

Les leucodystrophies, maladies rares

Les leucodystrophies sont des maladies génétiques orphelines.

Maladie rare : l'ALD, leucodystrophie la plus fréquente, concerne 1 naissance sur 15 000 : 1/15 000 (une maladie est rare si elle concerne moins d'1 naissance sur 2000).

Les leucodystrophies concernent :

- 3 à 6 naissances / semaine en France
- 20 à 40 naissances / semaine en Europe
- les enfants et les adultes, les hommes et les femmes

La maladie : LEUCO (blanc) DYS (difficulté) TROPHIE (croissance)

Elle correspond à des anomalies de la formation de la substance blanche (la myéline). L'information nerveuse ne circule plus ou mal.

Les leucodystrophies provoquent des troubles moteurs et cognitifs. Le handicap est multiple (polyhandicap) et progressif (évolutif ou dégénératif).

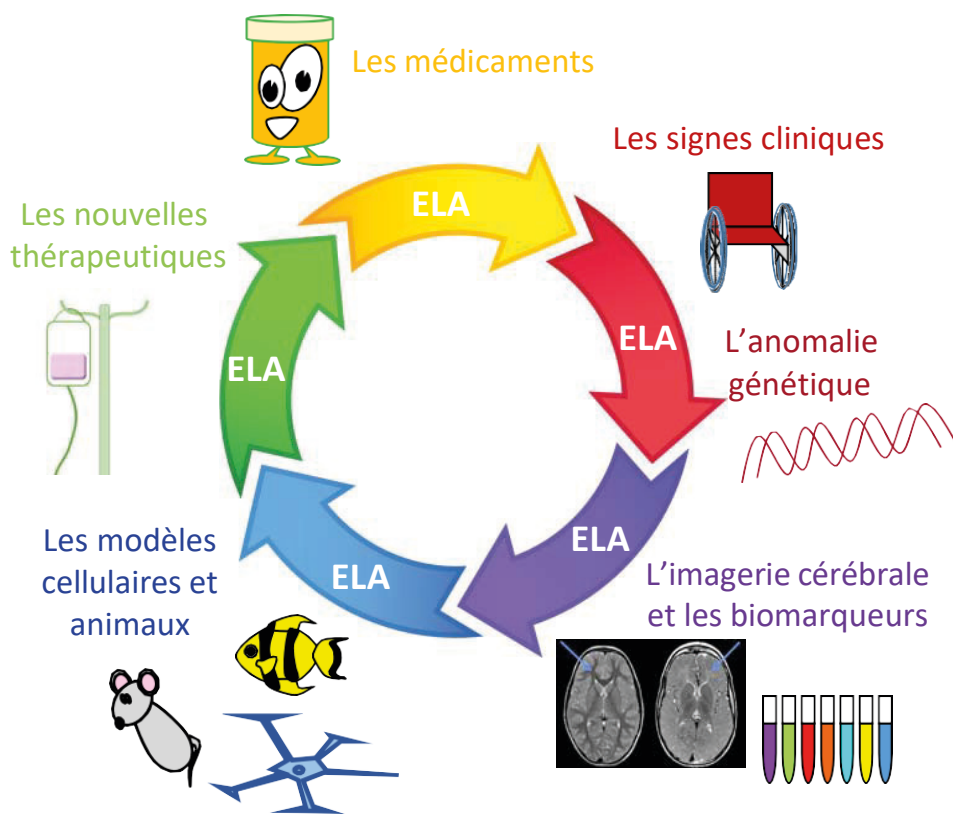
Ce sont des maladies des cellules de la substance blanche du système nerveux central et périphérique (Central = cerveau + cervelet + moelle épinière ; Périphérique = nerfs).

- Ces maladies sont présentes dès la naissance.
- Elles deviennent visibles à différents âges.
- Ce sont les symptômes qui apparaissent plus tard.

Il existe une trentaine de types de leucodystrophies identifiées. Les leucodystrophies « indéterminées » sont les maladies pour lesquelles le gène en cause n'est pas identifié. Elles représentent encore 20% des cas. Elles correspondent aux types de leucodystrophies les plus rares.

Aujourd'hui il n'existe toujours pas de traitement.

Accélérer la recherche



Depuis 1992 :

- 537 projets financés dans le monde entier
- 45,5 millions d'euros investis par ELA
- ELA est le 1er financeur privé de la recherche sur les leucodystrophies au monde

Sur les six dernières années :

- 39 projets
- 15 leucodystrophies différentes

ELA accélère la recherche en agissant à tous les niveaux :

- Connaissance des signes de la maladie : visibles (symptômes) et invisibles (gènes)
- Analyse (signes et mécanismes) et suivi des patients (imagerie IRM, biomarqueurs)
- Modèles d'études (cellulaires...)
- Développement et évaluation de nouveaux traitements (essais cliniques, médicaments)

Pour répondre aux attentes des patients et de leurs familles et trouver des traitements le plus rapidement possible, la recherche doit être menée sur tous les fronts. ELA a depuis sa création le souhait d'accélérer la recherche sur les leucodystrophies, en collectant des fonds auprès du public et en finançant des recherches et des initiatives qui abordent tous les aspects de la maladie.

ELA : 29 ans de recherche

Depuis 29 ans, ELA accélère la recherche sur les leucodystrophies et soutient de nombreux projets qui ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans ces maladies. Grâce à l'analyse phénotypique (signes cliniques) et génétique, l'étude des marqueurs, de modèles cellulaires et animaux, les chercheurs développent aujourd'hui des traitements pour gagner le combat contre les leucodystrophies.

L'histoire de l'adrénoleucodystrophie

- 1910 1^{ère} description clinique d'un patient atteint d'une **adrénoleucodystrophie** liée à l'X (*Haberfield & Spieler*).
- 1923 Description clinique d'un nouveau cas avec une progression similaire de la maladie associée à une **atrophie du cortex surrénalien** (*Siemerling & Creutzfeld*).
- 1963 9 cas comparables sont signalés, le fait que tous les patients soient des hommes suggère une **transmission récessive liée à l'X** (*Fanconi et al*).
- 1970 Le nom d'adrénoleucodystrophie vient de **l'association caractéristique d'une leucodystrophie et d'une insuffisance surrénalienne** primaire (*Blaw*).
- 1972 Les chercheurs constatent un excès surprenant et caractéristique **d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC)** (*Powers, Schaumburg & Johnson*).
- 1976 Une forme de la maladie progressant plus lentement et caractérisée par une insuffisance surrénalienne, une myélopathie et une neuropathie périphérique, a été décrite **chez l'adulte**. Un an plus tard, cinq autres cas ont été signalés. La présentation clinique de l'ALD est nommée **adrénomyélongueuropathie (AMN)**.
- 1981 Identification des **AGTLC comme biomarqueurs de l'ALD**. Confirmation de la transmission liée à l'X
- 1990 **1^{ère} greffe de moelle osseuse** réussie sur un patient de 8 ans atteint d'ALD, réalisée par les équipes du Pr. P. Aubourg. Effectuée au stade le plus précoce de la maladie, la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches peut stabiliser ou même inverser la démyélinisation cérébrale chez les garçons ou les adolescents atteints d'ALD.
- 1992 **Création d'ELA**
- 1993 **Identification du gène** responsable de l'ALD (*Aubourg & Mendel*).
- 1997 Un **modèle murin** d'ALD: alors que la souris ALD présente les mêmes anomalies biochimiques que celles observées chez les patients, elle ne développe pas d'ALD (*Pujol*).
- 2001 Il a été rapporté et établi que l'ALD affecte tous les groupes ethniques et qu'il s'agit du trouble péroxyosomal le plus courant avec une incidence estimée à 1: 17.000 (hommes et femmes confondus) (*Bezman*). **Cela fait de l'ALD la leucodystrophie la plus fréquente.**
- 2009 Succès de la **thérapie génique** sur deux garçons de 7 ans ayant des signes précoces d'ALD cérébrale (*Cartier & Aubourg*). Les scans cérébraux en IRM et les tests cognitifs ont montré un arrêt de la progression de la maladie cérébrale 14 à 16 mois après le traitement.
- 2012 ELA réunit des spécialistes de l'AMN (forme adulte de l'ALD). Cette réflexion donne naissance en 2014 à l'essai **MD1003** (2014-2015) promu par MedDay et conduit par le Pr. Aubourg. L'objectif est de tester l'efficacité d'une vitamine, la biotine, à l'amélioration clinique des patients
- 2014 Aux États-Unis, l'état de New York initie le dépistage néonatal de l'ALD (*Vogel*). **Le diagnostic précoce de l'ALD est la clé pour sauver des vies, car le dépistage néonatal permet une surveillance prospective et une intervention précoce.**
- 2017 En 2017, les résultats à long terme de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques pour l'adrénoleucodystrophie cérébrale liée à l'X **chez l'adulte** ont été publiés et établissent la faisabilité, les complications et les bénéfices neurologiques potentiels (*Kühl et al*).
- Les premiers résultats de la deuxième étude menée chez 17 garçons suggèrent que la **thérapie génique** Lenti-D pourrait constituer une alternative sûre et efficace à la greffe de cellules souches allogéniques chez les garçons atteints d'adrénoleucodystrophie cérébrale à un stade précoce (*Eichler et al*).
- 2021 **La thérapie génique dans l'ALD cérébrale reçoit un avis favorable** du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Suite au dépistage néonatal de l'ALD, son incidence est évaluée à 1/15 000 naissances.