d'éventuels traitements, avant de commencer les tests, il est absolument nécessaire d'avoir des données claires sur l'histoire naturelle de chaque maladie. En avril 2016, nous avons initié une collaboration avec le Centre médical Erasmus (CEM) de Rotterdam qui participe à l'essai clinique TRIAC. Il s'agit d'un essai thérapeutique impliquant des patients atteints de leucoencéphalopathie liée au MCT8 (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley, AHDS). MCT8 est un transporteur d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4) qui est crucial pour leur transport du sang vers différents tissus. Le dysfonctionnement de MCT8 résulte en un déficit d'hormones thyroïdiennes (hypothyroïdie) dans le cerveau de ces patients, causant le tableau neurologique. De plus, les paramètres de la fonction thyroïdienne sont également anormaux dans le sérum des patients AHDS. Notamment, les niveaux sériques élevés de T3 provoquent une hyperthyroïdie périphérique dans les tissus dont le transport cellulaire des hormones thyroïdiennes ne dépend pas de MCT8, ce qui entraîne un faible poids corporel et une masse musculaire réduite. TRIAC est un analogue de la T3 qui ne dépend pas de MCT8 pour entrer dans les cellules. Il pourrait réduire les effets toxiques liés aux niveaux élevés de T3 en périphérie et restaurer le déficit en hormones thyroïdiennes localisé dans le cerveau. Les objectifs de cette étude multicentrique, coordonnée par l'EMC de Rotterdam, sont de normaliser les niveaux sériques de T3, de normaliser le statut thyroïdien qui est toxique, d'évaluer la sécurité de TRIAC, et d'évaluer le phénotype neurocognitif. L'essai est en cours et les résultats seront plus clairs dans les prochains mois.







## Atelier AGS

### Mises à jour sur le syndrome d'Aicardi-Goutières



**Professeur Yanick Crow,**  
Institut Imagine, France

Avec l'amélioration de notre compréhension des bases génétiques et cellulaires du syndrome d'Aicardi-Goutières (AGS), nous faisons aujourd'hui les premiers essais pour le traitement de la maladie. Grâce au généreux soutien d'ELA, nous avons lancé un essai clinique chez un petit groupe d'enfants atteints du syndrome d'Aicardi-Goutières. Cet essai particulier implique l'utilisation d'inhibiteurs de la transcriptase inverse,

médicaments qui ont été utilisés précédemment pour traiter des centaines de milliers d'enfants et d'adultes atteints du VIH (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02363452>). Les résultats complets de ces travaux devraient être disponibles avant la prochaine réunion en 2018.

## Atelier LDI

### Leucodystrophies indéterminées - si l'ensemble du séquençage de l'exome revient "négatif"...



**Nicole Wolf, Hôpital VuMC,**  
Amsterdam, Pays-Bas

En utilisant des méthodes génétiques modernes comme le séquençage de nouvelle génération (NGS) de panels de gènes ou le séquençage complet (WES), le groupe des leucodystrophies "indéterminées" (leucodystrophies sans diagnostic génétique) continue de diminuer. Dans notre cohorte de leucodystrophies hypomyélinisantes, le pourcentage de cas non résolus est tombé d'environ 50 % il y a 4 ans, à environ 20 %

aujourd'hui (et dans ces derniers 20 %, tous les patients n'ont pas encore bénéficié d'un séquençage complet). Nous estimons qu'avec le séquençage complet, environ 10 % des leucodystrophies resteront sans solution. Cela signifie que le séquençage complet n'est pas en mesure de fournir un diagnostic dans un petit pourcentage de cas.

Si un patient reçoit un résultat négatif après le séquençage complet, il existe plusieurs possibilités :

- 1 - le défaut génétique ne peut être trouvé avec le séquençage complet,
- 2 - il ne s'agit pas d'une maladie génétique,
- 3 - le défaut génétique a été trouvé avec le séquençage complet, mais n'a pas été reconnu,
- 4 - le défaut génétique ne peut être attribué avec certitude à la maladie. Ce dernier scénario n'est pas rare, et comme le groupe des cas non résolus se compose maintenant de troubles ultra-rares, il devient de plus en plus difficile de trouver un deuxième et un troisième patient indépendant pour confirmer la causalité.

L'évaluation minutieuse des anomalies de l'IRM et des symptômes et signes cliniques aide. La collaboration internationale est également importante car elle permet d'identifier un plus grand nombre de patients atteints de la même anomalie. Pour cela, les chercheurs utilisent leurs contacts personnels, des collaborations existantes, mais de plus en plus de grandes bases de données. Pourtant, il n'est pas toujours possible de résoudre le problème de causalité même avec cette approche "globale". Dans un proche avenir, de nouvelles techniques comme le séquençage du génome entier aideront à établir un diagnostic pour le reste des patients sans classification génétique.

## Sur les leucodystrophies indéterminées



**Imen Dorboz, Association ELA, Paris, France**

Les leucodystrophies sont un groupe hétérogène de maladies génétiques orphelines qui affectent la substance blanche et son principal composant, la myéline. Malgré l'identification d'un nombre élevé de mutations et de gènes liés à la maladie, 60 % des familles restent sans marqueur génétique identifié. Nous avons effectué un séquençage d'exome chez 75 patients issus d'une famille consanguine, d'une famille non

consanguine avec plus d'un enfant affecté et de quelques cas sporadiques avec une présentation clinique spécifique. Nous avons identifié des mutations pathogènes dans 63 % des cas. Notre cohorte a été subdivisée en trois groupes : 16 % de gènes déjà connus dans les leucodystrophies, 16 % de gènes connus dans la leucoencéphalopathie avec présentation clinique atypique et 31 % avec des candidats potentiels de variants génétiques, pour lesquels des analyses fonctionnelles sont actuellement réalisées. Pour les 37 % de cas restants, les variants génétiques identifiés nécessitent une analyse plus approfondie. Cette étude souligne le rôle du séquençage d'exome dans le diagnostic des leucodystrophies, résolvant la confusion diagnostique des présentations atypiques ou incomplètes et l'identification de nouvelles formes de la maladie.





# 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'acide nucléique dans nos cellules: acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).
- **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.
- **ARN**: acide ribonucléique. Il est produit à partir de l'ADN.
- **Allèle**: version d'un gène sur un chromosome. Chaque individu ne peut détenir que deux allèles d'un gène, un sur chaque chromosome, localisés dans la même région chromosomique.
- **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.
- **Axone / axonal**: prolongement long (voir très long), mince et cylindrique d'un neurone qui conduit les impulsions électriques. Les nerfs sont constitués de faisceau d'axones. Les axones peuvent être entourés de myéline
- **Barrière hémato-encéphalique**: barrière qui isole partiellement le système nerveux central de la circulation sanguine pour protéger les cellules nerveuses d'influences externes.
- **Cellule souche**: cellule pouvant donner des cellules spécialisées (différenciation) et pouvant se renouveler indéfiniment.
- **Cognitif**: faculté du cerveau de penser, d'emmagasiner et de traiter de l'information afin de résoudre certains problèmes.
- **Démyélinisation**: destruction de la gaine de myéline.
- **Enzyme**: molécule permettant des réactions chimiques biologiques, donnant un ou des produits à partir d'un ou de plusieurs éléments appelés substrats.
- **Exome**: partie du génome correspondant aux exons, c'est-à-dire aux séquences d'ADN (gène) utilisées pour synthétiser les protéines qui permettent le fonctionnement de l'organisme.
- **Génome**: ensemble du matériel génétique d'une cellule (ADN), dont les gènes.
- **Hétérozygote**: personne ayant deux allèles différents du même gène. Si un allèle est muté, la personne est dite "conductrice" de la mutation. Une personne hétérozygote composite présente deux allèles mutés d'un gène à deux endroits différents dans le gène.
- **Histoire naturelle**: évolution spontanée de la maladie.
- **Hypomyélinisation**: faible production de la myéline.
- **Leucoencéphalopathie**: désigne, de façon générale, toutes les atteintes de la substance blanche du cerveau.
- **Moelle épinière**: portion centrale du système nerveux chez les vertébrés, qui descend du cerveau en passant par les arcs des vertèbres et distribue presque tous les nerfs aux divers organes du corps.
- **Myéline**: enveloppe protectrice qui entoure les axones 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.
- **Neurone**: cellule du système nerveux qui assure le traitement de l'information et sa communication (via les annexes).
- **Oligodendrocyte**: cellule non nerveuse du système nerveux central fabriquant la myéline.
- **Pathogène**: définit ce qui est à l'origine d'une maladie (organismes, virus, molécules).
- **Récessif**: se dit d'un gène dont le caractère ne s'exprime pas par rapport au gène dominant. Si deux copies récessives sont présentes dans le génome, le caractère récessif s'exprime (et peut être visible).
- **Spasticité / spastique**: augmentation de tonus de certains muscles, responsable d'une raideur et de contractures entraînant une restriction de la mobilité.
- **Substance blanche**: zone de circulation de l'information nerveuse qui contient les axones. La couleur blanche est due à la gaine de myéline qui entoure ces fibres nerveuses.
- **Substance grise**: partie du système nerveux central composée essentiellement des corps cellulaires des neurones et de certaines cellules gliales. Elle a pour rôle de réceptionner les messages et d'analyser les informations afin d'élaborer les réponses.
- **Système nerveux central (SNC)**: 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 (SNP)**: 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 et sensibles de ce dernier.

# À chacun ses héros.



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

Léonie est atteinte d'une maladie génétique dégénérative du cerveau qui paralyse peu à peu toutes ses fonctions vitales : une leucodystrophie. Mais elle est avant tout une petite fille 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 ce don : [www.ela-assoc.com](http://www.ela-assoc.com)

ELA, 06 03024 - 94521 LAJOLU cedex • 021 03 804 57 à Nancy

Tél : 06 03 80 90 34



**L'espoir est là!**