

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 433

MALADIE DE CANAVAN
OU ACIDURIE N-ACÉTYL ASPARTIQUE
(A PROPOS D'UN CAS)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Otman BOUZOUBA
Né le 10 Juin 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Maladie de Canavan – N-acétyl aspartique – Aspartoacylase –
Macrocéphalie – Thérapie génique.

JURY

Mr. A. AGADR

Professeur de Pédiatrie

Mr. R. ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Mme. A. HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Mme. M. EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

Mr. H. EN-NOUALI

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

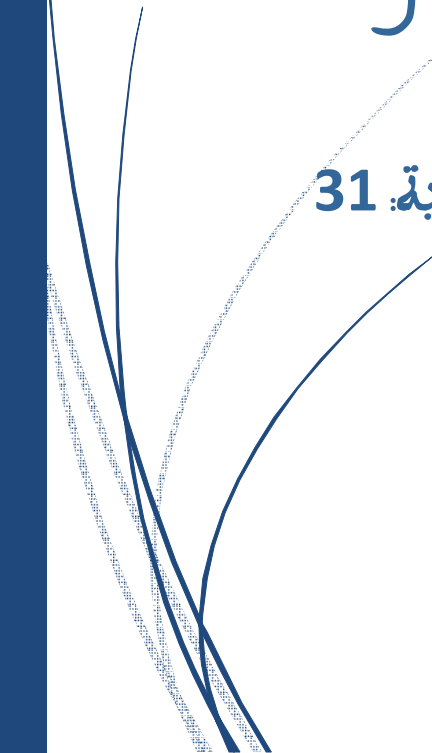
JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie



Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale

Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie



PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation

Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira

Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie



Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

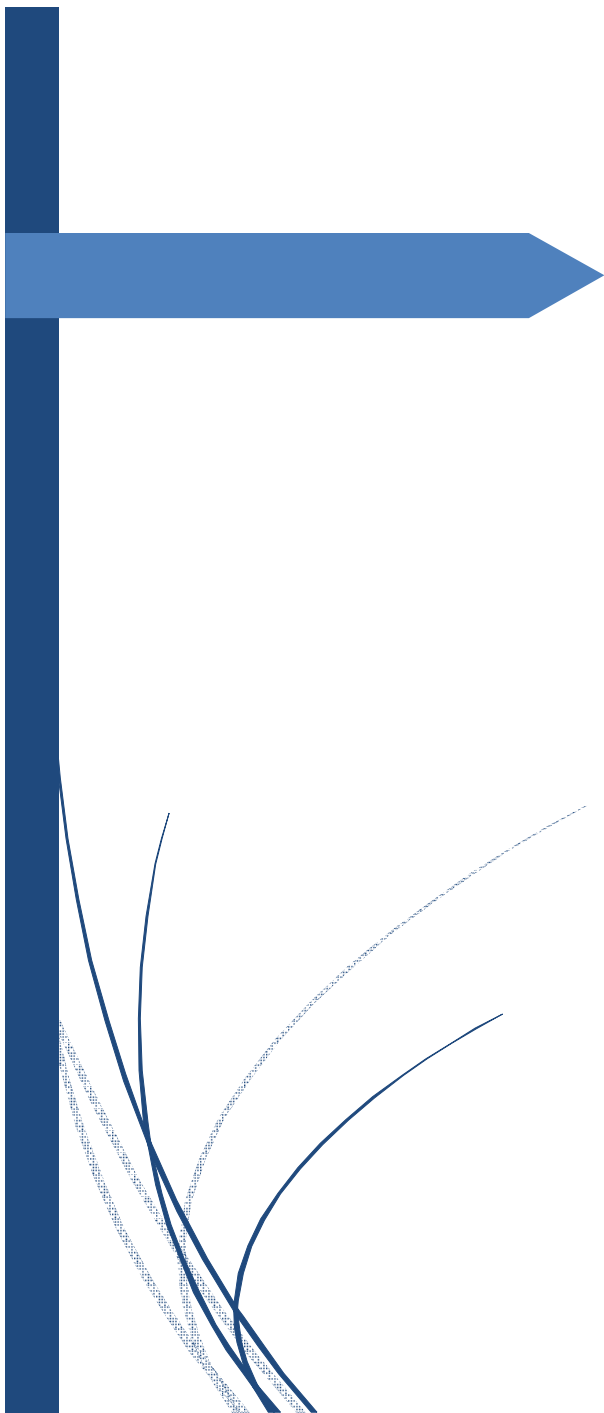
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A la mémoire de ma défunte mère Rajae

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient
montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout
au long de mon parcours.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant
toutes les années de mes études, tu as toujours été présente
à mes cotés pour me consoler quand il fallait.*

*En ce jour mémorable, je te dédie ce travail en signe de ma vive
reconnaissance et mon profond amour
que j'ai toujours eu pour vous.*

A mon très cher père Abdelmajid

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

À ma très chère femme Sarra

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé la femme de ma vie
et la lumière de mon chemin.*

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

*Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal,
ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.*

Sans ton aide et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.*

A mon très cher frère Aziz

*En témoignage de toute l'affection et des profonds
sentiments fraternels que je te porte et de l'attachement qui nous unit.*

Je te souhaite du bonheur et du succès dans toute ta vie.

A tout les membres de ma famille

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont
été pour moi d'un grand réconfort.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé,
bonheur et prospérité.*

A mes chers ami(e)s

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi
des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de
tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie
ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A mes camarades de promotion

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection
que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*A tous ceux qui me sont chers
et que j'ai omis de citer.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche d'
e soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*



Remerciements

A notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur A. AGADR

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand
honneur que vous nous faites en acceptant de présider
le jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité
ont toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude
et haute considération.*

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur R. ABILKASSEM
Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.

Nous souhaitons être digne de cet honneur.

*Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant
vos précieux et pertinents conseils.*

*Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien
lors de la réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur A. HASSANI

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous
nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance
et de l'estime que je porte à votre personne.*

Veuillez croire à nos sincères remerciements.

À notre maître et juge de thèse
Madame le professeur M. EL KABABRI
Professeur de pédiatrie à l'hôpital d'enfant de Rabat

C'est pour nous un immense privilège de vous
voir accepter de juger ce travail.

Veillez croire cher maître à notre très haute considération
et notre profond respect.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur H. EN-NOUALI
Professeur de radiologie à l'HMIM V de Rabat

C'est pour nous un immense privilège de vous
voir accepter de juger ce travail.

Veillez croire cher maître à notre très haute
considération et notre profond respect.

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AEL : Association européenne des leucodystrophies.

AG-I: Acidurie glutarique type I.

Ala: Alanine.

Arg: Arginine.

Asn: Asparagine.

Asp NAT: L-aspartate N-acétyl transférase.

ASPA: Aspartoacylase.

ASPAKO: Aspartoacylase knockout.

BHE: Barrière hémato-encéphalique.

CA : Calcium acétate.

CDB : Calorimétrie différentielle à balayage.

CD-like: Canavan Disease like.

CG-SM : Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie.

COF : Circonférence occipito-frontale.

CSN : Cellules souches neuronales.

GCDH: Glutaryl Co-enzyme A déshydrogénase.

GCPII: Glutamate carboxypeptidase II.

GFAP: Glial fibrillary acidic protein.

Glu: Glutamate.

Gly: Glycine.

GPX: Glutathion peroxydase.

GTA: Glycéryl triacétate.

His: Histidine.

iNOS : Inductible nitric oxyde synthase : Oxyde nitrique synthase inductible.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

Li : Lithium.

LiC₆H₅O₇ : Citrate de lithium.

LiCl : Chloride de lithium.

Lys : Lysine.

NAA : acide N-acétyl-aspartique.

NAAG: N-acétyl-aspartyl glutamate.

NO : Nitric oxyde : Oxyde nitrique.

OL : Oligodendrocyte.

ROS: Reactive oxygen species = espèces réactives de l'oxygène.

Ser : Serotonine.

SNC : Système nerveux central.

SOD: Superoxyde dismutase.

TDM: Tomodensitométrie.

TSD: Tay Sachs Disease: Maladie de Tay Sachs.

Tyr: Tyrosine.

VAA : Virus adéno-associés.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : IRM cérébrale de notre patient à l'âge de 14 mois. Coupe axiale T2 passant par les noyaux gris : Hypersignal de la substance blanche atteignant les fibres en U.

Figure 2 : IRM cérébrale de notre patient à l'âge de 14 mois. Coupe axiale T2 passant par les thalami : Hypersignal de la substance blanche atteignant les fibres en U et les thalami.

Figure 3 : Photos de notre patient à l'âge de 3 ans et 3 mois.

Figure 4 : IRM cérébrale de notre patient à l'âge de 3 ans et 3 mois. Coupe axiale T2 (A) et coronale (B) passant par les thalami : Hypersignal de la substance blanche atteignant les fibres en U et les thalami avec hydrocéphalie.

Figure 5 : Spectroscopie par résonance magnétique cérébrale de notre patient à l'âge de 3 ans et 3 mois : Pic de NAA avec un rapport NAA/Créatine de l'ordre de 3.

Figure 6 : Interactions cellulaires dans le cycle du NAA.

Figure 7 : Théorie de la pompe à eau.

Figure 8 : Théorie de la démyélinisation / dysmyélinisation.

Figure 9 : Théorie du stress oxydatif.

Figure 10 : Cerveau d'un nourrisson, décédé à l'âge de 16 mois et demi, incliné pour montrer les parties orbitales des pôles frontaux.

Figure 11 : Sections horizontales des lobes occipitaux (Nourrisson décédé à l'âge de 16 mois et demi).

Figure 12 : Section de la substance blanche sous-corticale du lobe frontal montrant une dégénérescence spongieuse et une astrocytose.

Figure 13 : schéma du chromosome 17 montrant la localisation du gène codant pour l'enzyme ASPA.

Figure 14 : Carte restreinte du gène humain de l'ASPA.

Figure 15 : Structure de l'enzyme ASPA chez le rat (rASPA).

Figure 16 : Comparaison des cavités de liaison des substrats de la rASPA (A) et de la carboxypeptidase A (B).

Figure 17 : Mécanismes d'actions proposés de l'enzyme ASPA.

Figure 18 : Stabilité des mutants de l'aspartoacylase et corrélation avec la perte de l'activité catalytique et le phénotype de la maladie.

Figure 19 : Photo d'une fille de 23 mois ayant la maladie de Canavan avec une macrocéphalie. La tête doit être soutenue.

Figure 20 : Système de chromatographie en phase gazeuse.

Figure 21 : Résultats de l'échographie transfontanellaire d'un patient à la naissance. Coupe coronale (a) et sagittale (b, c). Noter une augmentation de l'échogénicité de la substance blanche, du thalamus et du caudé.

Figure 22 : Résultats de l'échographie transfontanellaire d'un patient à l'âge de 4 mois.

Figure 23 : TDM réalisée sans contraste montrant une hypodensité homogène dans la substance blanche.

Figure 24 : IRM et spectroscopie par résonnance magnétique (SRM).

Figure 25 : (A) Coupe axiale pondérée en T1 du cerveau passant les noyaux gris centraux montrant une faible intensité de signal homogène au niveau de la substance blanche.

(B) Coupe axiale pondérée en T2 du cerveau au même niveau que A, montrant une intensité de signal élevée au niveau de la substance blanche

Figure 26 : Détection du pic NAA nettement surélevé sur des images spectroscopiques chez des patients atteints de la maladie de Canavan.

Figure 27 : IRM cérébrale en coupe axiale : hyperintensité T2 bilatérale symétrique de la substance blanche, avec atteinte des fibres sous-corticales en U.

Figure 28 : Aspect histologique montrant des dépôts de fibres de Rosenthal.

Figure 29 : TDM cérébrale d'un garçon âgé de 17mois atteint de la maladie d'Alexander.

Figure 30 : IRM cérébrale d'un garçon âgé de 5ans atteint de la maladie d'Alexander.

Figure 31 : IRM axiale T2 d'un patient atteint de l'acidurie glutarique type I.

Figure 32 : Fond d'oeil d'un patient atteint de la maladie de Sandhoff.

Figure 33 : TDM cérébrale d'un patient atteint de la maladie de Sandhoff.

Figure 34 : IRM cérébrale d'un patient atteint de la maladie de Sandhoff.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Repères des structures myélinisées en séquence pondérée T1.

Tableau II : Repères des structures myélinisées en T2.

Tableau III: Fréquence des porteurs des mutations du gène de la maladie de Canavan chez les individus juifs ashkénazes.

Tableau IV : Nombre de cas de leucodystrophies recensés par l'AEL au 25/09/2008 : Seuls sont comptabilisés les malades dont la pathologie a été clairement identifiée comme une leucodystrophie et qui ont eu connaissance de l'existence de l'AEL.

Tableau V : Rôle proposé des résidus sélectionnés du site catalytique de l'ASPA humaine (hASPA).

Tableau VI : Catégorisation des mutations faux-sens entraînant la maladie de Canavan.

Tableau VII : Propriétés biochimiques des mutants de l'aspartoacylase.

Tableau VIII : Taux du NAA dans l'urine et le plasma des patients atteints de la maladie de Canavan.

Tableau IX : Acide aspartique dans l'urine après l'hydrolyse avec les fibroblastes de peau chez les patients atteints de la maladie de Canavan et chez les sujets témoins.

Tableau X : Activité de l'aspartoacylase dans les fibroblastes cutanés de 2 patients atteints de la maladie de Canavan et dans d'autres cellules en culture.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PATIENT ET METHODES	4
DISCUSSION	15
I) RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA MYELINISATION NORMALE CHEZ L'ENFANT	16
II) HISTORIQUE	21
III. EPIDEMIOLOGIE.....	23
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	25
A. Metabolisme de NAA	25
B. Pathogénie : théories derrière l'étiologie moléculaire de la maladie de Canavan	28
1) Théorie de la pompe à eau et du déséquilibre osmolytique	28
2) Théorie de la dysmyélinisation	30
3) La déficience en acétate compromet la différenciation des oligodendrocytes	32
4) Théorie du repliement et de la stabilisation des protéines	32
5) Théorie du stress oxydatif	33
V. NEUROPATHOLOGIE	36
VI. GENETIQUE	40
A. Structure du gène ASPA et sa principale localisation	40
B. Structure ASPA, son rôle et sa principale localisation	42
C. Corrélation avec le phénotype de la maladie.....	50
VII. DESCRIPTION CLINIQUE	57

VIII. PARACLINIQUE	62
A) Biochimie	62
1) Dosage du NAA.....	62
a) Technique	62
b) Résultats	65
2) Dosage de l'acide aspartique	65
3) Dosage de l'activité de l'ASPA	66
B. Radiologie	67
1) Echographie transfontanellaire (ETF)	68
2) Tomodensitométrie cérébrale (TDM)	71
3) IRM cérébrale et spectroscopie par résonance magnétique cérébrale	72
a) Technique	72
b) Résultats	74
IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DEVANT UNE MACROCEPHALIE AVEC LEUCODYSTROPHIE A L'IRM :	78
A. Maladie d'Alexander.....	78
B. Acidurie glutarique type 1	82
C. Gangliosidoses GM2	86
1) La maladie de Sandhoff	86
2) La maladie de Tay-Sachs	87
X. DIAGNOSTIC ANTENATAL.....	90
XI) TRAITEMENT.....	91
A. Traitements palliatifs	91
1) Prise en charge respiratoire	91
2) Kinésithérapie	92
3) Nutrition et croissance	92

B. Traitements symptomatiques	93
C. Traitements curatifs	93
I) Approches thérapeutiques non génétiques	93
1) Réduction des niveaux NAA du SNC	93
2) Elimination de l'eau	96
3) Accumulation de NAA et le stress oxydatif	97
a) Acide lipoïque.....	97
b. Supplémentation par l'acétate	97
c. Substrats énergétiques	98
d. Thérapie cellulaire	99
e. Nouvelles approches pharmaceutiques	100
f. Blocage du catabolisme du NAAG	101
II) Thérapie génique utilisant la stratégie de remplacement des gènes...	101
D. Perspectives et orientations futures.....	107
CONCLUSION	109
RESUMES	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115



Introduction

La maladie de Canavan, également connue sous le nom de « Maladie Canavan – Van Bogaert Bertrand » ou « acidurie N-acétyl-aspartique » (NAA), est une maladie héréditaire, de transmission autosomique récessive, caractérisée par une leucodystrophie sévère progressive et une dégénérescence spongiforme diffuse de la substance blanche.

Elle est due à un déficit en aspartoacylase (ASPA), enzyme qui hydrolyse l'acide N-acétyl-aspartique (NAA) en aspartate et en acétate.

Elle est particulièrement fréquente chez les populations Juives Ashkénazes de l'Europe de l'Est mais peut toucher toutes les populations.

Le gène codant pour l'enzyme ASPA est situé sur le bras court du chromosome 17 (17p13-ter). Plus de 70 mutations ont été identifiées jusqu'à présent.

Sur le plan clinique, trois formes sont à distinguer selon l'âge d'apparition des symptômes et leurs sévérités :

- La forme congénitale : la plus grave avec des symptômes sévères apparaissant dès les premières semaines de vie.
- La forme infantile : la plus commune, aussi sévère avec un début vers l'âge de 2 à 6 mois. Les principaux symptômes de la forme infantile apparaissent avant l'âge d'un an et sont l'hypotonie, l'irritabilité, le défaut de maintien de la tête, la régression psychomotrice et la macrocéphalie qui apparaît avec la progression de la maladie.
- La forme juvénile avec des symptômes modérés apparaissant vers l'âge de 5 ans suivie d'une dégradation progressive.

Le diagnostic est évoqué sur les données de l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) cérébrale qui montre une leucodystrophie diffuse et symétrique sans prédominance focale et la spectro IRM qui met en évidence une augmentation caractéristique du pic de NAA, comparativement aux taux de choline et de creatine au niveau de la substance blanche frontale. Il est confirmé par la chromatographie des acides organiques urinaires qui montre une augmentation du taux de NAA et le dosage de l'activité enzymatique.

Sur le plan neuropathologique, la substance blanche présente une dégénérescence spongieuse due au développement d'un œdème et la formation de multiples vacuoles intramyéliniques.

Sur le plan thérapeutique, C'est une maladie incurable jusqu'à présent et le traitement reste avant tout symptomatique. Cependant, deux approches tentent de trouver un traitement curatif notamment une approche thérapeutique non génétique et une thérapie génique.

Le pronostic est péjoratif pour les formes congénitales et infantiles.

Dans ce travail, nous mettons le point sur cette pathologie rare en décrivant l'observation clinique d'un nourisson qui a la forme infantile de la maladie de Canavan et à la lumière des données de la littérature nous essayerons de dégager les aspects : épidémiologique, physiopathologique, génétique, clinique, histologique, thérapeutique et évolutif de cette maladie.



Patient et méthodes :

OBSERVATION :

+ IDENTITE : Ilyas est un nourrisson de sexe masculin, né le 11 juillet 2014, âgé de 14 mois le jour de son admission, unique de sa famille, originaire et habitant à Fès, mutualiste des Forces Armées Royales.

+ MOTIF D'HOSPITALISATION : Régression psychomotrice

+ ANTÉCÉDENTS :

❖ Personnels :

- Ilyas est issu d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par césarienne pour toxémie gravidique avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Les paramètres anthropométriques à la naissance étaient : Poids de 3000 g, Taille de 50 cm et un périmètre crânien de 36 cm.
- Alimentation : allaitement maternel exclusif pendant 5 mois puis mixte, la diversification alimentaire à partir de l'âge de 8 mois.
- Vaccination : vaccination est à jour selon le programme national d'immunisation.
- Développement psychomoteur :
 - Tenue de la tête à l'âge de 3 mois puis perte de cette acquisition rapidement.
 - Position assise sans appui et avec appui non acquises de même la position debout avec appui.
 - Préhension : pas de pince pouce indexe.
 - Sociabilité : acquisition du sourire, réponse à 40 jours.

- Langage : non acquis.
- Pas d'hospitalisation antérieure ni d'intervention chirurgicale.

❖ Familiaux :

- Parents consanguins au premier degré, mère âgée de 24 ans bien portante, père âgé de 27 ans bien portant.
- Il n'y a pas de notion de maladies héréditaires dans la famille et pas de notion de cas similaire dans la famille.

+ HISTOIRE DE LA MALADIE

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 4 mois par la constatation des parents d'une régression psychomotrice (perte de la poursuite oculaire, perte de la tenue de la tête, la non acquisition de la position assise avec et sans appuis) associée à une macrocrânie progressive et un retard staturo-pondéral, sans notion de convulsion.

Après plusieurs consultations à Fès, il a été adressé dans notre formation à l'âge de 14 mois pour prise en charge diagnostic et thérapeutique.

+ EXAMEN CLINIQUE :

1) Examen général :

Nourrisson en assez bon état général, apyrétique, poids : 8,5 kg (M), taille : 78 cm (M),

PC : 51,5 cm (+3DS), Fréquence cardiaque : 100 battements par minute, Fréquence respiratoire : 27 cycles par minute, Tension artérielle : 90/60 mmHg, TRC inférieur à 3''. SaO₂ : 95%.

2) Examen neurologique :

- Pas de tenue de la tête, ni de poursuite oculaire, ni préhension, le contact est pauvre.
- Motricité : hypotonie axiale manifeste et hypertonie périphérique
- Sensibilité superficielle est conservée.
- Réflexes ostéo-tendineux : exagérés avec un signe de Babinski en flexion bilatérale.
- Réflexes cutanés abdominaux : présents.
- Examen des paires crâniennes : difficile à préciser.

3) Examen cutané : il n'y a pas de taches achromiques ou taches café au lait.

4) Reste de l'examen somatique : est sans particularité.

+ CONCLUSION :

Ilyas âgé de 14 mois, fils unique, issu de parents consanguins au premier degré, les périodes péri et néonatales sont sans particularité, hospitalisé pour une régression psychomotrice avec macrocéphalie progressive dont l'examen trouve un retard psychomoteur avec macrocéphalie.

+ DISCUSSION DIAGNOSTIC :

Devant la régression psychomotrice survenant avant l'âge d'un an, la macrocéphalie progressive et la consanguinité des parents, une maladie neuro-métabolique est suspectée notamment :

Une maladie de Canavan (dégénérescence spongieuse du névraxe), une maladie d'Alexander, une Acidurie glutarique type 1 et une Gangliosidose à GM2 (Sandhoff, Tay Sachs).

+ PARACLINIQUE :

- TDM cérébrale : hypodensité diffuse de la substance blanche cérébrale.
- IRM cérébrale avec séquence de diffusion : Elle a montré une atrophie cortico sous corticale, un aspect en hyper signal T2, hypo signal T1 de la substance blanche cérébrale en sus et sous tentoriel (figures 1 et 2) :
- En sus-tentoriel, cet aspect intéresse la substance blanche sous corticale et juxta-corticale (fibres en U), les thalami et les pallidums avec un hyper signal en séquence de diffusion B1000.
- En sous tentoriel, ces anomalies intéressent la partie postérieure du tronc cérébral, les noyaux dentelés et la substance blanche cérébelleuse. L'ensemble de ces anomalies sont bilatérales et symétriques.

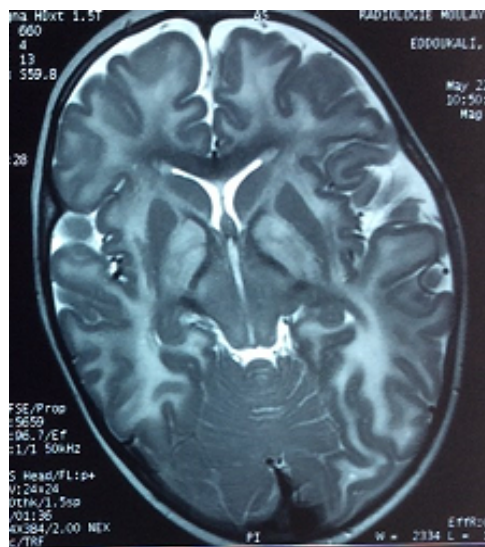


Figure 1 : IRM cérébrale de notre patient à l'âge de 14 mois. Coupe axiale T2 passant par les noyaux gris : Hypersignal de la substance blanche atteignant les fibres en U.



Figure 2 : IRM cérébrale de notre patient à l'âge de 14 mois. Coupe axiale T2 passant par les thalami : Hypersignal de la substance blanche atteignant les fibres en U et les thalami.

- Examen ophtalmologique :
 - Ebauche de fixation et de poursuite.
 - Réfraction sous mydriaticum montre une hypermétropie.
 - Examen du segment antérieur et du fond d'œil ne montrent pas d'anomalies.
- Electro- encéphalogramme : normal
- Sur le plan biologique :
 - Hémogramme : Leucocytes : 9100/mm³ dont 1700 PNN et 5800 lymphocytes. Hémoglobine : 11,2 g/dl VGM : 74,5 fl TCMH : 24,9, plaquettes : 408000/mm³. Frottis sanguin est normal.

- Ionogramme sanguin : il n'y a pas de perturbation hydro-électrolytique ni enzymatique hépatique.
- Fonction rénale : urée : 0,17 g/l, Créatinine : 4g/l.
- Hémostase : TP 91% TCA : 34,3''/33''
- Bilan phosphocalcique : calcium : 95 mg/l, Phosphore : 40 mg/l.
- Electrophorèse des protides : normale
- Fer sérique : 37 µg/dl, Ferritinémie : 20 ng/ml.
- LDH : 321 UI/l.
- Bilan lipidique : cholestérol : 1,59 g/l, Triglycérides : 1,15 g/l.
- Etude du LCR : aspect clair, protéines : 0,23 g/l, glucose : 0,64 g/l, chlore : 124 mmol/l.
- Bilan métabolique :
 - Amonième : 50 µg/dl (31,6-123)
 - Acide lactique : 140 mg/l (45-198)
 - Chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires : normale
 - Dosage des acides organiques urinaires :
 - ° Très importante augmentation de l'acide 21 N- acétyl aspartique.
 - ° Augmentation de l'acide alphacétoglutarique.
 - ° Ce profil confirme le diagnostic de la maladie de Canavan.
- Dosage de l'activité de l'aspartoacylase (ASPA) dans les leucocytes a été effondrée (0,5) (Aspartoacylase témoin = 15,2).
- Etude génétique est en cours.

+ CONCLUSION GENERALE :

Ilyas âgé de 14 mois, fils unique, issu de parents consanguins au premier degré. Les périodes péri et néonatales étaient sans particularités. Le diagnostic de la maladie de Canavan a été suspecté devant la régression psychomotrice, la macrocéphalie, les données de l'IRM cérébrale qui ont montré un aspect en hyper signal T2, hypo signal T1 de la substance blanche cérébrale en sus et sous tentoriel avec atteinte des fibres en U, les thalami et les pallidums et un hyper signal en séquence de diffusion. Il a été confirmé devant l'augmentation de l'acide 21 N-acétyl aspartique et de l'acide alphacétoglutarique urinaire sur la chromatographie des acides organiques urinaires et surtout l'effondrement de l'activité enzymatique de l'aspartoacylase (ASPA) dans les leucocytes.

+ TRAITEMENT :

- Une rééducation fonctionnelle et psychomotricienne à raison de 2 séances/semaine.
- Alimentation semi-liquide.
- Position proclive.

+ EVOLUTION :

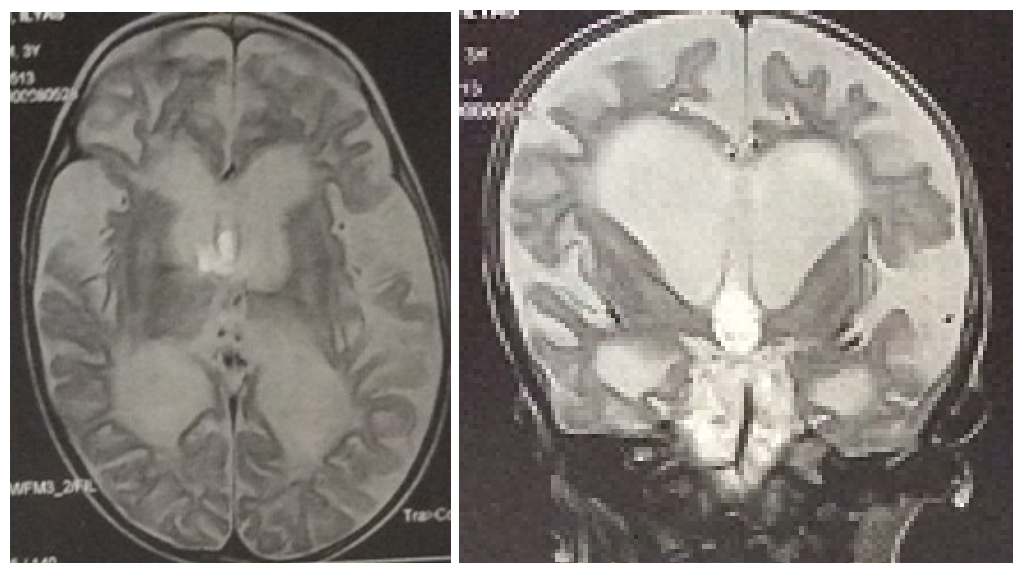
- L'enfant a été revu à l'âge de 3 ans et 3 mois.
- L'évolution a été marquée par une dégradation neurologique progressive conduisant à un état grabataire. Il n'y a aucune acquisition motrice, pas de parole, apparition d'un nystagmus patent.
- L'examen retrouve un enfant en mauvais état général, pâle, dénutrit, grabataire avec un retard staturopondéral à (-2DS) contrastant avec

une macrocranie à (+3DS). L'examen neurologique trouve une hypotonie axiale massive et une hypertonie périphérique avec un syndrome pyramidal manifeste et une hyperéflexie.

- L'examen ophtalmologique met en évidence un nystagmus avec une pâleur papillaire temporale bilatérale.
- L'IRM cérébrale a montré une leuco-encéphalopathie avec un aspect réduit de la substance blanche qui est légèrement en hypo signal T1 et hyper signal T2 ainsi qu'une atrophie corticale et sous corticale en sus et en sous tentoriel (figure 4).
- L'analyse des séquences de spectroscopie objective un pic de NAA avec un rapport NAA/Créatine de l'ordre de 3 (figure 5).



Figure 3 : Photos de notre patient à l'âge de 3 ans et 3 mois.



A

B

Figure 4 : IRM cérébrale de notre patient à l'âge de 3 ans et 3 mois. Coupe axiale T2 (A) et coronale (B) passant par les thalami : Hypersignal de la substance blanche atteignant les fibres en U et les thalami avec hydrocéphalie.

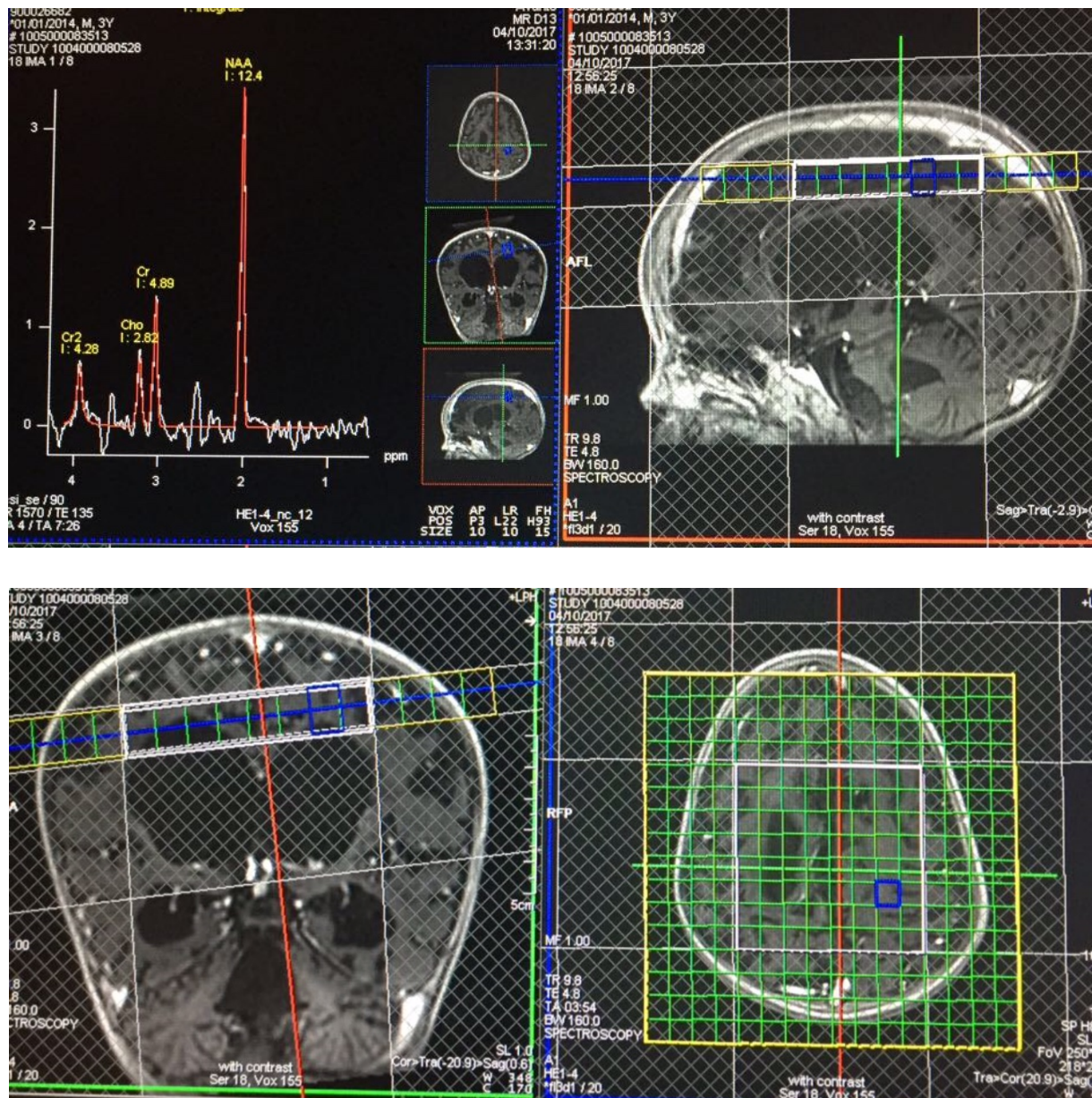
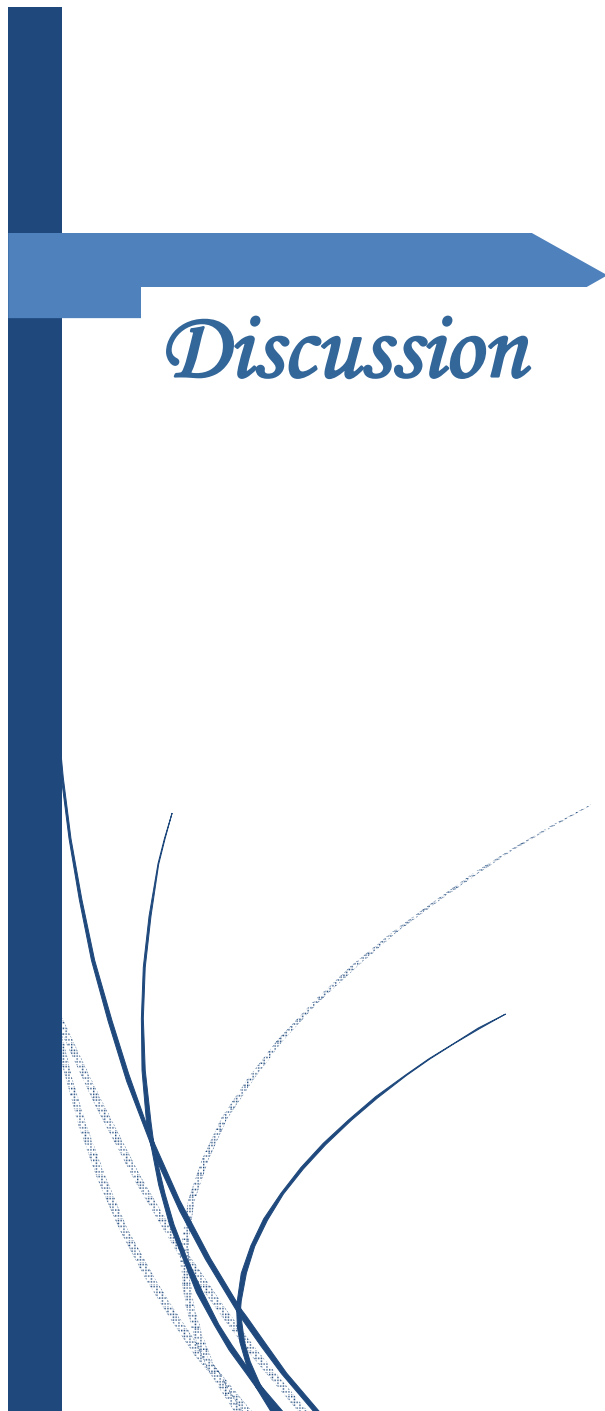


Figure 5 : Spectroscopie par résonnance magnétique cérébrale de notre patient à l'âge de 3 ans et 3 mois : Pic de NAA avec un rapport NAA/Créatine de l'ordre de 3.



I) RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LA MYELINISATION NORMALE CHEZ L'ENFANT : [1]

La myéline est une composante essentielle de la substance blanche mais elle est également présente dans la substance grise.

Elle se distingue par sa richesse en graisses (70 % de sa structure), essentiellement cholestérol, glycolipides et phospholipides. Sa composition protéique est relativement simple et son contenu en eau est pauvre.

Dans le système nerveux central, la myéline est produite par les oligodendrocytes en interaction avec les axones et les astrocytes. La myélinisation débute vers les 26 semaines d'âge gestationnel. Elle intéresse tout d'abord le système nerveux périphérique puis la moelle, complètement myélinisés à la naissance à terme. La myélinisation cérébrale est très active lors des 2 premières années de vie puis se poursuit pendant 10 à 15 ans.

La progression intracérébrale se fait dans le sens caudocranial et centrifuge. La myélinisation cérébrale débute donc en fosse postérieure puis en sus-tentorial où elle progresse des régions postérieures vers les régions frontales et des zones périventriculaires vers les fibres en U sous-corticales. De nombreux gènes spécifiques sont impliqués dans l'élaboration de la myéline cérébrale.

L'IRM permet d'étudier in vivo la myélinisation normale et de fixer des repères précis permettant dès les premières semaines de vie de distinguer ce qui est normal de certains aspects pathologiques. Pendant les 6 premiers mois de vie, les séquences pondérées T1 sont les plus sensibles.

La substance blanche non myélinisée, et donc riche en eau, est hypo-intense à la substance grise. Progressivement, elle devient en iso- puis en hypersignal et vers l'âge de 10-12 mois, l'aspect en T1 est comparable à celui de l'adulte (Tableau I). À partir de 6 mois, les séquences en T2 deviennent très utiles pour compléter l'analyse en T1. La substance blanche non myélinisée est hyperintense par rapport à la substance grise. Progressivement, elle devient iso- puis hypo-intense (Tableau II). Cette « sémiologie » de la myélinisation a été élaborée sur les séquences de spin-écho T1 et T2 qui restent les séquences de référence.

Zones de myélinisation tardive

Il peut persister bien après 2 ans des zones en hypersignal T2 et FLAIR, en arrière des carrefours ventriculaires. Ces hypersignaux sont le plus souvent peu marqués en intensité.

Le contour ventriculaire en regard est régulier et il existe souvent une fine bande de substance blanche normalement myélinisée entre la paroi épendymaire et la zone anormale. Le volume global de substance blanche régionale est normal et le reste de la substance blanche cérébrale est de signal habituel. Ces zones dites de « myélinisation tardive » ne doivent pas être interprétées comme pathologiques, ceci au moins jusqu'à l'âge de 5 ans.

Espaces de Virchow-Robin

Les espaces de Virchow-Robin correspondent à des zones liquidiennes dont la nature reste discutée. Ils sont visibles, sans signification pathologique, chez 25 à 30 % des enfants. Leur signal est identique à celui du liquide céphalo-rachien (LCR) sur les séquences en spin écho. En revanche en FLAIR, ils peuvent

s'annuler incomplètement restant en hypersignal relatif. Leurs limites sont toujours nettes et leur forme peut être ovalaire, ronde ou linéaire. Parmi les critères diagnostiques, on retient la localisation, préférentiellement le long des artères lenticulostriées, dans la substance blanche profonde plutôt postérieure, dans la substance blanche sous-corticale des régions insulaires et en regard de la commissure blanche antérieure. Le plus souvent bilatéraux, ils peuvent être asymétriques en nombre et en taille. Celle-ci est habituellement réduite, classiquement inférieure à 5 mm. Dans certains cas, ils apparaissent élargis, leur taille pouvant atteindre un à plusieurs centimètres. Il ne s'agit plus alors de variante de la normale et un bilan devient nécessaire pour écarter en particulier la possibilité de mucopolysaccharidose.

Tableau I : Repères des structures myélinisées en séquence pondérée T1 [1].

Age	Structures hyperintenses en T1
Naissance	Régions postérieures du tronc cérébral
	Pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs
	Bras postérieur de la capsule interne
	Régions centrales des centres semi-ovales
3 mois	
	Régions antérieures du tronc cérébral
	Pédoncules cérébelleux moyens
	Ensemble de la capsule interne
	Radiations optiques
4 mois	Régions sous-corticales des centres semi-ovales
	Cervelet d'aspect adulte
	Substance blanche profonde pariétale et occipitale
	Splénium du corps calleux
6 mois	
	Substance blanche périphérique pariétale et occipitale
	Substance blanche profonde frontale
	Ensemble du corps calleux
10-12 mois	
	Cerveau d'aspect adulte

Tableau II : Repères des structures myélinisées en T2 [1].

Age	Structures hypo-intenses en T2
Naissance	Régions postérieures du tronc cérébral
	1/2 caudale du bras postérieur de la capsule interne
6 mois	Bras postérieur de la capsule interne
	Radiations optiques
	Splénium du corps calleux
	Régions centrales des centres semi-ovales
8 mois	Régions antérieures du tronc cérébral
	Ensemble du corps calleux
12 mois	Ensemble de la capsule interne
	Substance blanche profonde pariétale et occipitale
	Régions sous-corticales des centres semi-ovales
18 mois	Substance blanche profonde frontale
24 mois	Ensemble de la substance blanche sous-corticale et fibres en U

II) HISTORIQUE : [2]

1928: Globus et Strauss ont initialement reconnu la maladie de Canavan comme une dégénérescence spongieuse du cerveau.

1931: Myrtelle May Canavan avait décrit une dégénérescence spongieuse des zones cérébrales et cérébelleuses en se basant sur les résultats des études histologiques.

1949: Van Bogaert et Bertrand sont devenus les premiers à reconnaître les caractéristiques pathologiques de la maladie de Canavan et son lien avec l'origine familiale et ethnique en se basant sur une étude réalisée chez trois nourissons Aschkénazes.

1964: Les études de Banker et al sur la transmission génétique de la maladie de Canavan permettent de déduire que le mode de transmission est autosomique récessif.

1973: Adachi et al ont proposé trois variantes phénotypiques de la maladie:

- Congénitale, la plus sévère avec des symptômes à la naissance.
- Infantile : la forme la plus répandue dans laquelle les symptômes apparaissent entre 3 et 6 mois.
- Juvénile : à début tardif, normalement après 5 ans.

1986: Kvittingen met en évidence une augmentation du NAA dans les urines chez un enfant ayant la maladie de Canavan.

1987: Hagenfeldt et al ont montré que la diminution de l'activité enzymatique de l'aspartoacylase (ASPA) est responsable d'une élévation du niveau de son substrat NAA.

1988 : Grâce à la collaboration de nombreux chercheurs, Divry et Matalon ont identifié et localisé le gène responsable de la maladie dans le chromosome 17.

1998: Traeger et Rapin ont conclu que la variabilité de la progression de la maladie peut être le résultat de facteurs environnementaux ou de modification des gènes.

1999: Elpeleg et Shaag ont identifié d'autres mutations dans le gène ASPA chez les non juifs.

III. EPIDEMIOLOGIE :

La maladie de Canavan est très répandue chez les individus Juifs Ashkénazes [2]. Elle a également été décrite dans d'autres populations non juives.

La fréquence des porteurs chez les Juifs Ashkénazes varie de 1/37 à 1/57 avec un taux de prévalence approximatif entre 1/6000 à 1/14000 [3,4].

Matalon et al ont signalé que la fréquence des porteurs des deux principales mutations responsables de la maladie est à 1/37,7 [5], tandis que Kronn et al [3] ont établi la fréquence des porteurs à 1/41 dans la population Juive Ashkénaze à New York (Tableau III) , ce qui projette le risque de survenue de la maladie à environ 1/5000 naissances [2].

La maladie est beaucoup moins fréquente chez les non Juifs [6,7]. Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour calculer un taux de prévalence dans d'autres ethnies.

Un recensement des cas de la maladie de canavan par l'association européenne des leucodystrophies (AEL) en 2008 a révélé un nombre de 7 cas en France [8] (tableau IV).

Tableau III: Fréquence des porteurs des mutations du gène
de la maladie de Canavan chez les individus juifs ashkénazes [4].

Etude	Nombre de sélectionnés	Mutations testées	Fréquence
Feigenbaum (2003)	1423	3 (A854C, C693A, C914A)	01:57
Elpeleg et al (1994)	879	1 (A854C)	01:59
Kronn et al (1995)	449	2 (A854C, C693A)	01:41
Matalon et al (1995)	4000	2 (A854C, C693A)	01:37,7

+ A854C : mutation faux sens : substitution de l'acide glutamique par l'alanine.

+ C693A : mutation non sens : substitution du résidu tyrosine par un codon stop.

+ C914A : mutation faux sens, la plus fréquente chez les non Juifs : substitution de l'alanine par l'acide glutamique.

Tableau IV : Nombre de cas de leucodystrophies recensés par l'AEL au 25/09/2008 : Seuls sont comptabilisés les malades dont la pathologie a été clairement identifiée comme une leucodystrophie et qui ont eu connaissance de l'existence de l'AEL [8].

	France	Belgique	Espagne	Lux	Suisse	Reste du Monde	TOTAL
Adrénoleucodystrophie (ALD)	182	13	5			6	206
Adrénomyélonéuropathie (AMN)	98	2				2	102
Leucodystrophie métachromatique (MLD)	119	11	1		2	5	138
Maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD)	58	3	2	1	1	3	68
Leucodystrophies d'origine indéterminée (LDI)	155	7	3	1	3	10	179
Syndrome CACH	15		1			2	18
Maladie d'Alexander	15				2	2	19
Maladie de Krabbe	21	2		1	2	3	29
Maladie de Canavan	7	1	1				9
Syndrome de Zellweger	2					1	3
Maladie de Refsum	8						8
Défaut ou retard de Myéline	19	2					21
Syndrome Aicardi-Goutières	9						9
TOTAL	708	71	13	3	10		

Au Maroc, aucun cas de la maladie de Canavan n'a été rapporté jusqu'à 2015 [9]. Cependant, Zayed et al suspectent l'existence de quelques juifs marocains porteurs de la mutation ou atteints de la maladie. Aux Etats-Unis, il y a plus de 100 000 juifs marocains, et plus de 1 millions d'israéliens sont d'origine marocaine. De ce fait, Zayed et al s'attendent à une fréquence considérable de cette maladie chez les Marocains.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le NAA est un dérivé d'acide aminé abondant dans le SNC des vertébrés avec une masse moléculaire de 175,1 Dalton [10]. C'est un paramètre biochimique fiable et spécifique de la maladie de Canavan [11]. Il sert de marqueur de l'intégrité neuronale et sa présence avec des quantités élevées indique la présence de lésions et de maladies cérébrales [10]. Sa fonction biologique n'est pas encore complètement élucidée.

A. Metabolisme de NAA :

Le métabolisme de NAA dans le système nerveux central [12, 13], est complexe et implique les trois types de cellules majeures du SNC, c'est-à-dire les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes (OL).

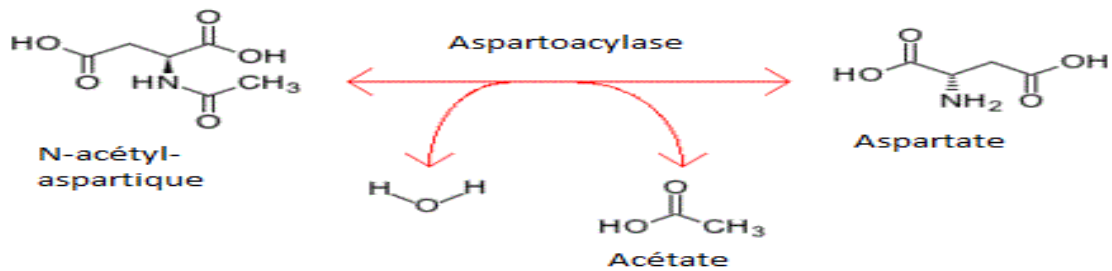
Bien que le NAA est principalement localisé dans les neurones [14, 15, 16, 17], sa présence a également été identifiée à des niveaux aussi élevés dans les précurseurs des oligodendrocytes (OL) et les OL immatures, tandis que les OL matures avaient des niveaux indétectables du NAA [16, 17].

Etapes du métabolisme du NAA (Figure 6) :

- **Etape 1:** Transformation du NAA localisé dans les mitochondries neuronales en un neurotransmetteur, le N-acétylaspartyl glutamate (NAAG) par combinaison du NAA avec le L-glutamate grâce à glutamate carboxypeptidase II (GCPII) [18].
- **Etape2:** Conversion du NAAG en NAA et L-glutamate par GCPII localisée sur la membrane plasmique astrocytaire [19].

- **Etape 3:** Hydrolyse du NAA en acétate et acide aspartique grâce à l'enzyme ASPA au niveau des oligodendrocytes. [20-22].

L'acétate dérivé du NAA est impliqué dans la synthèse des acides gras qui seront incorporés dans les lipides de la myéline [23].



- **Etape 4:** Conversion de l'aspartate et de l'acétate produits par les OL en NAA dans les neurones par l'enzyme N-acétyl transférase (NAT), qui est localisée dans les mitochondries et se trouve à des concentrations encore plus élevées dans les microsomes cérébraux [24, 25].

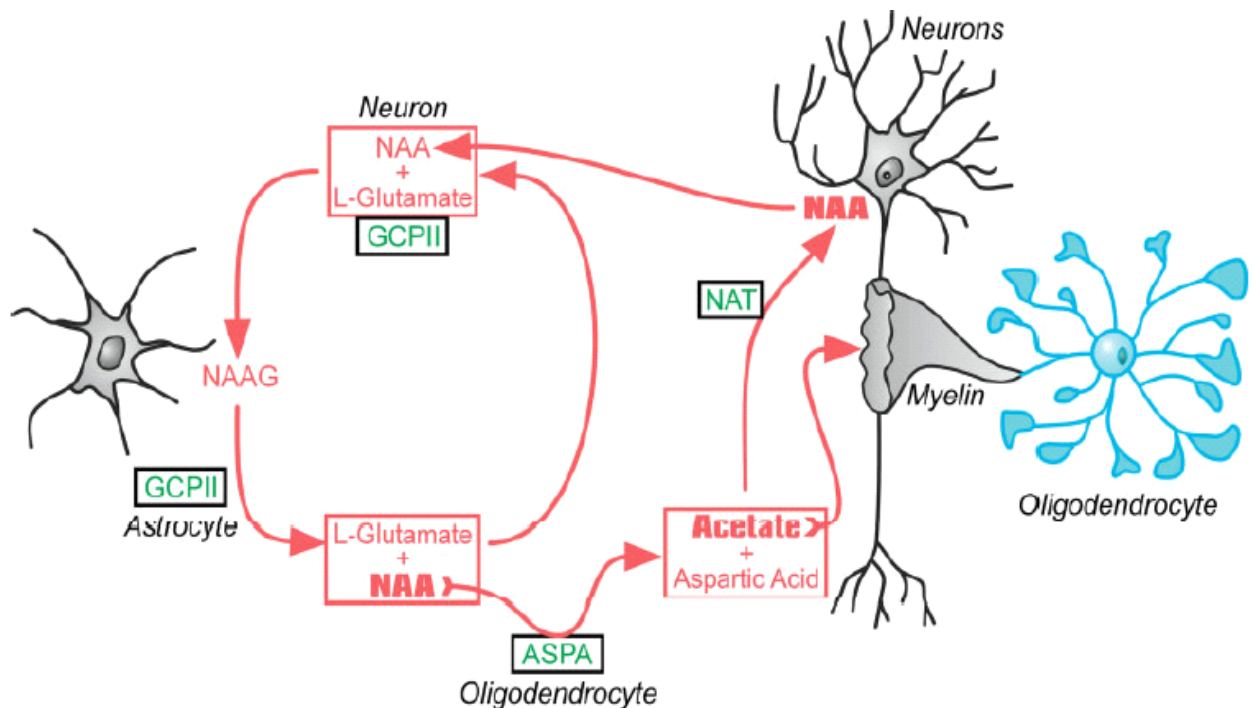


Figure 6 : Interactions cellulaires dans le cycle du NAA. Le N-acétylaspartate (NAA) est synthétisé en grandes quantités dans les mitochondries neuronales. Dans le neurone, via l'enzyme glutamate carboxypeptidase II (GCPII), le NAA et le L-glutamate peuvent former le N-acétyl aspartylglutamate (NAAG), qui est absorbé par la surface de la cellule astrocytaire. GCPII est également exprimée en astrocytes, où NAAG peut être hydrolysé en NAA et L glutamate. Le NAA peut être absorbé par des oligodendrocytes, où il est hydrolysé en acétate et en acide aspartique par l'enzyme aspartoacylase (ASPA). Cependant, le L-glutamate peut retourner en cycle au neurone pour former le NAAG. L'acétate et l'acide aspartique, en présence de N-acétyltransférase (NAT), peuvent également synthétiser le NAA dans le neurone, formant le cycle du NAA. L'acétate produit à partir de NAA est connu pour être utilisé pour la synthèse d'acides gras qui sont incorporés dans les lipides de la myéline [2].

B. Pathogénie : théories derrière l'étiologie moléculaire de la maladie de Canavan:

Pour comprendre la pathogénie de la maladie, une étude approfondie de la régulation d'ASPA dans les oligodendrocytes est nécessaire vu que la relation spécifique entre la carence en aspartoacylase et la défaillance du développement et de la myélinisation du système nerveux central reste incertaine. De nombreuses théories ont été proposées pour tenter d'expliquer cette relation.

1) Théorie de la pompe à eau et du déséquilibre osmolytique :

Le cerveau adulte est une source majeure d'eau métabolique et utilise environ 20% de l'apport calorique quotidien. L'existence d'une augmentation de la pression du LCR et d'un oedème intramyélinique dans la maladie de Canavan constitue un signe de déséquilibre suggérant l'existence d'une pompe à eau efficace [26].

La théorie suggère que l'accumulation du NAA pourrait entraîner un déséquilibre osmotique dans le cerveau [27].

Le NAA est synthétisé au niveau des neurones (compartiment anabolique) et hydrolysé au niveau des OL (compartiment catabolique).

Une pompe à eau implique la synthèse et la diffusion facilitée d'un osmolyte intracellulaire hydraté (NAA) en suivant son gradient de concentration.

Dans le cas normal, la concentration intraneuronale en NAA est de 10 à 14 mMol, tandis que sa concentration interstitielle est seulement de 80 à 100 microMol [28] indiquant un gradient de transport dirigé vers l'extérieur (milieu interstitiel périaxonal). Pour maintenir l'équilibre osmotique tissu-espace extracellulaire (dans l'espace périaxonal), le NAA est rapidement capté et hydrolysé

par les OL (grâce à l'aspartoacylase pour former l'aspartate et l'acétate) pour maintenir le gradient de concentration. Les produits métaboliques sont repris au niveau des neurones par un mécanisme de transport actif pour compléter le cycle (synthèse du NAA à partir de l'acétate et de l'aspartate) [26].

Dans le cas de cette maladie, le déficit en ASPA va entraîner un défaut de captation et d'hydrolyse du NAA par les OL, ce qui conduit à l'accumulation du NAA, qui est un important osmolyte, dans l'espace interstitiel périaxonal d'où le passage de l'eau par osmose du milieu intracellulaire vers le milieu interstitiel, ce qui est responsable d'un œdème intramyélinique, d'une augmentation de la pression du LCR et d'un rétrécissement des cellules voisines conduisant à la formation des vacuoles (figure 7).

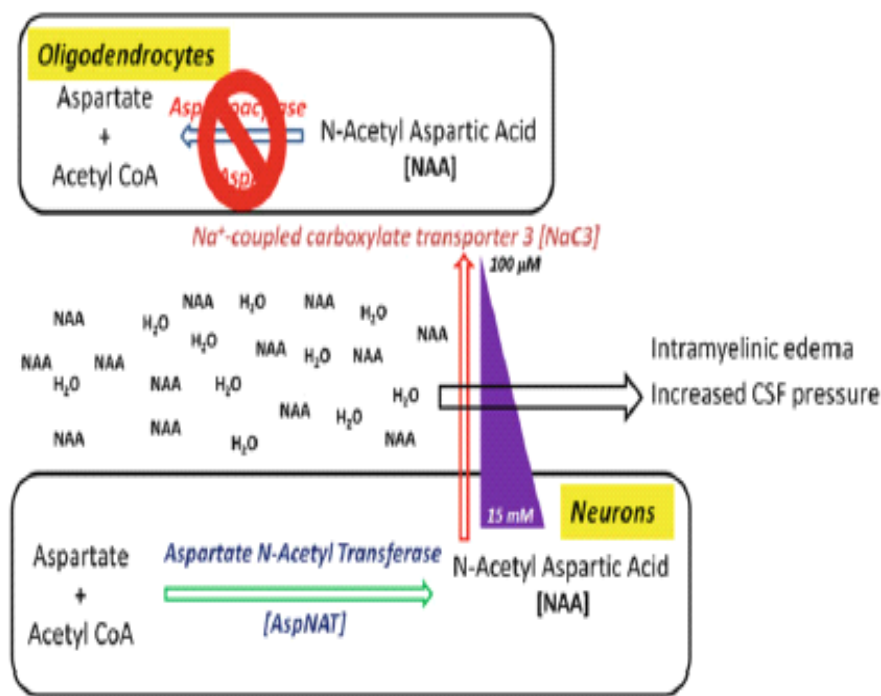


Figure 7 : Théorie de la pompe à eau : l'accumulation du NAA dans l'espace interstitiel extrait l'eau des cellules environnantes causant l'œdème dans le cerveau ainsi que le rétrécissement des cellules voisines pour donner lieu à des vacuoles [29].

2) Théorie de la dysmyélinisation :

Adamo Jr et al ont démontré que l'acétate dérivé du NAA est impliqué dans la synthèse des acides gras en observant l'existence de son incorporation maximale après l'injection du NAA à groupe acétyl marqué chez des rats juste avant et pendant la myélinisation [30].

Des études ultérieures faites par Chakraborty et al ont indiqué que le NAA est transféré de l'axone à la myéline, et que l'acétate dérivé du NAA est incorporé dans les lipides de la myéline [23].

Cette théorie suggère que la carence en acétate diminue la synthèse des lipides au niveau de la myéline dans cette maladie conduisant à la dysmyélinisation [31] (Figure 8). De plus, Bhako et al ont démontré qu'il existe des corrélations temporelles entre l'augmentation de l'activité de l'aspartoacylase et la myélinisation [32].

Madhavarao et al ont remarqué que les taux d'acétate sont diminués d'environ 80% chez les souris dont l'activité de l'aspartoacylase est effondrée (aspartoacylase knockout : ASPAKO) pendant le pic de myélinisation postnatale, tandis que les lipides myéliniques tels que les cérébrosides et les sulfatides sont réduits, ce qui est similaire chez les patients atteints de cette maladie [31, 33]. Ces données suggèrent que l'acétate dérivé de NAA est essentiel pendant la période de la myélinisation postnatale pour fournir le substrat (acétate).

Wang et al [34] ont remarqué l'existence d'une myélinisation significative, quoique structurellement anormale chez des modèles d'animaux dépourvus

d'aspartoacylase fonctionnelle, qui est probablement due à la présence de voies parallèles pour la myélinisation durant les premiers stades de la myélinogenèse.

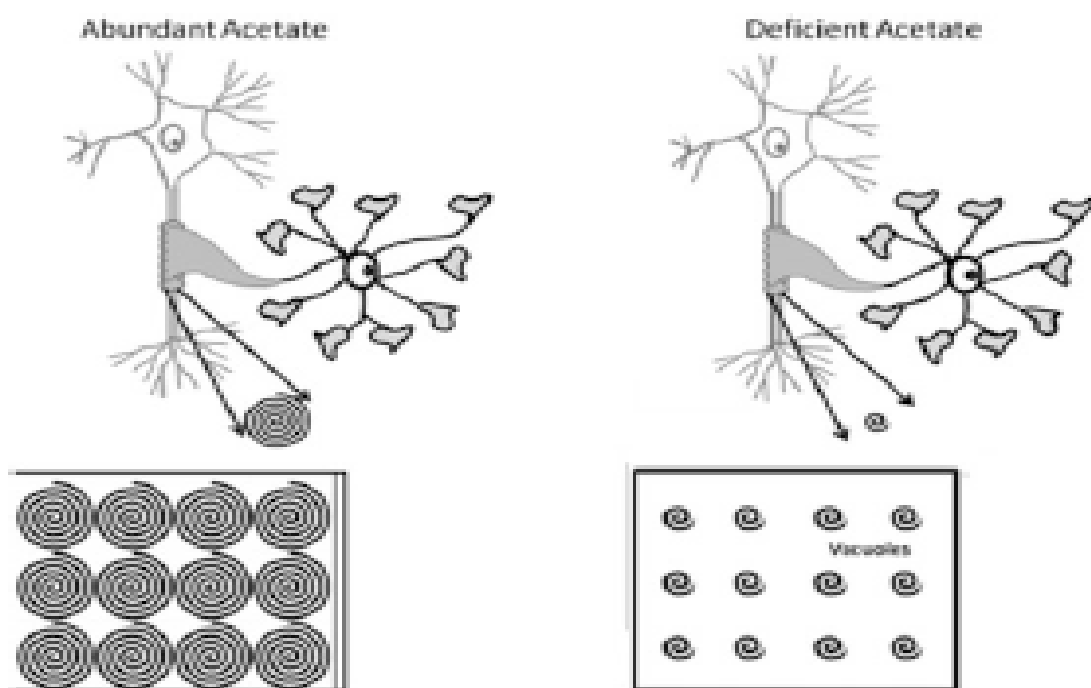


Figure 8: Théorie de la dysmyélinisation: l'acétate abondant permet une formation correcte des bicouches de myéline, tandis que dans l'insuffisance en acétate, les couches peuvent ne pas être complètement liées donnant lieu à des vacuoles dans l'espace interstitiel [29].

3) La déficience en acétate compromet la différenciation des oligodendrocytes :

Des études sur la maturation des oligodendrocytes réalisées par Copray et al ont souligné l'importance du contrôle épigénétique dans la différenciation [35]. Puisque les neurones transfèrent le NAA aux oligodendrocytes [23], l'acétate dérivé du NAA est probablement important pour les réactions d'acétylation des histones qui régulent la structure de la chromatine et la transcription des gènes dans ces cellules. La réduction spectaculaire de l'acétate résultant d'une carence en aspartoacylase pourrait entraîner un impact sur les réactions d'acétylation de l'histone empêchant ainsi la différenciation normale des oligodendrocytes et conduisant à leur mort cellulaire et à des lésions neuronales pouvant être responsables de la formation des vacuoles.

4) Théorie du repliement et de la stabilisation des protéines :

Des cellules comme les oligodendrocytes, qui possèdent des voies de sécrétion actives des protéines, sont sensibles aux désordres du repliement des protéines. Spange et al ont démontré que l'acétyl CoA (formé à partir de l'acétate dérivé du NAA) est un substrat important pour l'acétylation et la désacétylation des chaînes polypeptidiques naissantes au niveau du réticulum endoplasmique (RE) requises pour la stabilisation et le repliement correct des protéines [36]. Lin a démontré que la réduction de la disponibilité de l'acétyl CoA due à une carence en aspartoacylase pourrait avoir un effet négatif sur le repliement et la stabilisation des protéines, qui deviennent une cible pour la dégradation. Les oligodendrocytes sont très sensibles au stress associé aux perturbations dans la synthèse et le trafic des protéines au niveau du RE [37]. Kumar et al ont observé la présence d'une perte sévère de la protéine de base de la myéline et des protéines des protéolipides, combinées avec une réduction des fibres myélinisées chez les souris ASPAKO [38].

5) Théorie du stress oxydatif :

Akimitsu et al ont indiqué que l'administration intracérébroventriculaire du NAA induit des convulsions chez des rats normaux, probablement par surexcitation neuronale [39]. En outre, Tsai et al ont souligné que les patients atteints de dyskinésie tardive ont également des concentrations du NAA significativement élevées au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) comme chez les patients ayant la maladie de Canavan [40]. Les études animales réalisées par Bruce ont montré que les crises épileptiques entraînent une production des radicaux libres et des dommages oxydatifs aux protéines, aux lipides et à l'ADN cellulaires [41] indiquant que le stress oxydatif pourrait être l'une des causes possibles des désordres neurologiques. Un travail récent fait par Patel suggère que le stress oxydatif mitochondrial chronique et le dysfonctionnement résultant peuvent rendre le cerveau plus sensible aux crises épileptiques [42]. Il semble donc que le stress oxydatif peut être considéré à la fois comme une cause et une conséquence des crises épileptiques.

Le NAA favorise probablement le stress oxydatif en diminuant les défenses anti-oxydantes non enzymatiques et en favorisant les dommages oxydatifs aux lipides et aux protéines, et ceci en augmentant la synthèse des espèces réactives de l'oxygène dans le cortex cérébral (figure 9).

Pour définir le rôle du stress oxydatif dans la neurotoxicité du NAA, Pederzolli et al [43] ont étudié ses effets sur les enzymes antioxydantes comprenant la catalase, le superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPX). Le NAA inhibe les fonctions de la catalase et de la GPX indiquant l'altération de la détoxification du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂),

mais il n'a eu aucun effet sur la SOD. L'administration aiguë de NAA a également augmenté les niveaux du peroxyde d'hydrogène in vitro qui pourrait éventuellement être impliqué dans la progression de la neurodégénérescence caractéristique de la maladie de Canavan [43]. Bien que ces résultats ne puissent être extrapolés aux humains, ils révèlent des mécanismes probables de la maladie vu que les paramètres du stress oxydatif se sont produits avec des concentrations élevées de NAA (~ 4 fois plus élevée) observés par Tsai et Coyle dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de la maladie [44].

En se basant sur la supposition que le NAA peut promouvoir le stress oxydatif, aussi bien in vitro qu'in vivo, par l'augmentation de la synthèse des espèces réactives de l'oxygène et par la diminution des défenses anti-oxydantes, l'administration d'antioxydants, en particulier les vitamines E et C, pourrait être considérée comme une thérapie adjuvante pour les patients atteints de la maladie [43].

Surendran [45] a lié l'accumulation du NAA à la toxicité de l'oxyde nitrique (NO) vu qu'il augmente la régulation de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et stimule cette enzyme au niveau des neurones et des cellules endothéliales [45]. L'augmentation des niveaux du NO entraîne des perturbations dans la structure de l'ADN et augmente l'interaction des protéines [46]. En observant les divergences de poids moléculaires de l'aspartoacylase lorsqu'elle est préparée en utilisant différentes méthodes, Kaul et al [47] ont suggéré que l'ASPA peut dimériser en fonction de sa concentration. Il est possible que l'augmentation de la régulation de NO synthase comme un résultat

direct de l'accumulation du NAA pourrait nitrosyler l'ASPA provoquant ainsi sa dimérisation.

Cette hypothèse suggère que l'augmentation de la régulation de NO synthase, par l'accumulation du NAA, et le dysfonctionnement de l'aspartoacylase pourraient être cycliquement liées.

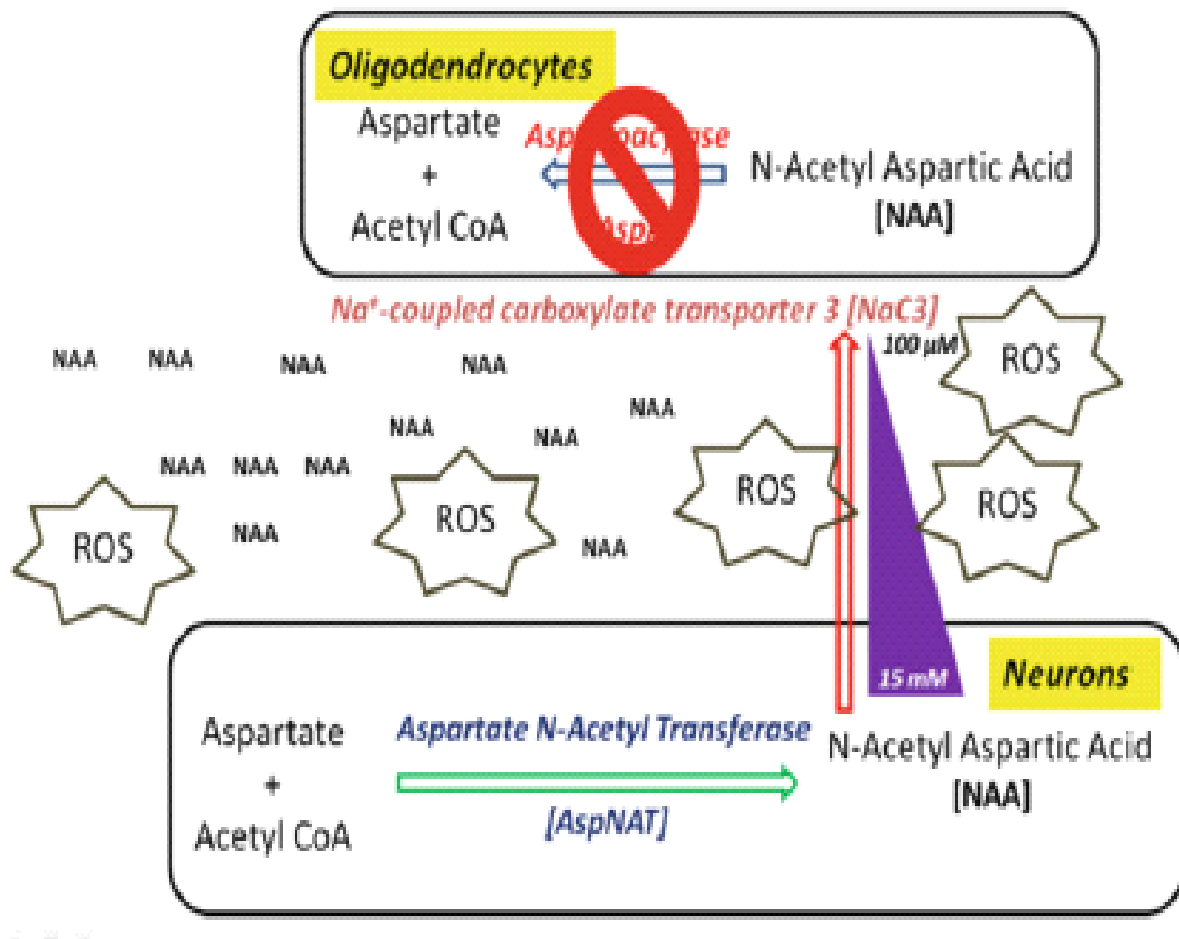


Figure 9 : Théorie du stress oxydatif: l'accumulation en excès du NAA pourrait conduire à la production d'espèces réactives de l'oxygène qui pourraient potentiellement générer des vacuoles dans l'interstitium cérébral [29].

V. NEUROPATHOLOGIE:

En 1931, l'autopsie faite par Myrtille Canavan chez un nourrisson décédé à l'âge de 16 mois et demi [48] a montré : un cerveau augmenté de volume de consistance molle, un excès de liquide dans les espaces sous-arachnoïdien, une substance blanche rétractile rose molle sur la section frontale du cerveau et une substance grise intacte. Il n'y avait pas de dilatation dans les ventricules latéraux et l'augmentation du volume du cerveau est due aux changements de la substance blanche.

Lors de l'examen microscopique avec des colorations simples (violet de crésyle, hématoxyline-éosine et Weigert), il y avait une perte sous-corticale de myéline et un œdème diffus et marqué de la substance blanche sans réaction inflammatoire vasculaire. Les cellules de purkinje (cervelet), ainsi que les cellules du cortex cérébral, ont été préservées [48].

En 1966, Adachi et al ont fait des examens microscopiques sur des cerveaux affectés et ont révélé une vacuolation dans les couches inférieures du cortex cérébral et la substance blanche sous-cortical, ainsi qu'un manque de myéline [49-52]. Les études ultrastructurelles ont révélé une augmentation du nombre des oligodendrocytes dans les zones de démyélinisation, qu'elles avaient soupçonnées être un résultat de la condensation du tissu. En outre, dans la substance blanche sous-corticale, les vacuoles ont été formées dans les gaines de myéline. Ils ont également révélé une augmentation massive du nombre des astrocytes protoplasmiques à travers le cortex cérébral, les ganglions de la base et le cervelet, avec une membrane rompue, des noyaux larges (29-30 μm de diamètre), et des mitochondries anormalement allongés [51, 52] typiquement caractérisés comme des astrocytes Alzheimer de type 2. Ces observations ont

conduit à la notion que les vacuoles sont d'abord générées à travers les membranes rompues des astrocytes ainsi que le fractionnement des lamelles de myéline, qui s'élargissent ensuite sous forme d'espaces extracellulaires pour former la spongieuse [53]. Il semble également y avoir une perte significative de protéines protéolipides et des lipides totaux dans la subsance blanche [54].

En 2000, Baslow et al ont montré que la maladie de Canavan est caractérisée par [55] :

- l'échec des oligodendrocytes de la substance blanche à myéliniser les axones des neurones locaux, ce qui laisse ces derniers intacts mais non enroulés par la myéline.
- la dégénérescence spongieuse caractéristique de la substance blanche due au développement d'un œdème et la formation de multiples vacuoles en intramyélinique et au niveau du liquide extracellulaire [56].

En 2003, Surendran et al ont montré que les vacuoles sont vides, qu'elles peuvent mesurer jusqu'à 200 μm et qu'elles sont principalement localisées en sous-corticale. La substance blanche profonde et le cortex cérébral superficiel sont moins touchés. Macroscopiquement, le cerveau apparaît habituellement plus lourd que prévu, et porte une substance blanche molle et gélatineuse. Microscopiquement, le cerveau des patients atteints est caractérisé par:

- des fissures dans les lamelles de myéline.
- un gonflement astrocytaire (évident à la fois dans le péricaryon et les processus) accompagné de mitochondries allongées [2, 57, 58].

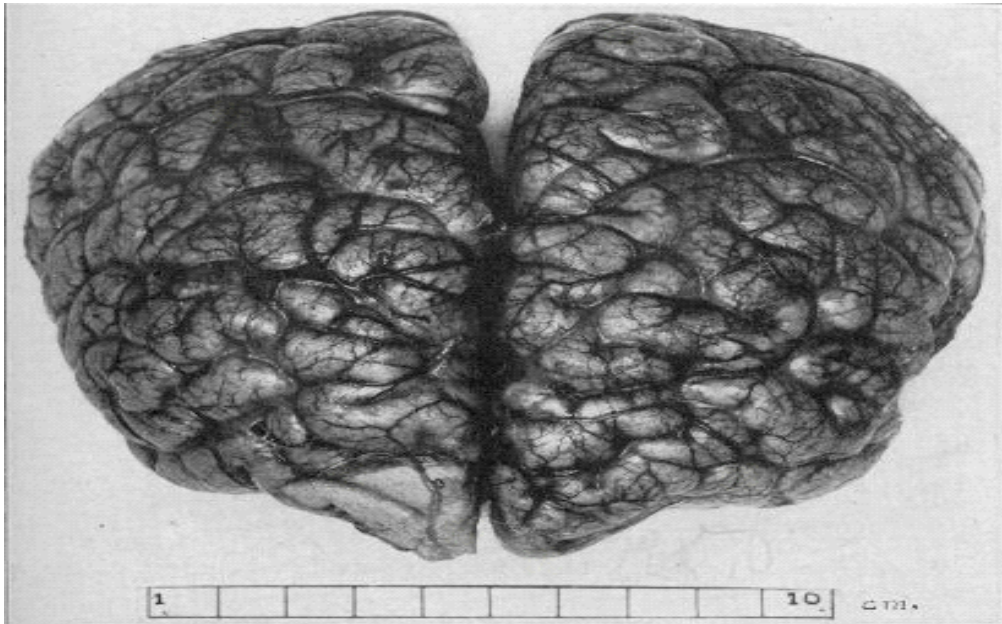


Figure 10: Cerveau d'un nourrisson, décédé à l'âge de 16 mois et demi, incliné pour montrer les parties orbitales des pôles frontaux. Il suggère la pression vers l'avant et vers le bas [48].



Figure 11 : Sections horizontales des lobes occipitaux (nourrisson décédé à l'âge de 16 mois et demi). Noter le ramollissement complet de la substance blanche comme en témoigne sa rétraction du cortex [48].

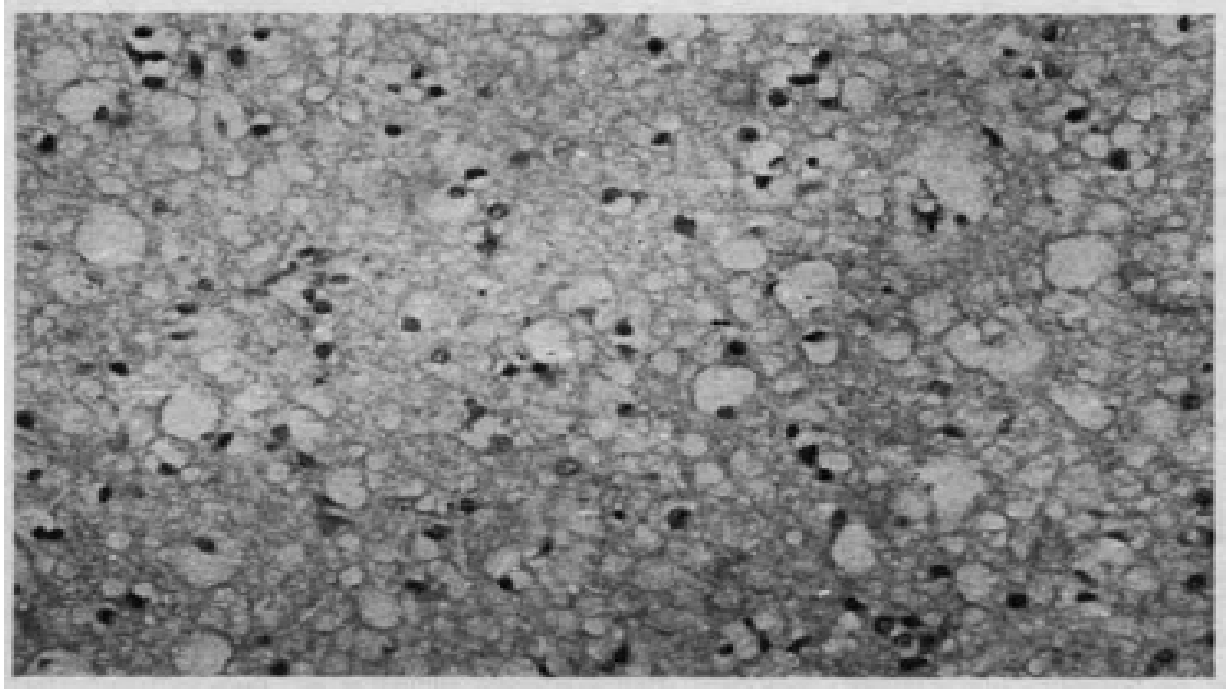


Figure 12 : Section de la substance blanche sous-corticale du lobe frontal montrant une dégénérescence spongieuse et une astrocytose (hématoxyline-éosine, grossissement initial X200) [59].

VI. GENETIQUE :

A. Structure du gène ASPA et sa principale localisation [60] :

La maladie de Canavan est due à une mutation sur le gène codant pour l'ASPA. Ce gène est localisé sur le bras court du chromosome 17 et plus précisément de la bande 3 de la région 1 jusqu'à l'extrémité terminale du bras court du chromosome 17 (17p13-ter) (Figure 13).

Cette région du chromosome 17 humain contient le gène LISI (Miller Dieker Lissencephaly gene), le gène suppresseur de tumeur p53 et le gène PMP22 (Charcot-Marie-Tooth et syndrome de Déjerine-Sottas) qui sont spécifiquement impliqués dans la croissance et le développement du SNC.

Le gène ASPA comprend 6 exons séparés par 5 introns (Figure 14). La taille des exons varie de 94 bases à l'exon III à 514 bases à l'exon VI. Les introns varient de 1,6 kb (intron 2) à 9,6 kb (intron 3).

Bien que ce gène soit exprimé dans une grande variété de tissus, le NAA est synthétisé uniquement dans le SNC au niveau des neurones.

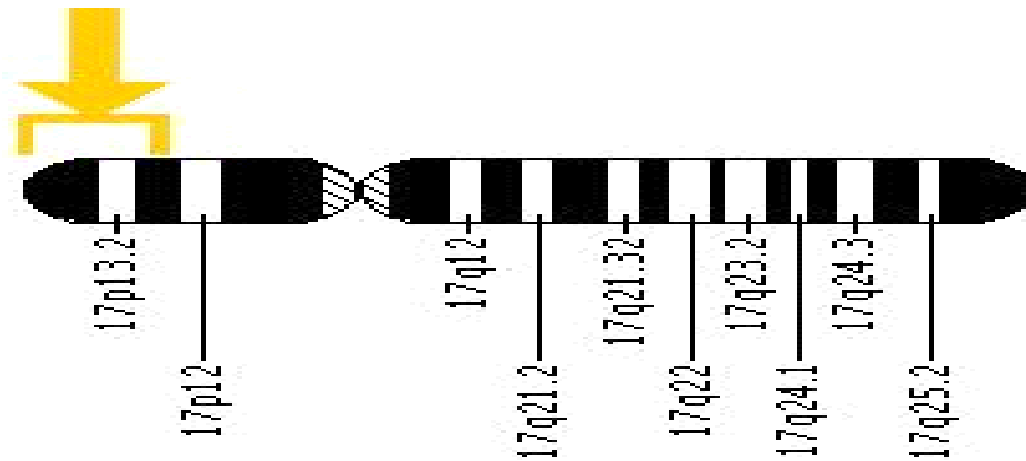


Figure 13 : schéma du chromosome 17 montrant la localisation du gène codant pour l'enzyme ASPA (flèche orange) [60].

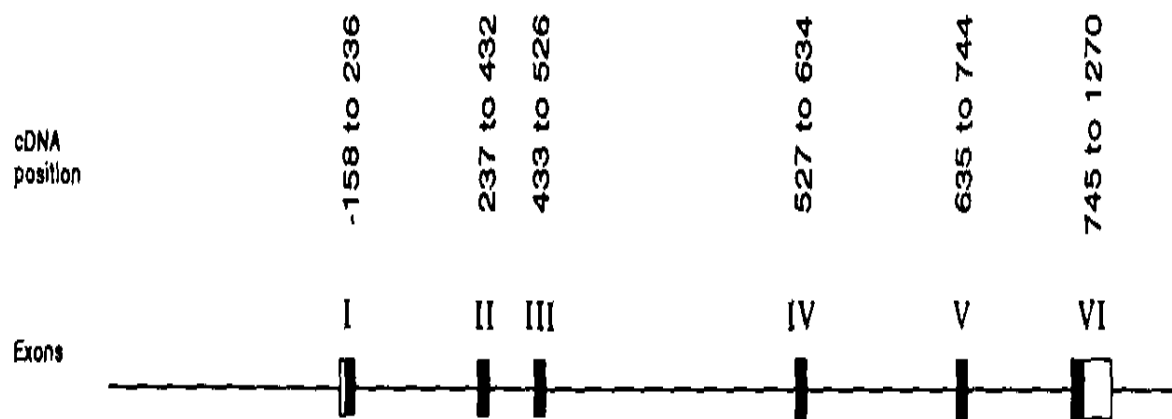


Figure 14 : Carte restreinte du gène humain de l'ASPA. La position des exons I à VI est légendée par des rectangles. Les rectangles pleins représentent les séquences codantes, et les rectangles ouverts représentent les séquences non codantes du clone humain de l'ADNc. Les longueurs des introns sur cette carte sont approximatives [60].

B. Structure ASPA, son rôle et sa principale localisation:

L'aspartoacylase catalyse l'hydrolyse du N-acétyl-L-aspartate (NAA) en aspartate et en acétate dans le cerveau des vertébrés. Une carence de son activité entraîne une dégénérescence spongiforme de la substance blanche du cerveau responsable de la maladie de Canavan.

Aspartoacylase (ASPA, également connue sous le nom d'aminoacylase 2), se trouve principalement dans les oligodendrocytes [61]. L'ASPA a été purifiée jusqu'à l'homogénéité à partir du cerveau bovin [62]. L'enzyme a été proposée pour agir comme une estérase au moyen d'une triade catalytique Ser-His-Glu [63]. Cependant, des analyses de séquences récentes ont suggéré que l'enzyme appartient à la famille zinc-carboxypeptidase [64]. Il a depuis été établi que l'ASPA lie le zinc, et que ce métal est nécessaire pour son activité [65].

L'étude réalisée par Eduard Bitto et al en 2006 [66] a montré que la structure de l'ASPA présente deux domaines: le domaine N-terminal (domaine N) formé par les résidus 1-212 et le domaine C-terminal (domaine C) formé par les résidus 213-313 (figure 15). Plusieurs résidus N- et C-terminaux relient conjointement les deux domaines de l'ASPA dans un ancrage bicaténaire à feuilles bêta formé par les chaînes bêta1 et bêta13.

En se basant sur la classification CATH [67], le domaine N appartient à la classe alpha-bêta des protéines dans une architecture en sandwich alpha-bêta-alpha à trois couches et est formé par une partie centrale faite de six brins de feuilles bêta entourés de huit hélices alpha de tailles variables et de multiples boucles de connexion. Le domaine C appartient principalement à la classe bêta des protéines. Les 2 brins bêta antiparallèles bêta8 et bêta12 forment un lien qui

enveloppe le domaine N et conduit à la partie globulaire du domaine C (figure 15).

La recherche d'homologie structurelle [68] a établi une similarité entre le domaine N de l'ASPA et une gamme d'hydrolases dépendantes du zinc liées à la carboxypeptidase A.

Deux grandes différences topologiques entre les protéines sont également évidentes:

- Les carboxypeptidases ne possèdent pas de domaine correspondant au domaine C de l'ASPA.
- L'extrémité N de la carboxypeptidase A mature est plus longue de 60 résidus comparée avec celle de l'ASPA.

Une comparaison détaillée des sites actifs de plusieurs carboxypeptidases avec la région structurellement correspondante de rASPA (ASPA chez les rats) a révélé une similitude remarquable entre ces protéines.

Les structures de rASPA (ASPA chez les rats) et de hASPA (ASPA chez les humains) ont révélé que les résidus conservés His-21, Glu-24 et His-116 coordonnent un ion métallique: le zinc. Outre les résidus des protéines, un Phosphate est coordonné au zinc dans la structure hASPA.

Dans la carboxypeptidase A, le site actif est accessible aux grands substrats et une cavité profonde dans la protéine accueille le résidu C-terminal des polypeptides. Dans l'ASPA, le domaine C empêche l'accès au site actif à partir de la même direction. Au lieu de cela, le domaine N et le domaine C de l'ASPA forment un canal profond et étroit qui mène au site actif (figure 16).

L'entrée du canal présente un potentiel électrostatique positif distinct (en raison de la présence Arg-71, Lys-228, Lys-291 et Lys-292) qui peut aider à guider un substrat chargé négativement au site actif.

Les résidus du site actif de l'ASPA qui pourraient être impliqués dans la liaison du substrat comprennent Arg-63, Asn-70, Arg-71, Arg-168 et Tyr-288. Les rôles supposés de ceux-ci et d'autres résidus sélectionnés de l'ASPA en comparaison avec ceux du site actif de la carboxypeptidase A, sont résumés dans le tableau V.

Le mécanisme d'action de l'ASPA : les structures de rASPA et de hASPA présentent des similitudes avec une gamme de carboxypeptidases de différentes espèces ce qui confirment que l'ASPA est un membre de la superfamille de l'hydrolase de zinc [69]. En outre, ces structures ont révélé une remarquable similitude du site actif par rapport à celui de la carboxypeptidase A. Cela permet la formulation d'hypothèses sur les résidus impliqués dans la liaison au substrat et / ou la catalyse. Cette étude [66] suppose que cette enzyme peut suivre un mécanisme de la voie de l'eau largement accepté pour la carboxypeptidase A [70, 71] (Figure 17):

- **Etape 1:** la Glu-178 va agir comme une base générale qui active une molécule d'eau coordonnée à l'ion zinc catalytique.
- **Etape 2 :** le groupe hydroxyl (OH) attaque le groupe carbonyle (acétate) polarisé par Arg-63 et éventuellement par l'ion zinc (figure 17 A).
- **Etape 3 :** la charge négative sur l'oxygène de l'intermédiaire tétraédrique résultant est stabilisée par coordination à l'ion zinc et à une interaction électrostatique avec Arg-63 (figure 17 B).
- **Etape 4:** l'intermédiaire tétraédrique s'effondre, le groupe carbonyle (acétate) est reformé et l'aspartate est éliminé. Glu-178 (ou éventuellement Tyr-288) agit comme un acide général pendant cette étape et fournit un proton au groupe partant (aspartate) (figure 17 B).

Cette étude propose que le phosphate coordonné au zinc dans le site actif de hASPA ressemble au complexe d'attaque initial, où l'oxygène coordonné du phosphate imite l'hydroxyle activé.

Le rôle du domaine C : ce domaine semble jouer un rôle dans l'établissement d'une sélection contre des polypeptides de plus grande taille et d'une spécificité pour le groupe acétyle de NAA. Le site actif est formé à l'interface des domaines N et C de l'ASPA. En raison de la géométrie du site actif, un polypeptide de grande taille qui entre dans ce canal ne peut pas se lier de façon productive pour subir une hydrolyse. L'ASPA peut donc résider et fonctionner dans le cytosol des cellules gliales sans interférer avec les voies de dégradation des protéines. Il forme une poche qui accueille le groupe acétyle de NAA et met une restriction autour de la taille de cette portion de substrat, ce qui veut dire que les groupes acétyls de plus grande taille (acides gras) ne peuvent pas se lier au site actif de l'ASPA pour subir une hydrolyse efficace.

Environ 60% des mutations faux sens connues de hASPA sont situées dans le domaine N. Les mutations les plus courantes, A305E, Y231X (X représente un codon stop) et E285A, sont toutes situées dans le domaine C.

Le tableau VI classe les mutations faux sens actuellement connues de hASPA en six catégories et fournit des hypothèses sur le défaut moléculaire dû à certaines mutations.

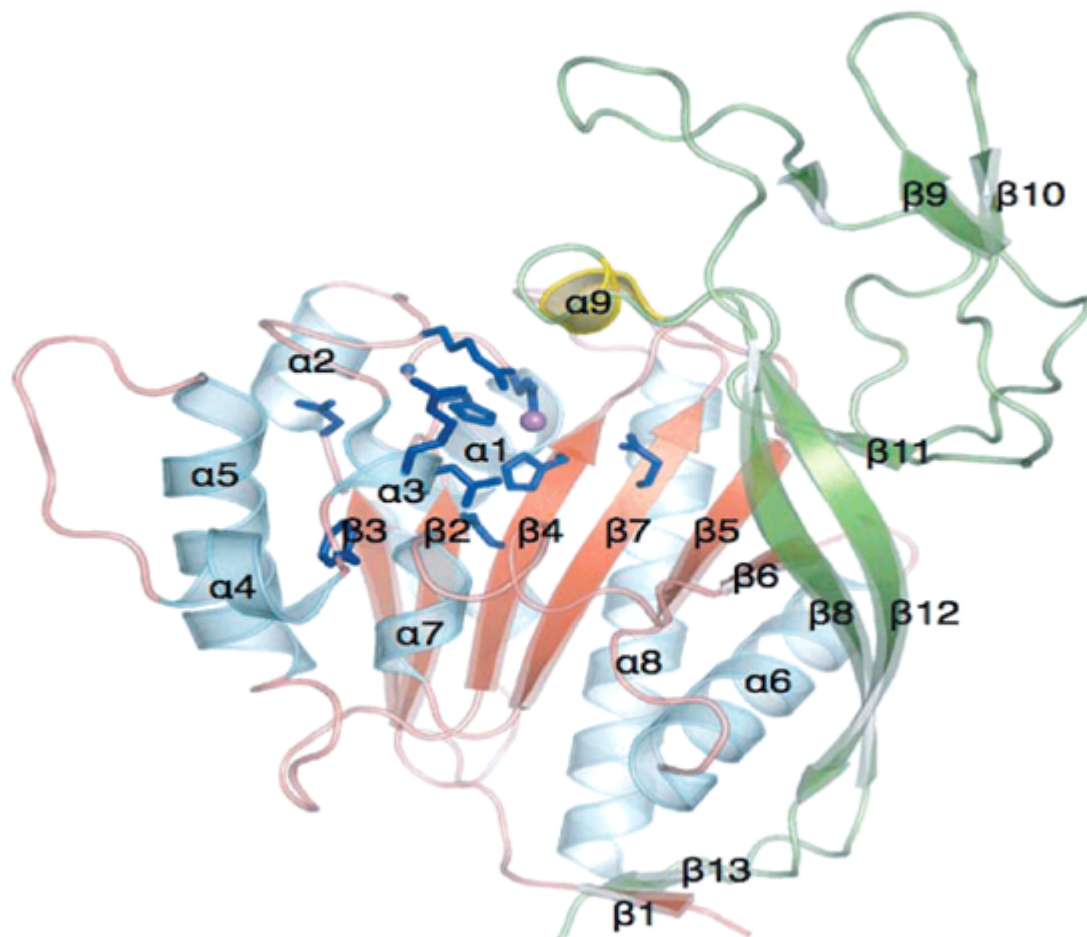


Figure 15 : Structure de l'enzyme ASPA chez le rat (rASPA). Le domaine N de rASPA est codé en couleur cyan et en rouge. Le domaine C est codé en couleur jaune et en vert. Les résidus His-21, Gly-22, Glu-24, Asn-54, Arg-63, Asn-70, Arg-71, Phe-73, Asp-114, His-116 et Glu-178 (bâtonnets bleus) délimitent le site actif. Zinc (Zn^{2+}) est représenté sous la forme d'une sphère rose [66].

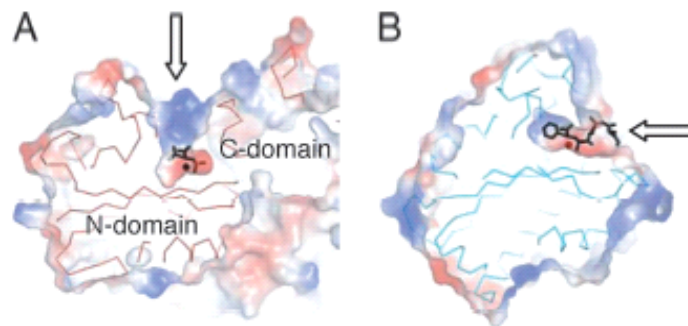


Figure 16 : Comparaison des cavités de liaisons des substrats de la rASPA (A) et de la carboxypeptidase A (B). Les flèches indiquent la direction que suivent les substrats pour entrer dans les cavités de liaisons des 2 enzymes. Les ions zinc sont représentés sous forme de sphères. (A) La cavité de liaison au substrat est formée à l'interface des domaines N et C de la rASPA. (B) La cavité de liaison reconnaît le résidu terminal hydrophobe du substrat au niveau de la carboxypeptidase A pancréatique bovine [66].

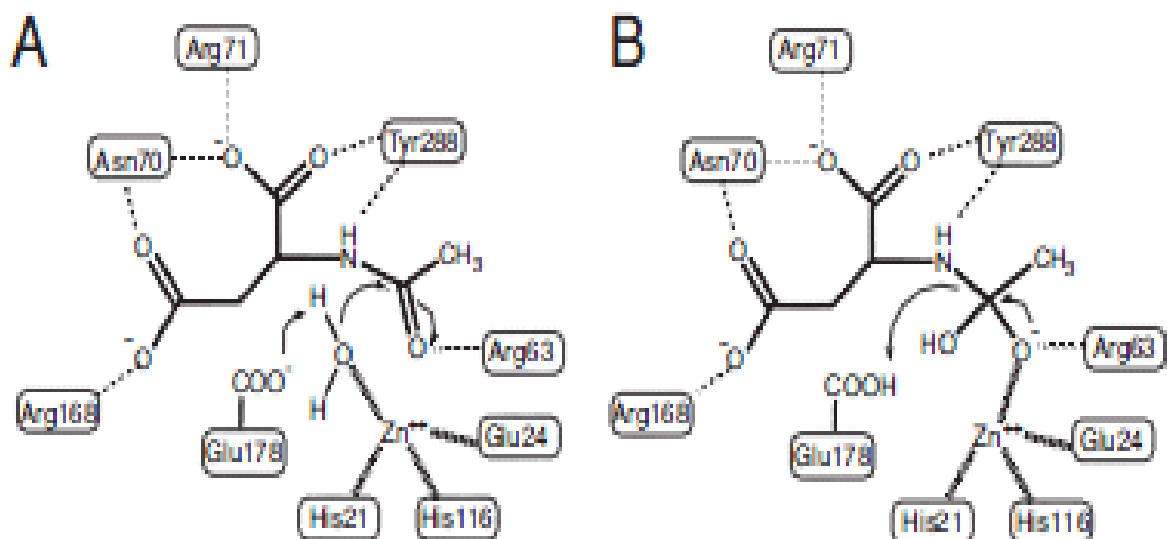


Figure 17 : Mécanismes d'actions proposés de l'enzyme ASPA [66].

Tableau V : Rôle proposé des résidus sélectionnés du site catalytique de l'ASPA humaine (hASPA) [66] :

Residue In hASPA	Conservation In AstE-AspA family	Corresponding residue In carboxypeptidase A	Proposed role*	Familial mutation In humans
His-21	High	His-69	Coordinates zinc	His21Pro
Glu-24	High	Glu-72	Coordinates zinc	Glu24Gly
Arg-63	High	Arg-127	Stabilizes substrate binding. Interacts with the terminal carboxyl of NAA	
Asp-68	Minimal	Asp-142	Participates in formation of the hydrogen bond network of the active site. Forms hydrogen bonds to His-21, Arg-63, and backbone of Asn-70	Asp68Ala
Asn-70	Absolute	Asn-144	Stabilizes substrate binding. Forms a hydrogen bond with the terminal carboxyl of NAA	
Arg-71	High	Arg-145	Stabilizes substrate binding. May guide NAA to the active site, then interact with the terminal carboxyl of NAA	Arg71His
Asp-114	Absolute	Ser-194	Participates in formation of the hydrogen bond network of the active site. Forms hydrogen bonds to His-116 and Thr-20	Asp114Glu
His-116	Absolute	His-196	Coordinates zinc	
Arg-168	Minimal	Ile-255	Stabilizes substrate binding. Provides specificity for the β -carboxyl of NAA	Arg168Glu, Arg168His, Arg168Cys
Glu-178	Absolute	Glu-270	The general acid/base residue. Activates catalytic water coordinated to zinc, protonates leaving group during collapse of the tetrahedral intermediate	
Tyr-288	NA	Tyr-248 (functional)	Stabilizes substrate binding. Forms a hydrogen bond with the terminal carboxyl of NAA. May act as a general acid during collapse of the tetrahedral intermediate	Tyr288Cys

*Les rôles proposés sont basés sur l'alignement structural des sites actifs de la rASPA et de la carboxypeptidase A.

-AstE-ASPA family = famille des succinylglutamate désuccinylase/ aspartoacylase.

Tableau VI : Catégorisation des mutations faux-sens entrainant la maladie de Canavan [66] :

No.	Type	Mutations	Possible structural explanation of defect for a selected residue
1	Zinc coordination/substrate binding	H21P, E24G, R71H, R168E, R168H, R168C, Y288C	E24G: loss of residue coordinating zinc
2	Alteration of hydrogen bonding network	A57T, D68A, D114E, D114Y, E285A* , A287T	E285A: loss of the active site hydrogen network that may lead to destabilization of interaction between the N- and C-domain
3	Hydrophobic core	I16T, G27R, I143T, C152R, C152Y, C152W, M195R, Y231C, P280L, P280S, F295S, A305E	A305E: local unfolding due to placement of bulky, charged residue into the hydrophobic core. Mutation likely results in an unstable protein that undergoes degradation <i>in vivo</i> .
4	Early/late termination	Y109X [†] , Q184X, E214X, C218X, Y231X , X314W	Y231X: loss of the C-domain. Protein is likely degraded <i>in vivo</i> .
5	Apparent dimer formation*	P183H, V186F, D249V	D249V: destabilization of dimer interface due to loss of salt-bridge to Arg-187 of the other monomer
6	Defect of unclear origin	G123E, P181T, K213E, H244R, G274R	H244R: surface residue affected, problem not clear

* Les mutations indiquées en gras représentent les mutations les plus courantes.

- X représente un codon stop.
- La dimérisation de l'ASPA chez le rat (rASPA) n'est pas nécessaire pour l'activité [47].

C. Corrélation avec le phénotype de la maladie :

Comme la perte d'activité de l'aspartoacylase a été démontrée être la cause de la maladie de Canavan, il est raisonnable que les patients ayant les formes les plus sévères et les plus rapidement progressives de cette maladie devraient avoir des formes enzymatiques avec une activité catalytique très faible.

En fait, les patients ayant les formes les plus sévères et les plus rapidement progressives de la maladie ont tendance à avoir des mutations dans le gène de l'ASPA conduisant à des formes enzymatiques ayant particulièrement une faible activité enzymatique (Figure 18, diamants rouges). L'inverse est aussi vrai, les patients avec des symptômes moins sévères avec une progression plus lente de la maladie ont tendance à avoir des formes enzymatiques mutantes ayant des activités enzymatiques plus élevées (figure 18, diamants verts). Cependant, cette corrélation entre l'activité enzymatique et le phénotype de la maladie est compliquée par le manque d'uniformité et des mesures quantitatives de la gravité de la maladie, ainsi que l'apparition de patients hétérozygotes qui ont des symptômes variables de la maladie en fonction de l'identité des mutations appariées (Tableau VII).

En outre, il existe quelques exceptions à cette tendance générale, avec deux exemples où une mutation qui conduit à une forme atténuée de la maladie a produit une forme enzymatique avec une très faible activité enzymatique. La mutation Y288C a été retrouvée par Tacke et al chez les patients ayant une forme lentement progressive de la maladie [72], mais l'activité spécifique de cette enzyme mutante est assez faible, seulement environ 3% de celle de l'enzyme native (figure 18). Cette mutation est l'une des rares qui se trouve dans le site actif de l'aspartoacylase. Des études structurales réalisées par Le Coq et

al en 2008 ont suggéré que le résidu Tyrosine en position 288 (Y288) est impliqué dans la liaison du substrat NAA [73]. Son remplacement par une cystéine à cette position entraîne une perte dramatique de l'activité catalytique, mais n'est pas corrélée au phénotype atténué de la maladie chez les patients porteurs de cette mutation.

De même, le mutant R71H a une activité enzymatique faible mais est également associé à un phénotype atténué de la maladie. Le Coq et al ont démontré que le résidu Arginine en position 71 (R71) est également un groupe fonctionnel du site actif et qu'il intervient dans la liaison du NAA [73]. Le fait que les deux mutants du site actif ne montrent pas de corrélation entre l'activité enzymatique et le phénotype de la maladie (Figure 18) suggère que la perte de l'activité enzymatique seule peut ne pas être un bon indicateur de la sévérité de la maladie.

La mutation I143T (remplacement de l'isoleucine par la thréonine en position 143) de l'aspartoacylase a été identifiée par Kobayachi et al en 1998 chez un patient japonais ayant une forme atténuée de la maladie [74] et cette enzyme mutante purifiée a une activité enzymatique relativement élevée (tableau VII). Cet acide aminé est retrouvé à l'intérieur de la structure enzymatique [73] et la substitution par des particules de taille similaire mais plus polarisés comme la thréonine ne semble pas altérer de manière significative la structure secondaire de cette région de l'enzyme. Cependant, le remplacement par une phénylalanine plus large à cette même position (I143F) conduit à un phénotype grave de la maladie et avec une activité enzymatique 15 fois plus faible que le mutant I143T (tableau VII).

Malgré une bonne corrélation globale entre l'activité enzymatique de ces enzymes mutantes purifiées et la description qualitative du phénotype de la maladie, il y a clairement d'autres facteurs qui doivent également influencer la fonction biologique enzymatique *in vivo*. Il s'agit de la variation des stabilités thermiques et conformationnelles des enzymes mutantes par rapport à l'enzyme native normale.

Corrélation avec la stabilité enzymatique:

Comme la grande majorité des mutations cliniques dans l'aspartoacylase sont situées dans des régions éloignées du site actif de cette enzyme, la perte de la fonction enzymatique chez ces patients est plus probablement une conséquence de la déstabilisation de la structure de l'aspartoacylase qu'un effet direct sur la fonction enzymatique. Deux approches différentes ont été faites par Stephen Zano et al [75] pour déterminer si la stabilité de quelconque de ces enzymes mutées est diminuée par rapport à celle de l'enzyme native :

- La calorimétrie différentielle à balayage (CDB) est une technique qui mesure la chaleur gagnée ou perdue lors de changements significatifs de la conformation de la protéine après son exposition à une température élevée. L'aspartoacylase native a subi une transition thermique comme conséquence de la dénaturation de ses constituants après exposition à une température près de 60 ° C (= température de fusion de l'ASPA native). Des études CDB semblables ont été menées sur chaque enzyme mutante et leurs températures de fusion (Tf) ont été déterminées. Bien que les activités spécifiques de ces mutants varient sur deux ordres de grandeur, de 2.2-2.6U / mg pour les mutants les plus actifs à 0,02 U / mg pour le mutant E285A, la stabilité thermique de ces différentes enzymes sont

clairement organisées en deux groupes distincts (Figure 18 A). Neuf des formes enzymatiques mutantes ont des valeurs de Tf qui sont à moins de trois degrés de la valeur de l'enzyme native. Les sept autres enzymes ont des valeurs de Tf (Tableau VII, entrées en gras) allant de 8 ° C à près de 13 ° C inférieure à celle de l'enzyme native. Ce groupe de stabilité inférieure comprend trois enzymes mutantes à activité catalytique plus élevée associées avec des formes atténuées de la maladie (figure 18 A, diamants verts).

Compte tenu des différences de conditions entre l'étude de ces enzymes purifiées in vitro et les conditions trouvées dans leur environnement cellulaire, il est difficile de savoir comment ces mesures de stabilité in vitro reflèteront leurs stabilités in vivo.

Cependant, la déstabilisation des protéines dans cette mesure devrait raccourcir considérablement la durée de vie cellulaire de ces enzymes mutantes et contribuer à la perte de la fonction biologique.

- Une autre mesure de la stabilité des protéines examine la résistance de la structure protéique aux dénaturants tels que l'urée ou la guanidine (= stabilité conformationnelle). La capacité des osmolytes de faible poids moléculaire pour dénaturer des protéines est connue depuis plus d'un siècle, mais leur mécanisme d'action moléculaire reste controversé. Quelques travaux récents réalisés par Lim et al ont montré que les osmolytes tels que l'urée et la guanidine peuvent exercer leur influence sur les structures des protéines par différents mécanismes, l'urée formant principalement des liaisons hydrogènes avec le peptide conduisant à la déstabilisation des protéines [76, 77]. Les diverses formes d'enzymes

aspartoacylases ont été soumises à des concentrations croissantes d'urée pour mesurer leur stabilité conformationnelle. L'enzyme native nécessite une exposition à plus de 1 M d'urée avant de perdre 50% de son activité catalytique et six mutants étaient également résistants à la dénaturation par l'urée (figure 18 B). Un deuxième groupe de sept mutants (Tableau VII, entrées en gras) étaient dénaturés à environ la moitié de la concentration d'urée par rapport à celle l'enzyme native et trois mutants (tableau VII, gras italique) étaient dénaturés à des concentrations d'urée de 300 mM ou moins. Une fois encore, la mutation la plus courante (E285A) donne une forme enzymatique avec la plus faible stabilité conformationnelle (figure 17B) et l'une des stabilités thermiques les plus faibles (figure 18 A).

Chacune de ces approches utilise un agent perturbant différent (température et urée) pour mesurer la stabilité des protéines, et il y avait peu de corrélation entre la stabilité thermique et la stabilité conformationnelle des différentes formes enzymatiques. Parmi les 16 enzymes mutantes étudiées [75] seulement quatre ont montré à la fois une diminution de la stabilité thermique et conformationnelle. La seule chose significative est que chacun de ces quatre mutants à faible stabilité était responsable soit d'une forme sévère, soit d'une forme phénotypique variable de la maladie. En revanche, chacune des sept formes enzymatiques associées aux formes atténuées de la maladie montre soit une bonne stabilité thermique, soit une bonne stabilité conformationnelle.

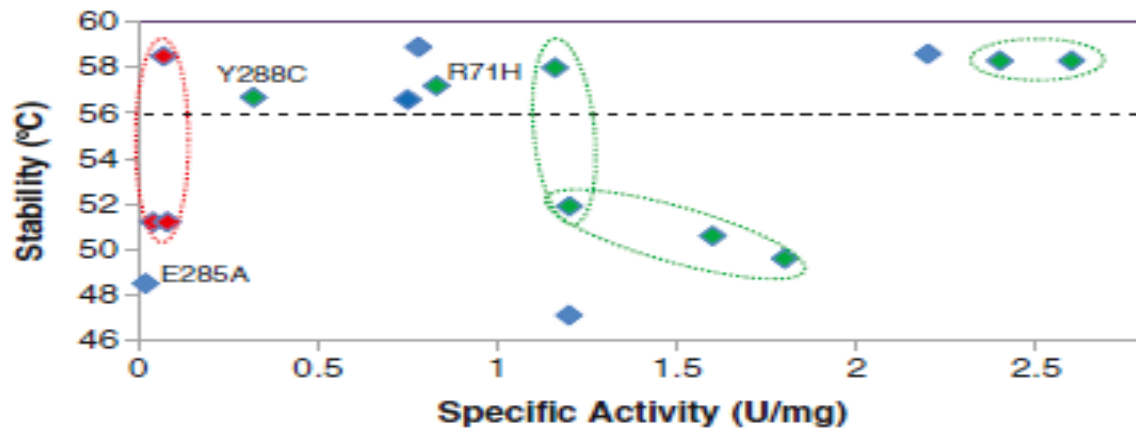
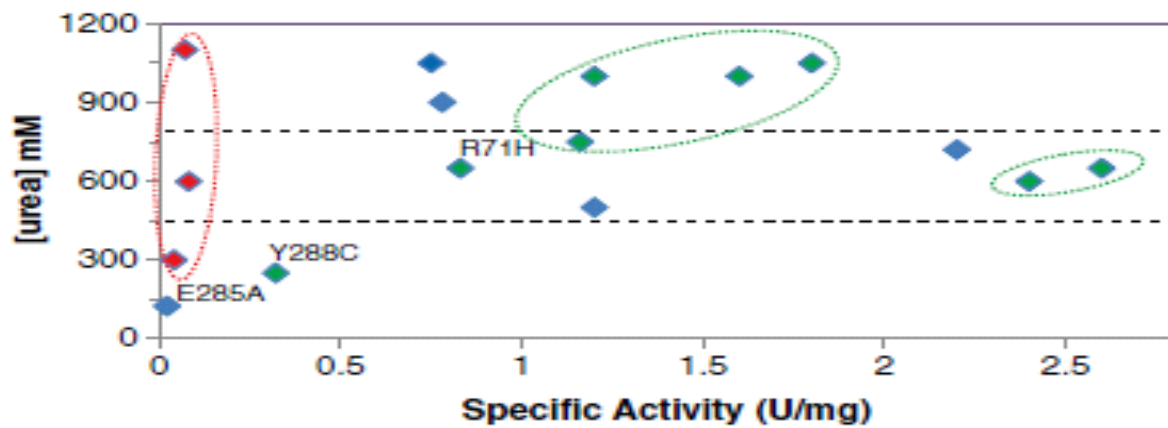
A**B**

Figure 18 : Stabilité des mutants de l'aspartoacylase et corrélation avec la perte de l'activité catalytique et le phénotype de la maladie. Les données sont présentées pour les enzymes mutantes trouvées chez les patients atteints de phénotypes graves (rouge), atténués (vert) et variables ou indéterminés (bleu) de la maladie de Canavan. A) Stabilité thermique mesurée par calorimétrie différentielle à balayage, les enzymes mutantes étant divisées (ligne pointillée) en groupes de stabilité élevée et faible. B) Stabilité de la conformation mesurée par dénaturation de l'urée, avec les enzymes mutantes divisées (lignes pointillées) en groupes de stabilité élevée, moyenne et faible [75].

Tableau VII : Propriétés biochimiques des mutants de l'aspartoacylase [75] :

Aspartoacylase mutant	Disease phenotype	Specific activity ^a (U/mg) % of native		Thermal stability (°C)	Conformational stability (mM)
Native	–	7.5	100 %	59.9	1,150
Mild disease phenotype					
G274R	mild with K213E ^b	2.6	35 %	58.3	650
P181T	mild with E285A ^b	2.4	32 %	58.3	600
Y231C	mild	1.8	24 %	49.6	1,050
P257R	mild with A305E ^b	1.6	21 %	50.6	1,000
I143T	mild	1.2	16 %	51.9	1,000
K213E	mild with G274R ^b	1.16	15 %	58.0	750
R71H	mild	0.83	11 %	57.2	650
Y288C	mild mild with F295S & A305E ^b	0.29	4 %	56.7	250
Variable/undetermined disease phenotype					
D249V	variable ^c	2.2	29 %	58.6	720
N121I	undetermined ^d	1.2	16 %	47.1	500
A305E	variable ^c mild with P257R & Y288C ^b	0.78	10 %	58.9	900
F295S	variable ^c mild with Y288C ^b	0.75	10 %	56.6	1,050
E285A	variable ^c	0.02	0.3 %	48.5	125
Severe disease phenotype					
I143F	severe	0.08	1 %	51.2	600
C152W	severe	0.07	1 %	58.5	1,100
C152R	severe	0.04	0.5 %	51.2	300

^a standard errors on the specific activity measurements are ±5 %^b compound heterozygote patients^c variable severity and disease progression reported in different patients^d reported from a single patient of undetermined phenotype

VII. DESCRIPTION CLINIQUE :

La présentation clinique de la maladie de canavan peut être décrite comme un spectre morbide comprenant 3 groupes cliniquement distincts [78] :

- La forme congénitale avec des symptômes graves dans les premières semaines de la vie à progression rapide.
- La forme infantile, la forme la plus courante dans laquelle la maladie apparaît vers l'âge de 6 mois.

Les premiers signes de la maladie incluent l'irritabilité, l'hypotonie surtout axiale et un défaut de maintien de la tête. Les symptômes courants de la maladie incluent la macrocéphalie, l'hypotonie, l'ataxie, le mauvais suivi visuel, la faible capacité de succion et la déficience intellectuelle [79, 80]. Dans de nombreux cas, les retards du développement psychomoteur et la macrocéphalie deviennent perceptibles après l'âge de 6 mois. En dépit du retard profond, les patients atteints peuvent parfois interagir avec l'environnement, sourire, et atteindre des objets. Ils développent plus tard une atrophie optique, l'hypotonie des bras et des jambes se transforme en raideur des membres et en spasticité et l'hypotonie axiale persiste. Ces patients deviennent de plus en plus affaiblis avec l'âge, avec souvent des crises épileptiques et une incapacité de bouger ou d'avaler volontairement.

La triade de l'hypotonie, le défaut de maintien de la tête et la mégalencéphalie devraient suggérer la maladie de Canavan, lorsque l'implication de la substance blanche est suspectée. Le pronostic à long terme d'un cas typique de la maladie est sombre, la mort survient

habituellement avant l'adolescence, tandis que certains patients avec des formes atténuées survivent au delà de leur deuxième décennie de vie.

- La forme juvénile mineure, dans laquelle la maladie apparaît vers l'âge de 4 ou 5 ans et où les patients atteints apparaissent normaux dans les premiers mois de vie. Les enfants touchés ont un retard modéré du développement de la parole et des acquisitions motrices. Ces retards peuvent être très atténués et non spécifiques qu'ils ne sont pas reconnus [81].

Différentes études ont été réalisées pour définir les caractéristiques cliniques de la maladie de Canavan. On va se baser sur deux études (qu'on va comparer avec notre cas) :

- Une étude américaine réalisée par Traeger et al en 1998 chez 60 patients de différentes ethnies (Juive Aschkénaze, non Juive, non identifiée) [82].
- Une étude Iranienne réalisée par Karimzadeh et al en 2014 chez 17 patients ayant la maladie de Canavan [83].

Paramètre	Karimzadeh et al	Traeger et al	Notre cas
Ethnie	Iraniens	Juifs, non juifs, non identifiés	Marocaine
Age médian d'apparition des symptômes	8 mois	Naissance; 10 semaines à 4 mois	-
Age le plus précoce du début des symptômes	5 mois	21 semaines d'aménorrhées	4 mois
Consanguinité des parents	85%	ND	Oui
Antécédents familiaux de la maladie	12%	ND	Non
Anomalie congénitale	Non	Non	Non
Hypotonie axiale	36%	ND	Oui
Spasticité avec augmentation des ROT+ Syndrome pyramidal	64%	ND	Oui
Ataxie	12%	ND	ND
Tremblement	12%	ND	Non
Epilepsie	47%	63%	Non
Epilepsie résistante au traitement	18%	ND	Non
Déficiência visuelle	41%	40%	Oui
Cécité	35%	ND	Non
Atrophie optique	35%	29%	Non
Dégénérescence rétinienne	ND	12%	Non
Macrocéphalie	100% à 5 mois	90%	Oui
Déficiência intellectuelle+régression psychomotrice	100%	ND	Oui
Difficultés d'alimentation	ND	80%	Non
Nécessité de la sonde naso-gastrique	ND	50%	Non
Vomissements	ND	47%	Non
Irritabilité	ND	68%	Non
Fièvre sans cause connue	ND	53%	Non
Nystagmus	ND	85%	Non

ND= Paramètre non déterminé.

L'étude Iranienne suggère que la régression des acquisitions psychomotrices à partir de l'âge de 6 mois et l'hypotonie primaire remplacée par la spasticité avec l'âge peuvent être les principales manifestations cliniques de la maladie de Canavan.

L'étude américaine suggère que la maladie de Canavan peut avoir un début en prénatal avec une progression variable ultérieure. Elle ne soutient pas l'existence des 3 formes séparées: congénitales, infantiles et juvéniles. Un parent a rapporté l'existence des mouvements anormaux in utero ainsi que 12 parents ont rapporté l'existence de symptômes dès la naissance. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont : le défaut de fixation et du suivi visuel, la mauvaise succion et l'irritabilité. À l'âge de 3 mois, le retard des acquisitions motrices devient plus évident. Chez 21 enfants dont les parents ont rapporté des symptômes après l'âge de 3 mois, le retard des acquisitions motrices était évident.

Cette étude avait conclu que la maladie de Canavan est prénatale, avec une progression variable ultérieure. La variabilité clinique ne peut être expliquée par l'hétérogénéité génétique, mais dépend probablement des facteurs environnementaux et/ ou de la modification des gènes.



Figure 19 : Une fille de 23 mois ayant la maladie de Canavan avec une macrocéphalie. La tête doit être soutenue. Elle est homozygote pour la mutation 285 Glu> Ala (E285A) [84].

VIII. PARACLINIQUE :

A) Biochimie:

1) Dosage du NAA :

a) Technique [85] :

L'identification et le dosage du NAA se fait par la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (CG-SM) réalisée sur le sang ou, de préférence, sur les urines des patients (faciles à obtenir en grandes quantités et d'une manière répétée). Cette technique se fait en plusieurs étapes :

- Préparation de l'échantillon urinaire (de préférence) :

- Recueil des premières urines du matin ou des urines de 24h et leur conservation à - 20°C (pour éviter l'augmentation des concentrations du NAA à T° élevée et donc les faux positifs).
- Extraction du NAA par un solvant organique (acétate d'éthyle surtout++) après acidification des urines (pH inférieur à 2 pour une meilleure extraction).
- Concentration du NAA par évaporation du solvant organique (obtention d'un extrait sec du NAA).
- Dérivation du groupe carboxyle de l'extrait sec du NAA par des dérivés silylés (la silylation se réalise par la substitution d'atomes d'hydrogène actifs par un groupement trimethylsilyle (TMS)) afin d'obtenir un produit moins polaire, plus volatil et plus stable thermiquement. Cette solution finale est injectée en CG-SM pour analyse.

- Analyse par CG-SM :

- Analyse par chromatographie en phase gazeuse qui se déroule en deux phases : mobile (gaz vecteur) et stationnaire (peu polaire 100% méthylsiloxane et 5% phenyl méthylsiloxane immobilisée à l'intérieur de la colonne chromatographique elle-même placée dans un four à températures contrôlées) :
- Injection de la solution dans la tête de la colonne.
- Passage de la solution à travers la colonne puis vers le détecteur via le gaz vecteur (véhicule la solution jusqu'au détecteur à travers la colonne. Il doit être insoluble dans la plupart des liquides, inerte vis-à-vis des solutés et des phases stationnaires et pur, c'est-à-dire exempt d'eau et d'oxygène qui pourrait réagir avec la phase stationnaire).
- Séparation des composants de la solution par la colonne chromatographique en fonction de leur volatilité.

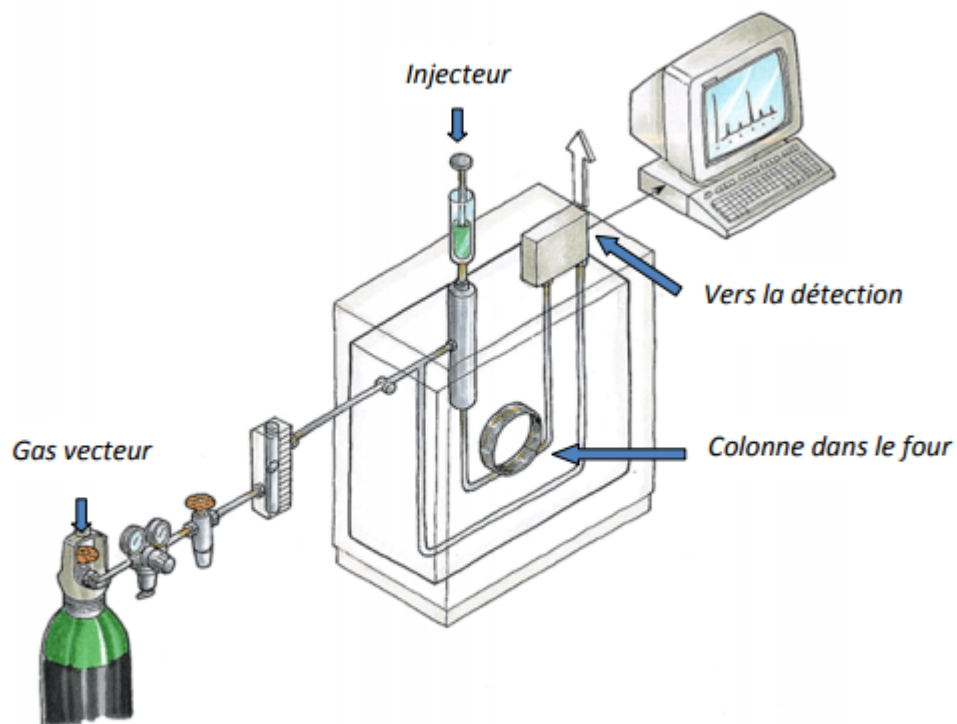


Figure 20 : Système de chromatographie en phase gazeuse (CG) [85].

- Détection des composés séparés par spectroscopie de masse qui se fait en 3 phases :
 - Ionisation des composés séparés par CG.
 - Séparation des ions par un analyseur en fonction de leurs masses.
 - Traitement des données et élaboration des spectres de masses (chromatogramme urinaire) des ions grâce à un détecteur couplé à un système informatique.
 - Identification des molécules grâce à leurs spectres de masses.

b) Résultats :

Matalon et al [11] ont démontré l'existence de taux élevés du NAA dans le sang et les urines chez 3 patients ayant la maladie de Canavan en comparaison avec des témoins grâce aux techniques CG-SM (tableau VIII).

Tableau VIII : Taux du NAA dans l'urine et le plasma des patients atteints de la maladie de Canavan [11] :

	Urine μmol/mmol créatinine	Plasma μmol/ml
Patient A	1299.5	0.92
Patient B	1626.8	1.37
Patient C	3680.9	1.00
Témoins* (n=31)	10.0 ± 2.1	N.d

* : Les témoins incluent 3 patients d'âges similaires avec d'autres leucodystrophies et 6 porteurs obligatoires pour la maladie de Canavan.

N.d. = non détecté

2) Dosage de l'acide aspartique :

Matalon et al [11] ont opté pour le dosage de l'acide aspartique afin de mieux montrer les quantités excessives de l'acide N-acétyl-aspartique dans les urines des patients ayant la maladie de Canavan.

Les urines des patients et des témoins normaux étaient soumises à une hydrolyse en utilisant des extraits homogénéisés de fibroblastes cutanés cultivés

en tant que source enzymatique de l'ASPA [86]. Lors de cette hydrolyse, les patients atteints de la maladie de Canavan ont connu une augmentation très nette de l'acide aspartique dans les urines en comparaison aux témoins. Ces données sont représentées dans le tableau IX.

Tableau IX : Acide aspartique dans l'urine après l'hydrolyse avec les fibroblastes de peau chez les patients atteints de la maladie de Canavan et chez les sujets témoins [11].

	Acide aspartique μmol/mmol créatinine
Patient A	98.9
Patient B	104.8
Patient C	95.6
Témoins (n=6)	6.7 ± 1.1

3) Dosage de l'activité de l'ASPA :

Le dosage de l'aspartoacylase a été effectué par Matalon et al [11] sur des cultures de fibroblastes cutanés chez des patients ayant la maladie de Canavan, et sur des fibroblastes témoins, des cultures d'amniocytes normaux et un échantillon de culture des villosités chorioniques.

L'activité de l'aspartoacylase était déficiente dans les extraits de fibroblastes des deux patients ayant la maladie de Canavan (Tableau X).

L'activité aspartoacylase a également été présente dans les cultures d'amniocytes normaux et des cultures de villosités chorioniques (Tableau X).

Tableau X : Activité de l'aspartoacylase dans les fibroblastes cutanés de 2 patients atteints de la maladie de Canavan et dans d'autres cellules en culture [11] :

	Nombre	NAD* U/mg de protéines
Patient B		0.04
Patient C		0.01
Témoins	4	2.38-4.00
Culture d'amniocytes	1	0.70
Culture de villosités chorioniques	1	0.50

*L'activité aspartoacylase a été déterminée par spectrométrie par conversion de NADH en NAD.

B. Radiologie:

L'imagerie associée à la clinique permet de suspecter et parfois de confirmer le diagnostic de la maladie de Canavan.

L'échographie transfontanellaire a été suggérée comme examen de première intention vu qu'elle peut montrer des signes caractéristiques de la maladie de Canavan [87]. La tomodensitométrie cérébrale montre une dégénérescence diffuse de la substance blanche. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale avec des séquences de diffusion, trouve tout son intérêt dans ce cas [88]. Les signes sont pathognomoniques à un stade avancé avec une atteinte quasi totale de la substance blanche. La spectroscopie par résonance magnétique permet de confirmer le diagnostic.

1) Echographie transfontanellaire (ETF):

L'échographie transfontanellaire pourrait avoir un intérêt dans la suspicion de la maladie de Canavan comme l'a suggéré Poggiani en 2014 [87] chez un nourisson de 4 mois issu de parents égyptiens et atteint de la maladie de Canavan. Cette étude rapporte les résultats de l'échographie transfontanellaire chez ce patient à la naissance et à 4 mois, et présente les caractéristiques ultrasonographiques dans un cas de la maladie.

A la naissance, ETF a montré des gyris légèrement non définis dû à l'échogénicité de la substance blanche, incluant le thalamus et le noyau caudé (figure 21 a, b, c), mais sans autres anomalies.

A l'âge de 4 mois, simultanément à une détérioration neurologique, l'échographie a révélé une altération de l'échogénicité de la substance grise et blanche avec augmentation de l'échogénicité de la substance blanche, une légère dilatation ventriculaire, ainsi qu'un élargissement de l'espace sous-cortical (Figure 22).

ETF peut fournir des informations précieuses sur les changements de la substance blanche et c'est une procédure caractérisée par la sécurité et le coût moins cher [89].

Les modifications de la substance blanche, qui sont la conséquence d'un processus dystrophique, sont très hyperéchogènes et peuvent être irrégulièrement en forme linéaire ou ondulée [90].

Les résultats présentés dans cette étude confirment les caractéristiques sonographiques de cette maladie: une augmentation remarquable et une intensification au cours du temps de l'échogénicité de la substance blanche, du noyau caudé, ainsi que du thalamus, et une faible échogénicité de la substance grise donnant un modèle de signal inversé apparent.

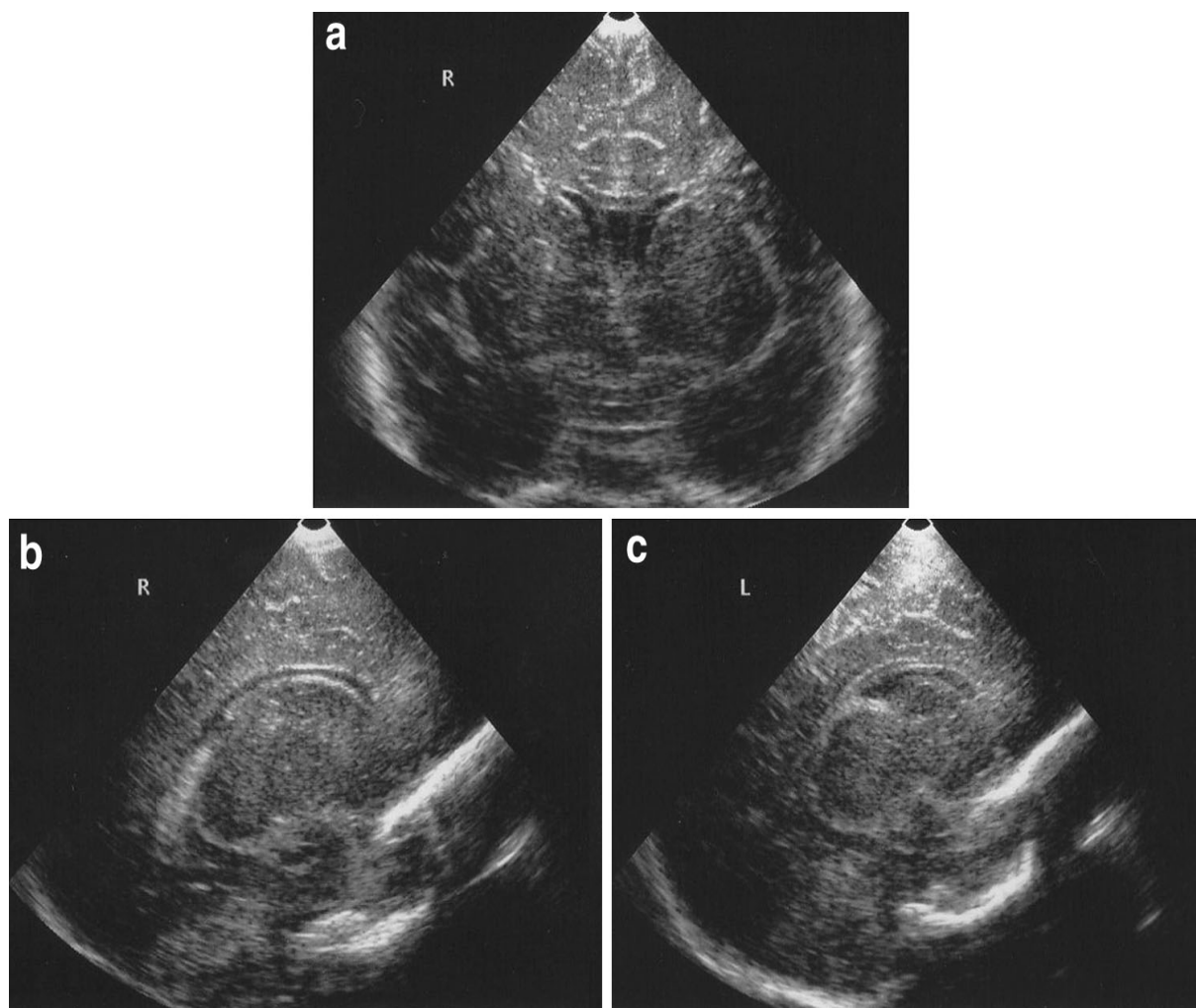


Figure 21 : Résultats de l'échographie transfontanellaire du patient à la naissance. Coupe coronale (a) et sagittale (b, c). Noter une augmentation de l'échogénicité de la substance blanche, du thalamus et du caudé [87].

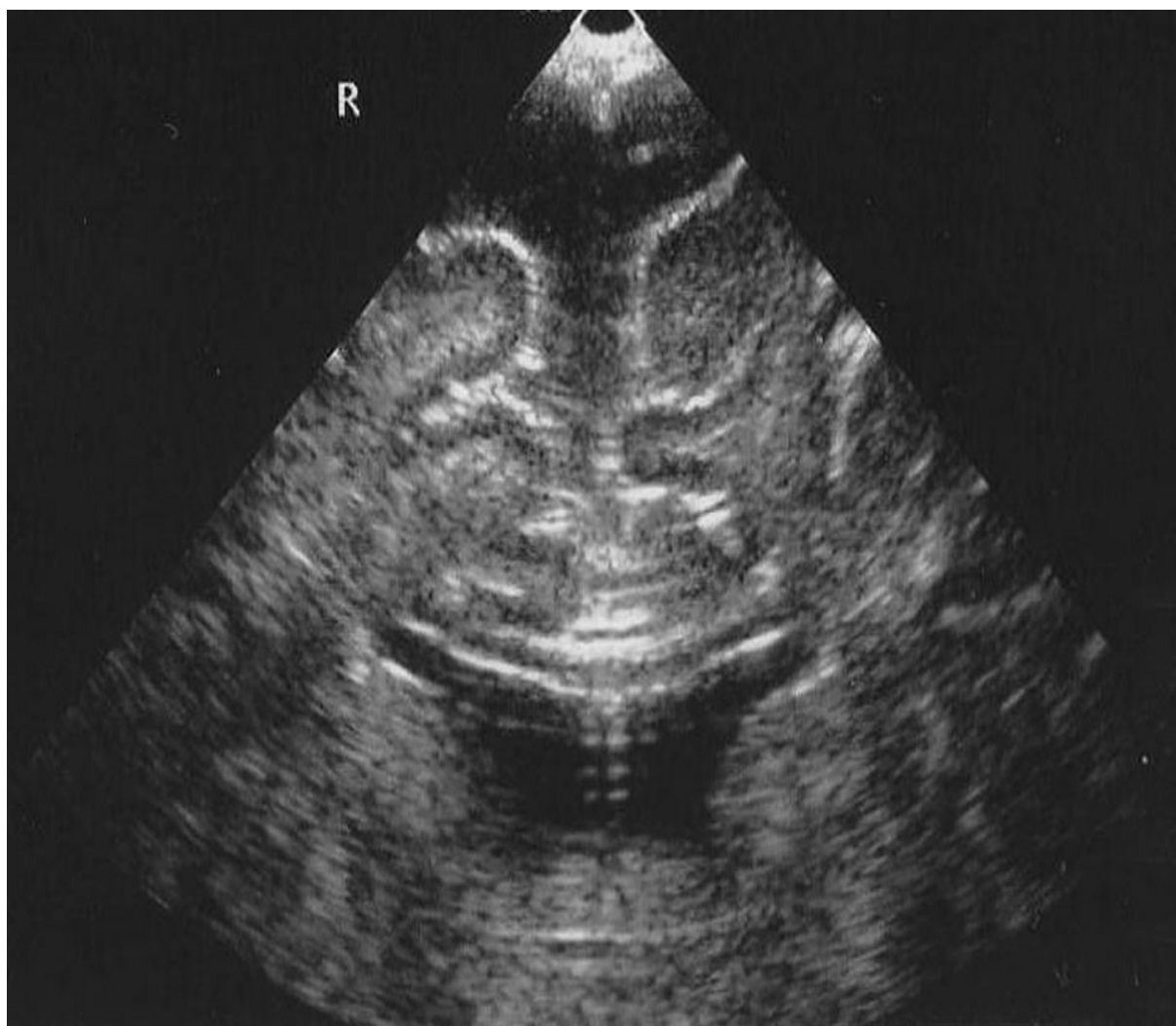


Figure 22 : Résultats échographiques du patient à l'âge de 4 mois. Notons une échostructure homogène et hyperéchogène de la substance blanche et de la ligne épendymaire [87].

2) Tomodensitométrie cérébrale (TDM) :

La TDM cérébrale sans injection du produit de contraste est un examen d'orientation devant la suspicion de la maladie de Canavan.

Elle permet une détection facile des anomalies de la substance blanche et montre une atténuation importante symétrique et diffuse de la densité de la substance blanche sous-corticale et cérébrale profonde dans la maladie de Canavan (figure 23) [91, 92].

Cette hypodensité indique la teneur élevée en eau et la faible teneur en myéline au niveau de la substance blanche.

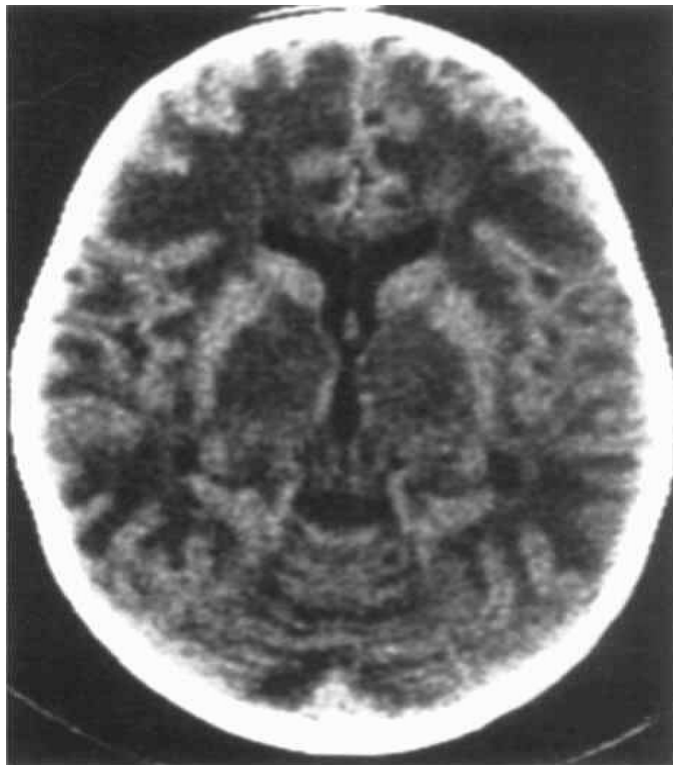


Figure 23 : TDM cérébrale réalisée sans contraste montrant une hypodensité homogène dans la substance blanche [93].

3) IRM cérébrale et spectroscopie par résonance magnétique cérébrale :

Pendant plusieurs décennies, le diagnostic des maladies de la myéline centrale a reposé sur l'examen neuropathologique. L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a révolutionné le diagnostic depuis une vingtaine d'années. La combinaison des signes cliniques avec les anomalies observées en IRM est souvent caractéristique.

a) Technique [94] :

- Séquences classiques :

- Séquences T1 dans au moins 2 plans (axial et sagittal le plus souvent)
- Séquences T2 rapides (plan axial et coronal) et surtout FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*) qui sont peu utiles avant l'âge d'un an vu la richesse en eau du cerveau.
- L'injection du gadolinium est rarement indiquée dans les maladies de myéline.

- Séquences de diffusion et spectroscopie :

L'utilisation des séquences les plus récentes est devenue importante pour compléter les données classiques. Elles sont importantes pour le diagnostic et sont utiles pour juger la sévérité et l'évolutivité des lésions, donc ont un intérêt pronostic.

Les séquences de diffusion sont surtout utiles dans les pathologies aiguës.

L'étude par spectroscopie au proton faite actuellement par des machines pouvant donner des spectres de bonne qualité calculés automatiquement avec des acquisitions généralisées (spectroscopie multivoxel) ou limitées à une zone d'intérêt (spectroscopie monovoxel) (Figure 24).

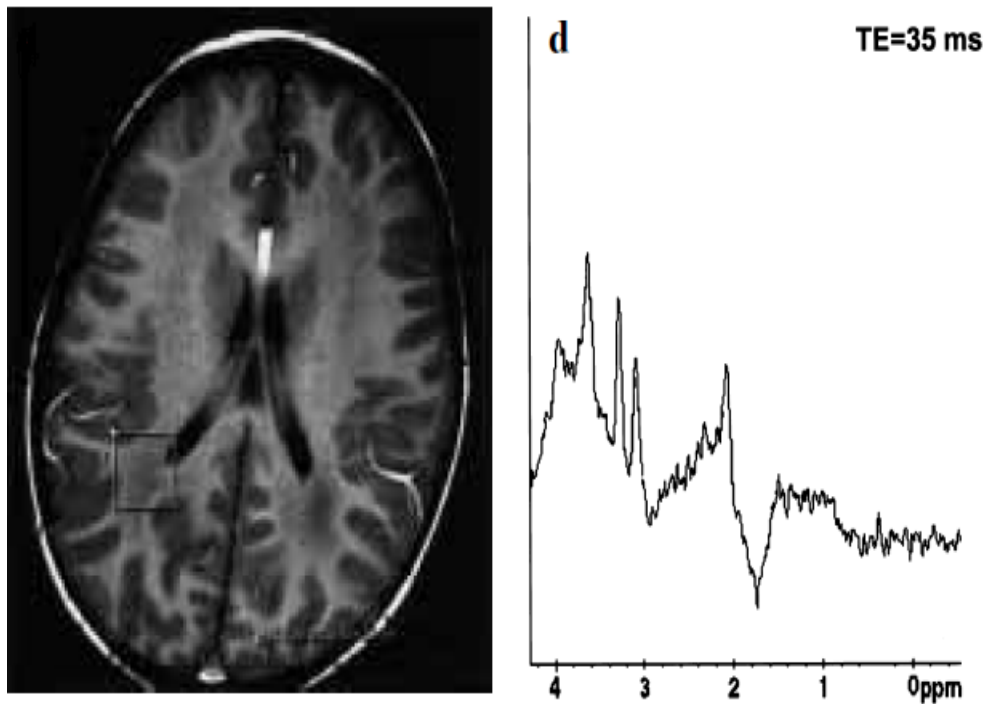


Figure 24 : IRM cérébrale et spectroscopie par résonance magnétique (SRM).
Le carré représente la localisation du voxel de spectroscopie [94].

Elle peut se réaliser en 2 temps d'écho (TE) : TE court et TE long. Les pics des spectres correspondent à des marqueurs biologiques. La lecture semi quantitative est simple et chaque marqueur renseigne sur le type d'anomalie : le N-acetyl-aspartate (NAA) est un marqueur neuronal, la créatine est impliquée dans le métabolisme énergétique, la choline est un constituant des oligodendrocytes et le myo-inositol est un marqueur des cellules gliales. Enfin la présence anormale de lactate traduit la souffrance tissulaire.

b) Résultats :

L'IRM montre un prolongement symétrique et diffus des 2 temps T1 et T2 dans la substance blanche cérébrale et cérébelleuse provoquant une inversion de l'intensité du signal de la substance blanche sur les images T1 et T2 avec un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2 (figure 25) [92] indiquant la diminution de la teneur en myéline au niveau de la substance blanche.

Les anomalies les plus sévères sont présentes dans la substance blanche sous-corticale (fibres en U) avec un aspect légèrement gonflé, alors que les structures centrales, telles que le bord périventriculaire et la capsule interne, sont généralement préservées. La substance blanche centrale peut être atteinte avec la progression de la maladie qui évolue vers l'atrophie. Le pallidum et le thalamus sont souvent impliqués, alors que le putamen et le noyau caudé sont épargnés, ce qui est caractéristique de la maladie de Canavan [95].

La spectroscopie par résonance magnétique de la substance blanche a montré l'existence des taux élevés du NAA [83] (Figure 26). Elle offre un test diagnostique non invasif supplémentaire pour établir le diagnostic de la maladie de Canavan. Avec une plus grande disponibilité de la spectroscopie, le diagnostic de cette maladie pourrait être confirmable immédiatement après que l'IRM ait montré les anomalies typiques de la substance blanche [93].

De plus, Karimzadeh et al [83] ont démontré que la spectroscopie peut mettre en évidence l'accumulation de l'acide N-acétyl-aspartique dans le cerveau qui peut être détectée avant son accumulation dans les urines, et ont suggéré l'utilisation de la spectroscopie pour le diagnostic de la maladie de Canavan chez les nourrissons lorsque l'acide N-acétyl-aspartique ne peut être trouvé dans les urines au cours des premiers stades de la maladie vu qu'elle peut montrer le pic de l'acide N-acétyl-aspartique dans les régions en hyper signal T2 de la substance blanche.

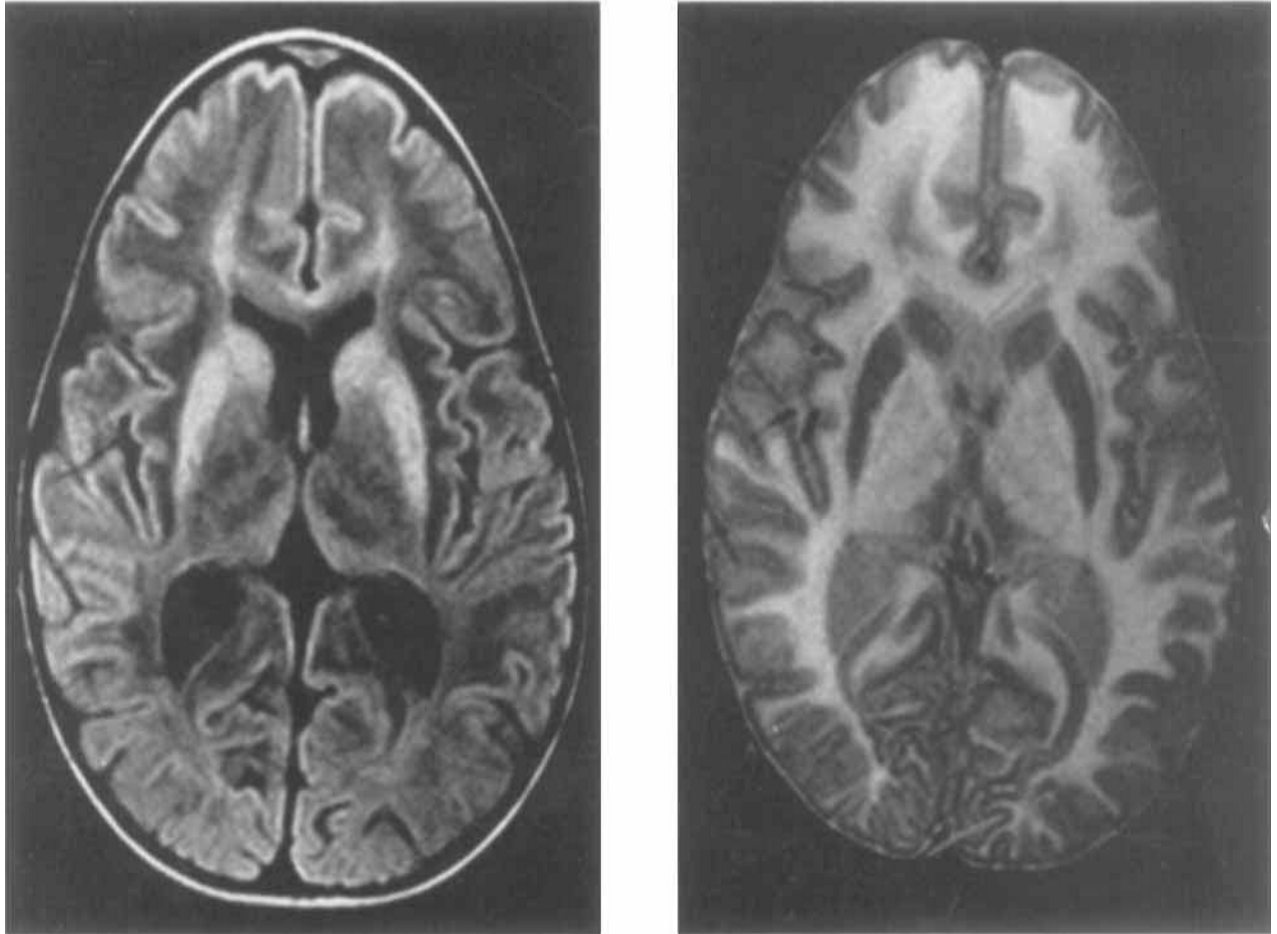


Figure 25 : (A) Coupe axiale pondérée en T1 du cerveau au niveau passant par les noyaux gris centraux montrant une faible intensité de signal homogène au niveau de la substance blanche.
(B) Coupe axiale pondérée en T2 du cerveau au même niveau que A, montrant une intensité de signal élevée au niveau de la substance blanche [93].

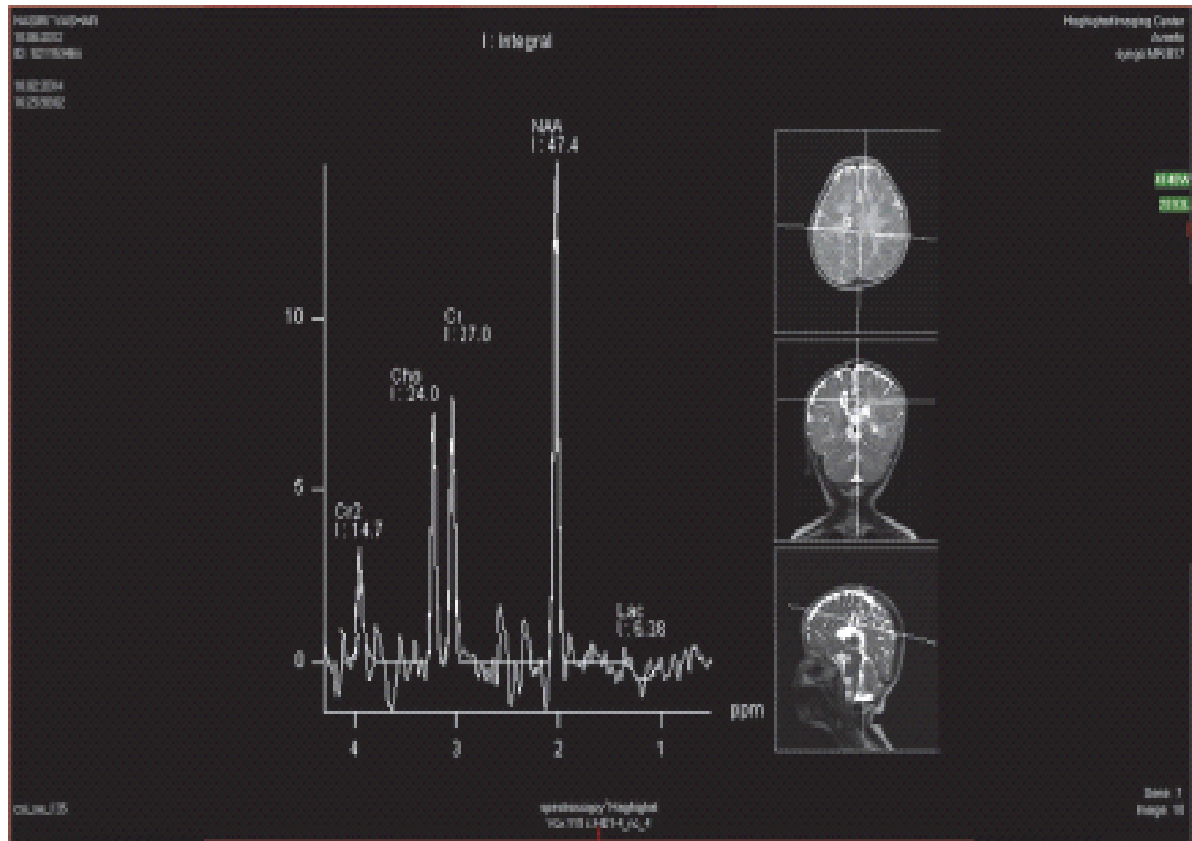


Figure 26 : Détection du pic NAA nettement surélevé sur des images spectroscopiques chez un patient atteint de la maladie de Canavan, ainsi qu'une augmentation du rapport NAA / choline et du rapport NAA / créatine. Ceux-ci sont considérés comme indicatifs de la maladie de Canavan en raison des anomalies associées de la substance blanche [83].

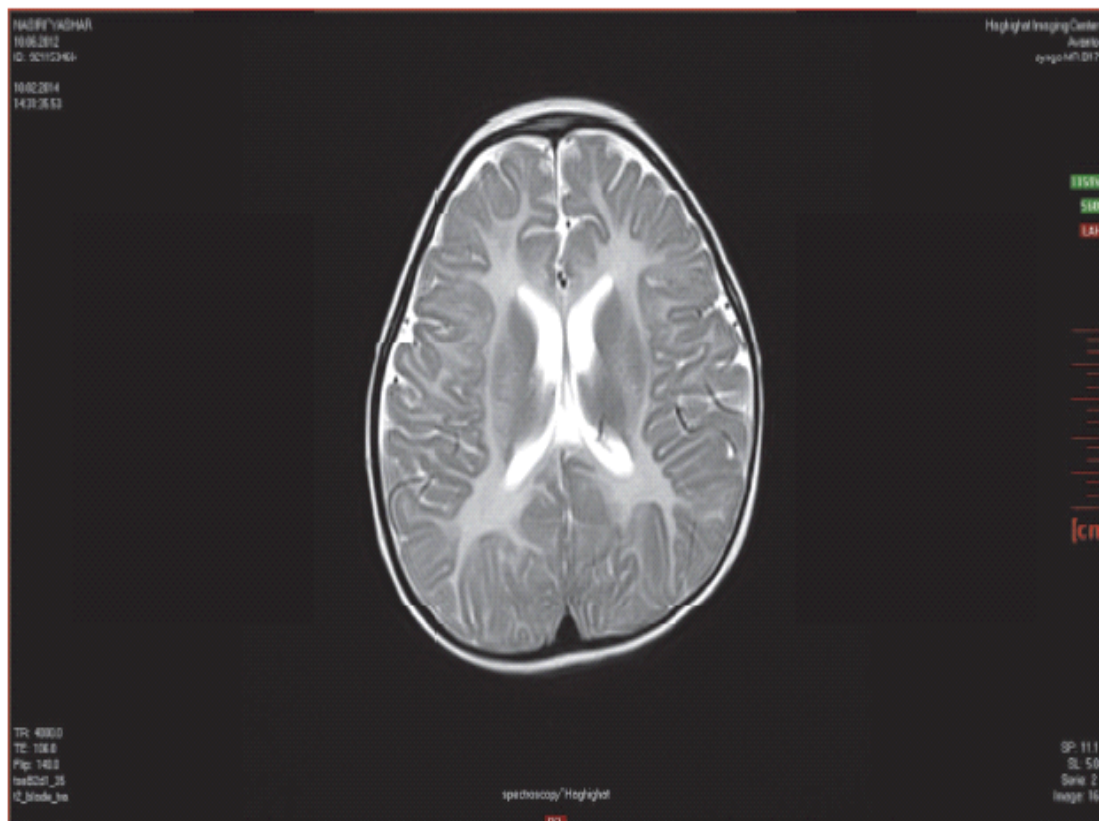


Figure 27 : Coupe axiale : hyperintensité T2 bilatérale symétrique de la substance blanche, avec atteinte des fibres sous-corticales en U. Cette maladie apparaît diffusément dans toute la substance blanche cérébrale avec une implication variable des ganglions de la base et de la substance blanche cérébelleuse [83].

IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DEVANT UNE MACROCEPHALIE AVEC LEUCODYSTROPHIE A L'IRM :

La macrocéphalie est définie par une circonférence occipito-frontale (COF) supérieure à deux déviations standards au-dessus de la moyenne pour un âge, un sexe et une gestation définis [96, 97, 98].

La mégalencéphalie est définie par l'élargissement du parenchyme cérébral [99].

Quatre principaux diagnostics différentiels font partie des macrocéphalies métaboliques avec leucodystrophie [96, 100, 101] : le périmètre cranien au cours de ces maladies est normal au moment de la naissance, mais augmente pendant la période néonatale et post natale [102, 103].

A. Maladie d'Alexander:

La maladie d'Alexander ou la leucodystrophie à fibres de Rosenthal est une affection très rare, habituellement sporadique, dont l'origine génétique est incertaine. Elle a été décrite pour la première fois en 1949 par W.S. Alexander [104].

En l'absence de marqueur biochimique, la certitude diagnostique repose sur l'examen neuropathologique, caractérisé par la présence de fibres de Rosenthal associé à un déficit en myéline (Figure 28) [104, 105].

Sur le plan clinique, trois formes cliniques sont décrites: la forme infantile, juvénile et de l'adulte [104, 105] :

- La forme infantile débute vers le 6^{ème} mois de vie, par l'apparition progressive d'une macrocrânie. Une régression psychomotrice s'installe avec un syndrome spastique des quatre membres. Les crises convulsives sont fréquentes et difficiles à traiter. L'évolution aboutit à un état de décérébration et le décès survient vers la deuxième année de vie.
- La forme juvénile est plus rare que la forme infantile. Elle débute entre 7 et 14 ans [104]. La symptomatologie est dominée par une quadriplégie spastique avec un syndrome bulbaire. Les fonctions cognitives sont habituellement préservées. L'évolution dure environ 8 ans.

La TDM cérébrale montre une hypodensité de la SB profonde du lobe frontal, avec parfois une prise de contraste dans la SB péri ventriculaire frontale (Figure 29) [106].

L'IRM cérébrale met en évidence des lésions en hyper signal en T2 au niveau de la SB du lobe frontal. Ces lésions s'étendent jusqu'à la SB pariétale, les capsules internes et externes (Figure 30). L'atteinte de la SB sous-corticale est précoce [106].

La spectroscopie objective une diminution du métabolisme cérébral avec une augmentation du myo-isonitol au niveau des zones démyélinisées et des zones normales [107].

De nombreuses études, portées sur l'identification de l'anomalie génétique responsable, ont montré actuellement que la majorité des cas de la maladie d'Alexander ont une mutation dominante sur un allèle du gène de la protéine GFAP (glial fibrillary acidic protein) localisé sur le bras long du chromosome 17. Cette protéine est une composante majoritaire des fibres de Rosenthal [108].

Le traitement est purement symptomatique. Un traitement par TRH (thyrotropin releasing hormon) pourrait apporter une amélioration de la symptomatologie clinique [109].

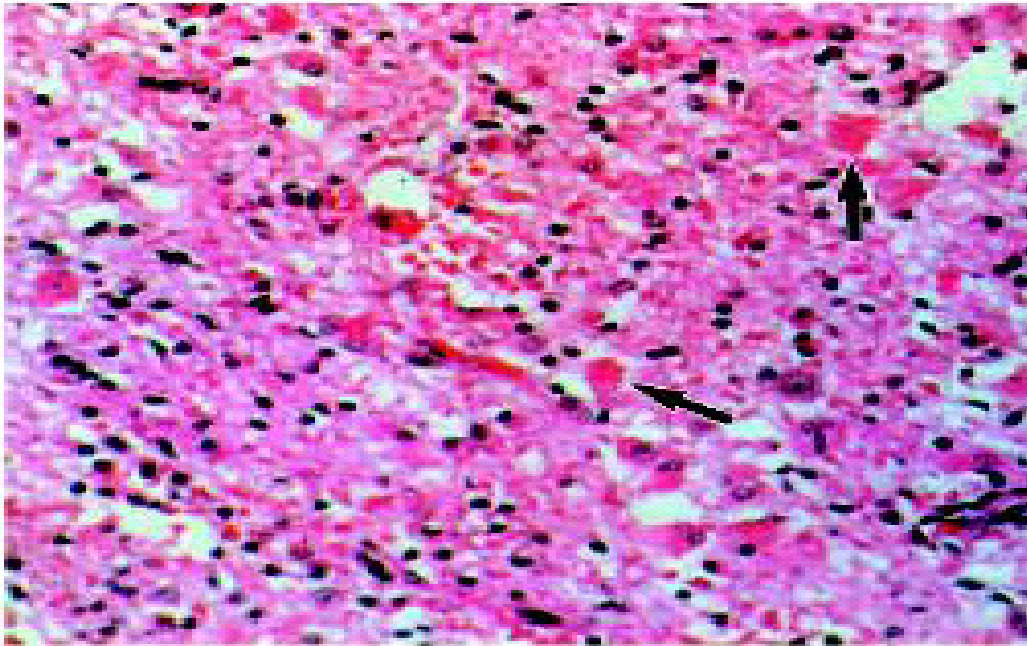


Figure 28 : Aspect histologique montrant des dépôts de fibres de Rosenthal (Flèches) [105].



Figure 29 : TDM cérébrale d'un garçon âgé de 17 mois atteint de la maladie d'Alexander. Elle met en évidence une hypodensité diffuse de la SB avec un foyer de prise de contraste à côté du ventricule latéral [106].

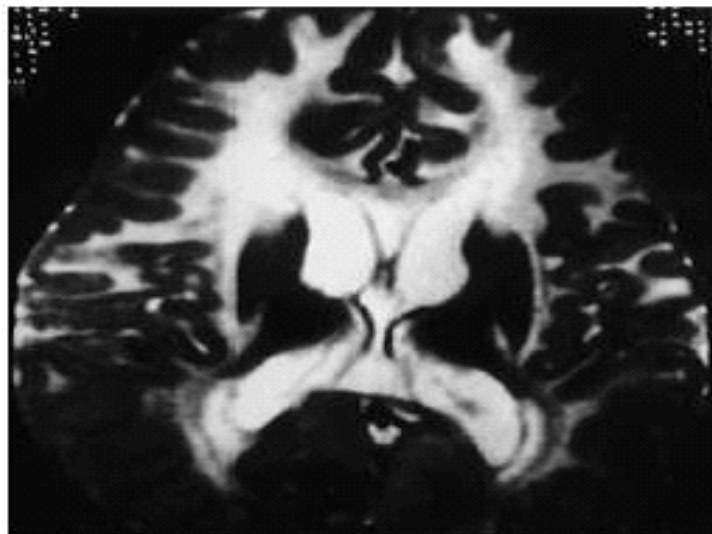


Figure 30 : Maladie d'Alexander chez un garçon âgé de 5 ans. L'IRM cérébrale montre en T2 une démyélinisation symétrique au niveau de la SB du lobe frontal. Les capsules internes et externes et la SB pariétale sont également atteintes [106].

B. Acidurie glutarique type 1 :

L'acidurie glutarique de type 1 (AG-1) est une maladie neurométabolique de transmission autosomique récessive secondaire à un déficit en glutaryl-coenzyme A déshydrogénase (GCDH). Sa prévalence est de 1/50 000 naissances, ce qui en fait une des aciduries organiques les plus fréquentes [110]. Elle est liée à des mutations du gène de la GCDH situé sur le chromosome 19p13.2 qui entraînent une absence ou une réduction marquée de son activité [110]. La GCDH est une enzyme mitochondriale primordiale dans la voie commune du catabolisme des acides aminés : L-tryptophane, L-lysine et L-hydroxylysine. Elle catalyse la transformation du glutaryl-CoA en crotonyl-CoA.

Sur le plan biochimique, l'AG-1 est caractérisée par l'accumulation d'acides glutarique, bicarbonique, hydroxyglutarique et glutaconique et de glutaryl-carnitine. L'acide 3-hydroxyglutarique se comporte comme une neurotoxine responsable d'une inhibition du métabolisme énergétique mitochondrial d'où l'apparition d'une atteinte neuronale, d'une perturbation de l'homéostasie calcique intracellulaire et d'une augmentation des réactions de peroxydation. La libération de cytokines lors des problèmes infectieux jouerait un rôle déclenchant des crises aiguës [111].

Sur le plan clinique, le début peut être insidieux, avec une macrocéphalie progressive qui s'installe entre 3 et 6 mois, le périmètre crânien étant normal à la naissance. A ce stade, il peut exister une hypotonie modérée, et un discret décalage des acquisitions psychomotrices [111]. Le diagnostic est le plus souvent porté en phase aiguë, généralement entre l'âge de 4 et 15 mois, à l'occasion de situations d'hypercatabolisme tels que l'infection, le jeûne ou le

traumatisme crânien. Le tableau clinique est qualifié de «pseudo-encéphalitique», marqué par l'apparition rapide d'une régression motrice, d'un tableau extrapyramidal avec dystonie, opisthotonos et dyskinésie, et d'un syndrome pyramidal modéré. La dystonie est le plus souvent généralisée, contrastant avec une hypotonie axiale plus ou moins importante. L'atteinte oro-faciale est constante, entraînant des difficultés du langage avec une dysarthrie ou une apraxie orale.

Les données caractéristiques de l'IRM sont un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens prétemporaux et des vallées sylviennes, un hypersignal T2 de la substance blanche péri-ventriculaire (figure 31 A). Des anomalies du signal du putamen et du pallidum sont quasi-constantes, l'atteinte du noyau caudé étant moins fréquente. L'incidence Flair accentue la visualisation des anomalies des noyaux gris centraux et de la substance blanche (figure 31 B). Une hydrocéphalie peut également s'observer [112]. L'association d'un élargissement de la vallée sylvienne, d'anomalies du signal des noyaux gris centraux chez un enfant ayant une macrocéphalie serait quasi-pathognomonique [112]. L'élargissement des vallées sylviennes peut être mis en évidence dès la période foetale lors d'une échographie ou d'une IRM.

La chromatographie des acides organiques urinaires met en évidence des taux élevés d'acide glutarique ou parfois d'acide 3-hydroxyglutarique [111]. Cependant, l'absence d'excrétion massive d'acide glutarique est possible et la répétition des chromatographies par spectrométrie de masse et l'étude de l'activité de la GCDH dans les fibroblastes sont alors nécessaires [111].

Le traitement a pour objectif de prévenir les crises aiguës. Un régime hypoprotidique (1 g/kg) est indiqué, avec une restriction portant sur la lysine et le tryptophane. L'apport d'une mixture d'acides aminés spécifiques peut être utile. Après 6 ans, le risque de crises aiguës paraît diminué et la restriction en lysine et tryptophane n'est plus nécessaire mais la poursuite d'un régime hypoprotidique est conseillée. L'apport de L-carnitine per os (100 mg/kg) est nécessaire pour prévenir un déficit secondaire en carnitine, ainsi que de riboflavine, cofacteur de la GCDH (100 à 200 mg/j) [113]. L'évolution est marquée par une dégradation neurologique progressive, souvent observée même en l'absence de crises aiguës. Le décès peut survenir au cours d'une crise aiguë avec grand syndrome dystonique.

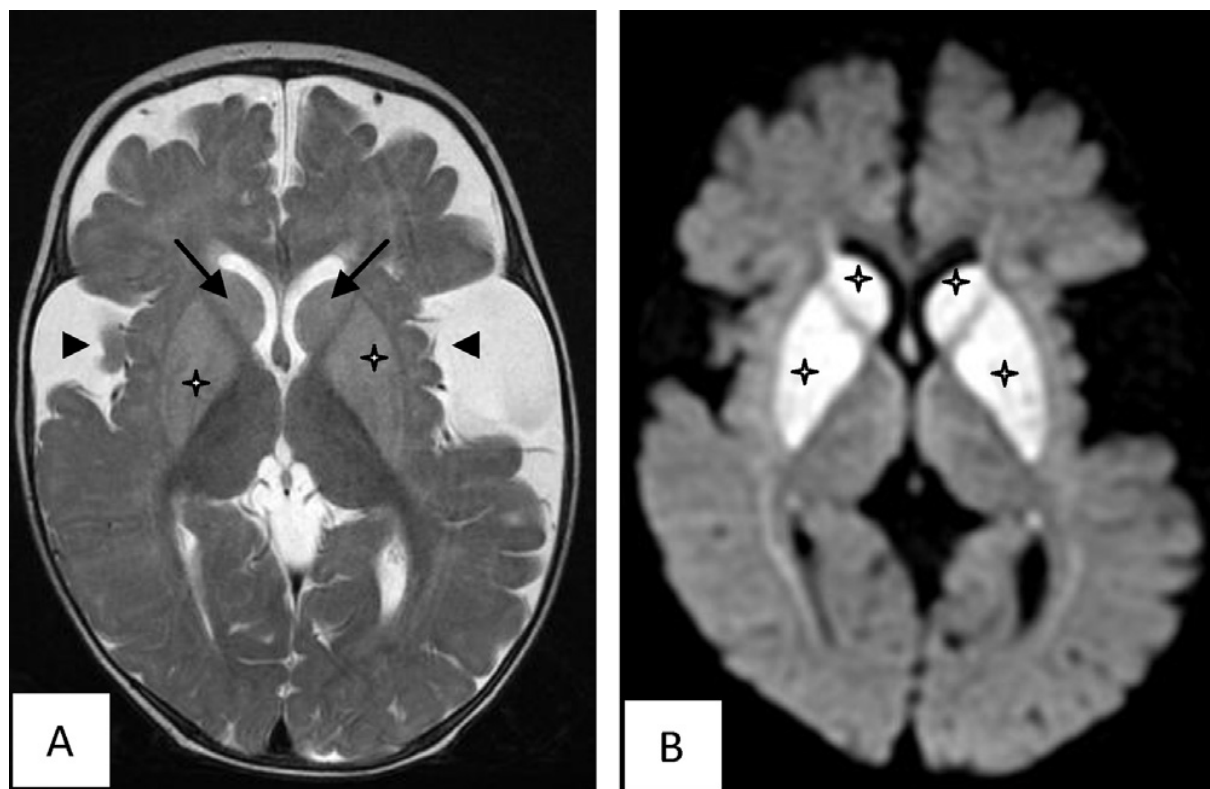


Figure 31 : Imagerie par résonance magnétique cérébrale.

- (A) Séquence T2, coupe axiale : Elargissement bilatéral de la scissure sylvienne (tête de flèche) et hypersignal du putamen (étoile) et de la tête du noyau caudé (flèches noires).
- (B) Séquence Flair, coupe axiale : Hypersignal franc des noyaux gris centraux (étoiles) [114].

C. Gangliosidoses GM2 :

Les gangliosidoses à GM2 sont des maladies de surcharges lysosomales. Elles sont liées à l'absence de dégradation des gangliosides GM2 par les hexosaminidases (HEX) A et B et à leur accumulation essentiellement dans les neurones et les tissus périphériques. Les HEX A et B sont formés par la dimérisation de 2 sous unités α et β [115].

La bêta-hexosaminidase A contient les sous unités α et β (α , β) alors que la bêta-hexosaminidase B se compose de 2 sous-unités β (β , β) [115].

Le déficit en sous unité α est responsable de la maladie de Tay Sachs, alors que le déficit voire l'absence de la sous unité β est responsable de la maladie de Sandhoff désignée aussi sous le nom de la variante O [115].

1) La maladie de Sandhoff :

La maladie de Sandhoff est une maladie neurométabolique rare, de transmission autosomique récessive. Le gène responsable de la mutation est localisé sur le chromosome 5 (5q13) [115].

La forme infantile ou maladie de Sandhoff débute entre 3 et 6 mois de vie par une régression des acquisitions psychomotrices, une hypotonie, des clonies audiogènes, des taches rouge cerise au niveau de la macula (figure 32), l'évolution est marquée par une dégradation neurologique rapide avec apparition d'une tétraparésie spastique, des crises épileptiques de types variés, une macrocéphalie progressive et une cécité [115].

L'atteinte du système nerveux central se manifeste radiologiquement par une hyperdensité bilatérale des thalamus avec une hypodensité accentuée de la substance blanche sur le scanner cérébral (figure 33), et un hyposignal des thalamus avec un hypersignal au niveau de la substance blanche cérébrale sur la séquence pondérée T2 à IRM cérébrale (figure 34) [115].

Le diagnostic est confirmé par le dosage des hexosaminidases A et B dans le sérum, les leucocytes, les fibroblastes qui montre une activité nulle [115].

Il n'existe pas de traitement curatif radical, le traitement reste symptomatique, le pronostic est sombre, l'espérance de vie dépassant rarement les 4 ans [115].

2) La maladie de Tay-Sachs :

La maladie de Tay-Sachs (TSD) est une maladie lysosomique neurodégénérative autosomique récessive [116]. L'activité de l'hexosaminidase A est normale : il existe un déficit de l'activateur de l'hexosaminidase A, codé par le gène GM2A entraînant l'accumulation du ganglioside GM2 [117].

Son tableau clinique et radiologique est identique à celui de la maladie de Sandhoff [117].



Figure 32 : Fond d'œil : tache rouge cerise maculaire sans atrophie optique [115].

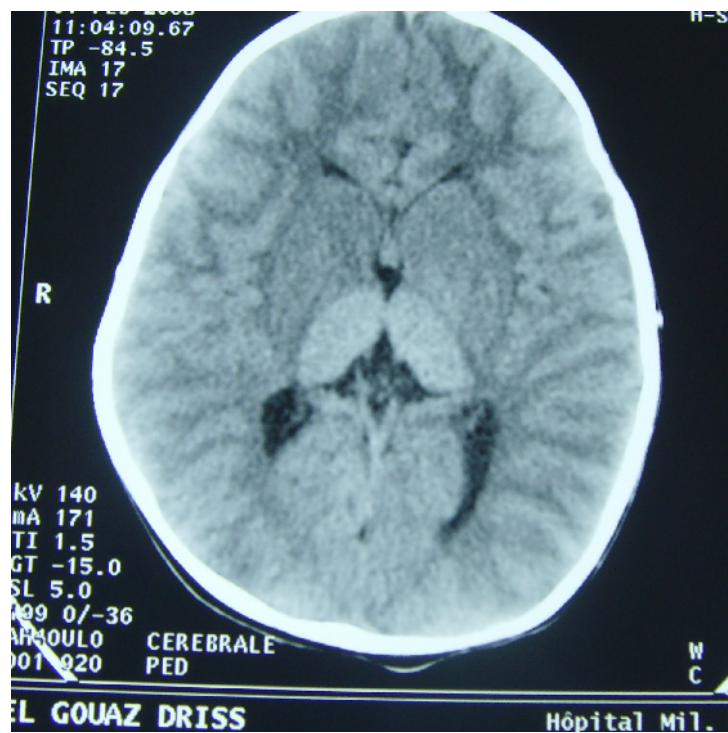


Figure 33 : TDM cérébrale: Hyperdensité bilatérale des thalamus avec une hypodensité accentuée de la substance blanche [115].

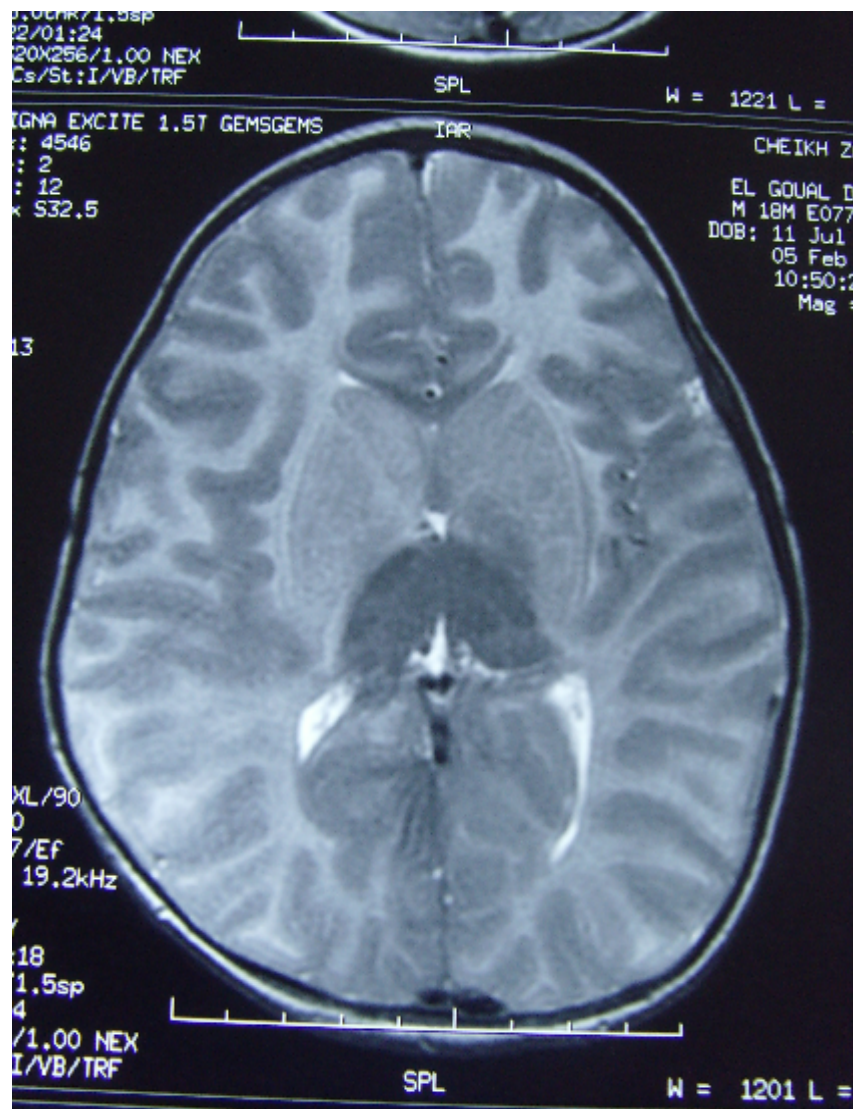


Figure 34 : IRM cérébrale : hypersignal de la substance blanche en T2 [115].

X. DIAGNOSTIC ANTENATAL :

La maladie de Canavan est une maladie héréditaire autosomique récessive rare. Il est important de reconnaître cette maladie pour prévenir la récurrence dans une famille, étant donné son cours dévastateur et la non-disponibilité du traitement.

La seule stratégie préventive pouvant actuellement être employée est le diagnostic prénatal qui est possible soit par l'analyse des métabolites (NAA élevée) au niveau du liquide amniotique à la 16^{ème} semaine de gestation, soit par analyse des mutations du gène ASPA sur un prélèvement de villosité chorionique à 10-12 semaines de gestation. Le dosage de l'activité enzymatique ASPA en prénatal sur les villosités choriales est difficile et peu fiable [118]. Des difficultés ont été signalées dans l'interprétation des valeurs élevées limites de NAA, même à un âge gestationnel plus élevé [119]. En revanche, l'analyse de l'ADN en prénatal offre l'avantage d'un diagnostic précoce et précis (10-11 semaines de gestation). Elle est donc actuellement la méthode de choix pour le diagnostic prénatal de la maladie de Canavan [120]. Les études moléculaires offrent un avantage supplémentaire à la famille en ce qu'elles permettent de tester les porteurs de tous les membres de la famille à risque.

XI) TRAITEMENT:

A. Traitements palliatifs :

La plupart des mesures palliatives pour les patients atteints de la maladie de Canavan sont similaires aux soins fournis aux patients ayant d'autres maladies neurodégénératives pédiatriques [121] :

1) Prise en charge respiratoire :

- La kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique, manuelle ou avec assistance technique doit être réalisée ainsi qu'un travail inspiratoire. L'utilisation de bronchodilatateurs avant la séance de kinésithérapie respiratoire ou l'utilisation d'appareils d'aide à la toux (Cough-Assist® ou clearway) peut permettre une meilleure expectoration.
- Les vaccinations contre la grippe et le pneumocoque sont fortement conseillées. La prévention des bronchiolites liées au virus respiratoire syncytial (VRS) par anticorps monoclonaux (Synagis®) est également conseillée dans les deux premières années de vie. Pour les patients les plus fragiles, la mise en collectivité est à éviter durant les périodes épidémiques hivernales. Les infections respiratoires doivent être traitées efficacement et de façon agressive.
- Et/ ou à la ventilation mécanique, invasive ou non : la décision d'une ventilation assistée (ventilation en pression positive continue, ventilation non invasive, ventilation invasive sur trachéotomie) repose sur un certain nombre de critères. A cette étape, une réévaluation du projet de soins au long cours doit être réalisée, la perte d'autonomie ventilatoire n'étant pas réversible.

2) Kinésithérapie :

- **Prise en charge de l'atteinte motrice :**

La pratique régulière d'une activité physique douce, mobilisation active et passive permettant un entretien des amplitudes articulaires, prévention des rétractions sont recommandés. Les techniques de renforcement musculaires et la stimulation musculaire électrique ne sont pas recommandées, en l'absence de données suffisantes permettant d'attester de leur effet bénéfique.

- **Prise en charge de l'atteinte respiratoire :**

Conserver une ampliation pulmonaire et prévenir les surinfections bronchiques et appliquer les techniques de désencombrement si nécessaire.

3) Nutrition et croissance :

Le maintien d'un bon état nutritionnel permet d'optimiser la force musculaire. Il n'y a pas d'indication à un régime spécifique mais des compléments alimentaires oraux et/ou une nutrition entérale doivent être prescrits en cas de prise alimentaire insuffisante. La nutrition entérale se fait généralement sur une sonde nasogastrique (nécessaire en cas de troubles de la déglutition). Une gastrostomie d'alimentation peut être proposée.

B. Traitements symptomatiques :

Ces traitements visent, essentiellement, à réduire l'œdème cérébral, cependant, il n'y avait que peu ou pas d'avantages pour les patients. L'acétazolamide a été utilisé sur une période de plus de 5 mois dans un but de réduire la concentration en eau et les niveaux du NAA dans la substance blanche. Ce traitement n'a permis que de réduire la pression intracrânienne [122].

Les médicaments anticonvulsifs comme le clonazépam, et l'oxcarbazépine ont été utilisés afin de réduire la fréquence des crises épileptiques chez les malades [123].

C. Traitements curatifs :

I) Approches thérapeutiques non génétiques :

La majorité des stratégies non génétiques en matière de traitement de la maladie de Canavan employées à ce jour se sont concentrées sur l'accumulation du NAA dans l'ensemble du SNC ou sur le déficit en métabolites résultant d'une altération de l'hydrolyse du NAA.

1) Réduction des niveaux NAA du SNC :

Ceux qui croient que la pathogénie de la maladie de Canavan résulte principalement de l'accumulation du NAA dans le SNC par des mécanismes tels que la perturbation de l'osmorégulation, ont cherché des substances qui pourraient abaisser les niveaux du NAA dans le SNC. Bien que des études expérimentales aient identifié l'éthanol [124, 125], le valproate de sodium [126]

ainsi que le pyrazole et un certain nombre de ses dérivés [124] comme des substances potentielles en raison de leur capacité à réduire les niveaux de NAA dans les cerveaux d'animaux non malades, ces composés n'ont montré aucune efficacité lorsqu'ils ont été testés chez un modèle animal de la maladie [127]. Dans ce cas, le modèle animal de la maladie utilisé était le rat Canavan disease-like (CD-like) suite à une suppression naturelle du gène ASPA [128].

À ce jour, la seule substance qui avait diminué de façon persistante les niveaux du NAA dans le SNC chez les animaux et chez l'homme, aussi bien malade que non malade, était le Lithium (Li) sous forme de chlorure de Li (LiCl) et de citrate de Li (Li₃C₆H₅O₇) :

- O'Donnell et Coll [126] ont montré que le LiCl réduisait les niveaux de NAA dans le cerveau de 9% lorsqu'il était administré à des rats à une posologie quotidienne de 170 mg / kg de poids pendant 2 semaines, mais c'était Baslow et al [127] qui avaient mis en évidence sa valeur thérapeutique potentielle et l'avaient testé sur des rats CD-like. Une réduction de 13% des niveaux du NAA dans le cerveau a été mesurée chez ces rats après administration quotidienne de LiCl à une dose de 300 mg / kg de poids pendant 4 jours [127].
- Le Li₃C₆H₅O₇ a ensuite été testé chez une patiente ayant la maladie [129] et a permis une réduction statistiquement significative des taux du NAA dans toutes les régions étudiées du SNC dans la substance blanche et la substance grise, mesurés par des études de spectroscopie par résonance magnétique. La patiente âgée de 18 mois a ingéré du Li₃C₆H₅O₇ jusqu'à 45 mg / kg de poids par jour pendant 4 mois, et ses examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont montré que les

changements des images de la substance blanche dans la séquence pondérée T1 avaient une plus grande similitude avec les valeurs d'âge chez les personnes en bonne santé, suggérant que la myélinisation était plus normale à la suite du traitement par le Li [129]. Ses symptômes cliniques semblent également légèrement améliorés.

- Une deuxième étude chez l'homme sur une cohorte de six patients et sur une période de 60 jours [130], avait montré que le $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ était non toxique à la même dose (45 mg / kg par jour), une baisse statistiquement significative du NAA dans les ganglions de la base (à travers la SRM), ainsi qu'une amélioration légère de la myélinisation dans la substance blanche frontale (à partir de la séquence T1 de l'IRM). Une amélioration de la vigilance et des interactions sociales ont également été notées, alors que les évaluations des fonctions motrices globales n'ont pas montré d'amélioration statistiquement significative [130].
- Dans une observation récente [131], le $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ pris à la posologie de 45 mg / kg par jour a permis de baisser le NAA dans le SNC chez une patiente de 3 mois. Une réduction de 20% du NAA dans le SNC a été atteinte et la substance avait été de nouveau bien tolérée. De plus, la vigilance et le suivi visuel étaient améliorés, mais l'hypotonie et la spasticité avaient persisté [131]. Dans tous les cas, les améliorations symptomatiques apportées par l'administration de Li étaient légères, mais les résultats étaient cohérents et aucun effet indésirable n'a été signalé après l'ingestion pendant un maximum d'un an. Il est possible que des dosages plus élevés puissent être nécessaires pour avoir un plus grand bénéfice thérapeutique. Le mécanisme par lequel le Li abaisse les niveaux

de NAA du SNC est inconnu. Il a été suggéré qu'il empêche la libération du NAA des neurones ou qu'il augmente son expulsion du SNC en affectant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) [129].

Un autre mécanisme qui pourrait être ciblé est l'inhibition des voies de synthèse du NAA [132]. Ce dernier peut être réalisé soit par inhibition compétitive ou irréversible de l'aspartate N-acétyltransférase (AspNAT, l'enzyme qui synthétise le NAA à partir de l'aspartate et de l'Acétyl-CoA), soit par l'inhibition de la NAAG-peptidase pour empêcher la synthèse du NAA par hydrolyse de NAAG.

2) Elimination de l'eau :

Baslow et Guilfoyle [133] ont récemment proposé que le maintien d'une augmentation soutenue des taux plasmatiques du NAA chez les patients atteints, par administration orale de NAA, pourrait être thérapeutique comme moyen de réduire l'œdème et d'autres effets osmotiques dans le parenchyme cérébral observés dans la maladie. Le NAA n'a montré aucune toxicité lorsqu'il a été administré par voie orale chez les rats normaux à la dose de 500mg/kg/j pendant deux générations successives [133]. Ils affirment que l'accumulation de NAA dans le plasma augmenterait la pression oncotique plasmatique, et comme le NAA est considéré d'être incapable de traverser la BHE, un gradient d'eau sortant du liquide extra-cellulaire du SNC vers le secteur vasculaire pourrait être établi et l'eau pourrait quitter le cerveau [133].

3) Accumulation de NAA et le stress oxydatif :

Les antioxydants ont été considérés comme un traitement potentiel pour la maladie, en raison de l'évidence que, l'accumulation du NAA dans le SNC pourrait endommager les tissus vu son initiation du stress oxydatif [134, 135].

a. Acide lipoïque :

L'acide lipoïque, connu pour traverser la BHE et pour avoir une forte activité antioxydante, a été testé par Pederzoli et al pour évaluer sa capacité à réduire les signes du stress oxydatif induits par le NAA chez les rats [136]. Tous les signes du stress oxydatif ont été prévenus lorsqu'il a été administré avant l'administration aiguë de NAA, alors que les rats qui ont reçu le NAA seul ont montré une peroxydation lipidique accrue, une oxydation des protéines et des lésions de l'ADN et une diminution des défenses enzymatiques et non enzymatiques [136]. Ces résultats suggèrent que la supplémentation diététique avec l'acide lipoïque pourrait être une approche intéressante pour le traitement de la maladie de Canavan.

b. Supplémentation par l'acétate :

D'autres études ont porté sur l'hypothèse «acétate-lipide-myéline» et ont tenté de rétablir la myélinisation par une supplémentation en acétate [137, 138]. À cette fin, le calcium acétate (CA) et le triacétate de glycéryle (GTA) ont tous les deux été testés dans leur capacité à délivrer l'acétate au SNC [139, 140].

L'administration intragastrique de quantités équivalentes de CA ou de GTA à des souris a montré que le GTA augmentait les niveaux d'acétate dans le SNC avec plus d'efficacité et moins d'effets indésirables que le CA [139, 140].

Madhavarao et al [141] ont montré que le GTA est sans danger quand il a été administré à de faibles doses chez des enfants ayant la maladie de Canavan, et à fortes doses chez des rats CD-like.

Une étude faite par Arun et al [137] a montré que l'administration de GTA à des rats CD-like a entraîné une augmentation des niveaux du galactocerebroside dans le SNC, une diminution de la vacuolisation spongieuse, et une amélioration des performances motrices. Le traitement a été bien toléré car aucun effet toxique n'a été rapporté [137].

Étant donné la bonne tolérance de la prise de GTA à des doses élevées chez les rats, des tests de dosage élevé (4,5 g / kg de poids par jour) ont été effectués par Segel et al [138] sur 2 nourrissons âgés de 8 mois et de 1 an sur une période de 4,5 et 6 mois respectivement, tout au long duquel ni la toxicité, ni les améliorations motrices n'ont été observées [138]. Ceci avait été attribué à l'administration tardive du traitement [138].

Il convient de noter qu'à la dose la plus élevée jusqu'ici testée, le GTA a montré un bénéfice limité chez l'homme suggérant qu'un traitement à un âge plus précoce pourrait conduire à l'amélioration des symptômes comme ce qui a été observé chez les rats CD-like.

c. Substrats énergétiques :

Le triglycéride «triheptanoïne», était proposé pour sa capacité à réduire le stress oxydatif. En se basant sur l'observation selon laquelle un déficit d'hydrolyse du NAA provoque un stress oxydatif aigu en augmentant le couplage de la synthèse des acides gras avec le métabolisme énergétique oxydatif au niveau des OL durant les stades précoces de la myélinisation

(oxydation du glucose pour fournir l'acétyl CoA [déficiente par défaut d'hydrolyse du NAA] qui sera utilisée pour la synthèse des acides gras pour synthétiser la myéline durant les premiers stades de myélinisation) [142], Francis et al [143] ont tenté de restaurer l'intégrité oxydative en fournissant des substrats alternatifs pour la production d'énergie.

Dans cette étude [143], des souris mutantes *nur 7* (souris homozygotes pour la mutation non sens Q193X [remplacement de la glutamine par un codon stop] sur le gène *ASPA*) dans leur dernière semaine de la vie prénatale et des souris *nur 7* âgées de 2 semaines ont reçu une nourriture contenant 35% (comme composition calorique) du triheptanoïne jusqu'à l'âge de 12 semaines. Les analyses de leurs cerveaux à 12 semaines ont montré une réduction du stress oxydatif, de la perte des oligodendrocytes et de la dysmyélinisation, ainsi qu'une amélioration des fonctions motrices [143] surtout chez les souris traitées plus tôt. Cependant, le mécanisme par lequel la triheptanoïne fournit des substrats aux oligodendrocytes n'est pas encore connu, mais son choix a été fait en se basant sur sa capacité à produire des intermédiaires du cycle de Krebs (acétyl CoA et propionyl CoA) tout en fournissant également des substrats pour la lipogénèse (acétyl CoA intervient à la fois dans la synthèse des acides gras et constitue aussi un intermédiaire du cycle de Krebs pour la production d'énergie).

d. Thérapie cellulaire :

La suppléance du cerveau d'un patient ayant la maladie de Canavan avec des oligodendrocytes fonctionnels pourrait potentiellement corriger une grande partie du phénotype de la maladie par la restauration du métabolisme normal du NAA, vu que ces cellules constituent la source la plus importante d'ASPA du SNC [144-148].

Les cellules souches neuronales (CSN) ont été utilisées avec succès pour générer des oligodendrocytes dans le modèle souris de la maladie de Canavan [149]. Ces oligodendrocytes ont exprimé une enzyme spécifique de la myéline indiquant une capacité de la myélinogénèse, mais les résultats cliniques d'un tel traitement n'ont pas encore été étudiés.

Bien que le taux de survie des cellules souches neuronales était généralement élevé chez les souris jeunes traitées [149], la migration de ces cellules était limitée, ce qui suggère que beaucoup de progrès doivent être faits pour avoir des résultats positifs.

En plus du potentiel migratoire, la stabilité [150] et la sécurité des CSN transplantés et différenciés dans le SNC de souris restent à prouver. Un autre problème à l'utilisation des CSN réside dans la difficulté d'acquisition de quantités suffisantes pour la transplantation humaine [151].

e. Nouvelles approches pharmaceutiques :

Topçu et al [152] ont observé que le topiramate, un anticonvulsif, diminue la vitesse de croissance du cerveau chez deux patients atteints de la maladie de Canavan après son administration pendant 7 et 15 mois, à partir de l'âge de 6 mois chez les deux enfants [152].

Les mécanismes responsables de cet effet ne sont pas certains, mais Topçu et al [152] ont suggéré que l'accumulation d'eau dans le SNC était réduite, peut-être par une inhibition de l'anhydrase carbonique. Bien que le bénéfice du topiramate soit très faible chez les patients, et si les mécanismes sous-jacents par lesquels il agit sont élucidés, la pathogénie de la maladie serait mieux assimilée et pourrait être favorable à l'hypothèse «osmotique-hydrostatique» susmentionnée.

f. Blocage du catabolisme du NAAG :

Baslow et Guilfoyle [132] ont suggéré que l'utilisation d'inhibiteurs de la NAAG-peptidase ou des agonistes ou antagonistes du récepteur métabotrope du glutamate 3 (GRM3 ou mGluR3 : la cible de surface astrocytaire naturelle pour NAAG) [153] pourrait ralentir le processus de dysmyélination, en se basant sur l'hypothèse selon laquelle l'accumulation d'une quantité importante du NAA dans la substance blanche pourrait dériver du catabolisme du NAAG.

II) Thérapie génique utilisant la stratégie de remplacement des gènes :

L'approche de thérapie génique la plus courante implique le remplacement d'un gène mutant qui provoque une maladie génétique par un gène entièrement fonctionnel. L'ADN thérapeutique est conditionné dans un «vecteur» qui transfère l'ADN dans les cellules qui prennent le relais et produisent la protéine déficiente dont l'absence entraîne la maladie.

Les systèmes non viraux de transfert des gènes sont l'une des approches classiques de la thérapie génique, cependant, ils sont limités par l'inefficacité de ce transfert. En effet, le premier essai clinique pour la maladie de Canavan, réalisé par Leone et al [154], a employé une technique non virale de transfert de gène avec des injections intraventriculaires d'une formulation de plasmide lipidique non agrégant composée d'un plasmide recombinant avec un agent de condensation (sulfate de protamine) et d'une formulation liposomale sur deux patients [154]. L'étude a montré que la technique de transfert génétique a fonctionné et qu'elle est sans danger, mais les différences dans les réponses des patients ont rendu l'évaluation de l'efficacité de la thérapie génique difficile.

Une des approches les plus répandues dans les systèmes viraux de transfert des gènes est l'utilisation des virus adéno-associés (VAA) qui sont non pathogènes et presque totalement non toxiques après le transfert au SNC chez les mammifères non pré-exposés [155] et ont un niveau élevé d'expression génétique [155] dans les cellules qui ne se divisent pas. Le sérotype le plus fréquent VAA 2 a été le premier à être utilisé avec succès par Hermonat [156] pour le transfert de gènes, cependant, son utilisation pour les troubles du SNC était limitée en raison de la présence de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (qui exclut physiquement les molécules étrangères et les microorganismes en fonction de la taille, de la charge et de la solubilité des lipides) qui bloque efficacement le passage du virus vers le SNC [157] le rendant incapable de produire un bénéfice thérapeutique marqué pour les troubles neurologiques globaux comme dans la maladie de Canavan.

Les études précliniques sur la thérapie génique virale ont impliqué l'administration stéréotaxique de l'aspartoacylase médiée par adénovirus par Seki et al [158] chez les rats CD-like et ont observé une réduction de la fréquence des crises convulsives [158] ; ainsi qu'une administration de l'ASPA médiée par VAA2 par McPhee et al [159] (chez les rats CD-like) qui ont observé une amélioration significative des capacités motrices et une élévation de l'expression de l'aspartoacylase [159].

Dans une autre étude faite par Matalon et al [160], l'administration intraparenchymateuse de VAA 2 dans les cerveaux des souris ASPAKO a montré une augmentation de l'activité de l'aspartoacylase et une réduction des niveaux du NAA [160]. La vacuolisation à proximité du site d'injection s'est améliorée, cependant, les sites éloignés tels que le cervelet n'ont montré aucune amélioration, ce qui implique la nécessité d'injections multisites pour obtenir une activité enzymatique optimale dans l'ensemble du cerveau.

Janson et al [161] ont fait, lors d'un essai clinique, des injections intracrâniennes de vecteurs VAA2 dans les lobes pariétaux, occipitaux et frontaux des cerveaux d'un grand groupe de patients ayant la maladie de Canavan. Les changements cliniques chez la plupart des participants n'étaient pas prononcés, relativement transitoires, probablement dus à des insuffisances du vecteur ou du système de libération.

Dans une étude de suivi réalisée par Leone et al [123] et portant sur 13 des 28 patients inclus dans l'essai [161], la sécurité à long terme, les paramètres de dosage et l'efficacité du traitement ont été évalués [123]. Leone et al [123] ont conclu que la thérapie génique médiée par VAA est la modalité thérapeutique la plus sûre et la plus prometteuse pour la maladie de Canavan à ce jour. Le traitement a stabilisé l'atrophie et même ralenti la progression de la maladie chez certains patients, mais il n'y avait pas de réponse uniforme entre les cohortes. Les examens neurologiques standardisés et les tests de la fonction motrice post-thérapie génique ont montré des améliorations chez les patients plus jeunes [123]. Ce résultat souligne l'importance de la définition d'une fenêtre thérapeutique qui permettra d'améliorer la qualité de vie des patients. Cette étude [123] a clairement établi la sécurité à long terme des VAA en tant que vecteurs de thérapie génique et a indiqué la nécessité d'autres sérotypes et d'autres stratégies d'administration qui peuvent permettre une transduction répandue et efficace dans l'ensemble du cerveau.

Différentes maladies neurologiques ont fait l'objet de plusieurs essais cliniques utilisant les VAA [162] et les résultats disponibles ont indiqué que les vecteurs permettent une expression stable des gènes dans le cerveau humain [163, 164] et qu'ils sont sans danger [123]. Les vecteurs VAA 2 ont été les

premiers à être utilisés pour le transfert des gènes vers le SNC chez des modèles animaux ainsi que chez l'homme, et la maladie de Canavan a été l'une des premières maladies du SNC à bénéficier des essais cliniques utilisant le VAA [154, 165]. Ce n'est que lors de la découverte d'une grande famille de nouveaux dérivés de VAA [166] que le transfert des gènes au SNC a fait de grands progrès. Les résultats encourageants lors de l'administration stéréotaxique de VAA 2 au cerveau ont conduit à la réalisation des administrations intraparenchymateuse d'autres sérotypes VAA plus efficaces tels que 1, 5, 7, 8, 9 [167, 168, 169]. L'administration directe des vecteurs dans le parenchyme cérébral à l'aide d'un équipement stéréotaxique constitue le moyen le plus efficace pour l'administration génétique spécifique et s'est révélée être bénéfique pour les pathologies localisées.

La perfusion intraparenchymateuse n'est pas appropriée pour la transduction généralisée du SNC, bien qu'elle soit une excellente option pour le traitement des pathologies localisées, et ceci est dû à l'administration localisée et aux limitations de la diffusion. Le traitement des troubles neurologiques causés par des anomalies monogéniques nécessite la transduction globale du SNC. De ce fait, les injections intraveineuses seraient extrêmement bénéfiques vu que le cerveau est riche en capillaires sanguins, ce qui permettrait une distribution plus large du vecteur thérapeutique, et sont en même temps moins invasives que l'administration intracrânienne.

Une découverte dans le domaine s'est produite lorsque Foust et al [170] ont démontré que le VAA 9 peut traverser la BHE en observant une transduction généralisée du SNC des souris après son administration intraveineuse. La découverte de plus de sérotypes qui peuvent traverser la BHE par Zhang et al

[171, 172] a ouvert d'autres voies plus efficaces pour le transfert des gènes au SNC en utilisant les vecteurs VAA. Il est à noter que ces vecteurs semblent être relativement cohérents dans leurs propriétés de transfert des gènes au SNC, même à travers des modèles animaux comme les chats, les chiens et les singes [173, 174, 175].

Une étude récente faite par Ahmed et al [176] a démontré qu'une injection intraveineuse unique de VAA, qui peuvent traverser la BHE, a permis d'obtenir un bénéfice thérapeutique important chez des souris ASPAKO. Ceci est extrêmement important parce que les animaux non traités sont morts à l'âge de 28 jours. L'un des problèmes les plus importants dans l'application clinique de la thérapie génique est l'âge du patient. Bien que le dépistage génétique permette de détecter les maladies héréditaires chez les nouveau-nés, certaines maladies peuvent se manifester qu'à l'âge adulte. Dans les deux cas, les méthodes de thérapie génique devraient être adaptées au type spécifique du patient puisque la posologie et la voie d'administration nécessaires peuvent être différentes chez les deux cas. Des études précliniques utilisant le VAA 9 ont également montré une transduction neuronale accompagnée d'une amélioration clinique spectaculaire chez les souris malades [176]. Ces observations suggèrent que l'expression de novo de l'aspartoacylase, quelle que soit sa localisation, peut réduire les niveaux de NAA indiquant que la correction génique de chaque cellule du cerveau n'est pas nécessaire [160].

L'étude [176] a abordé des questions clés, dont l'une était le moment de l'administration du vecteur. Des injections intraveineuses de VAA9 ont été effectuées à différents âges par Ahmed et al [176] chez les souris pour évaluer principalement la survie et les fonctions motrices, ceci leur a permis de conclure qu'une intervention à un âge précoce est plus avantageuse, bien que les avantages thérapeutiques ont été observés chez toutes les souris traitées.

Bien que la maladie de Canavan soit définie comme une leucodystrophie, il reste à établir si l'événement majeur de cette maladie est la démyélinisation ou la dysmyélinisation. Plusieurs approches thérapeutiques, plus particulièrement l'approche de correction métabolique, semblent indiquer l'apparition d'une démyélinisation. Dans ce cas, la supplémentation des substrats nécessaires à la myélinisation augmenterait la survie ainsi que la qualité de vie des patients. Cependant, la plupart des études de supplémentation métaboliques ne montrent pas une amélioration spectaculaire des symptômes indiquant que l'étiologie moléculaire pourrait être plus compliquée. Les études par la chromatographie en couche mince et par la diffraction des rayons X effectuées par Ahmed et al [176] sur des souris ASPAKO ont montré une composition anormale de la myéline chez les animaux non traités, ce qui indique la nécessité de préciser si les oligodendrocytes malades sont incapables de synthétiser la myéline normale ou sont incapables de la myélinisation elle-même. Il faut indiquer que l'administration systémique du VAA 9 a entraîné une transduction essentiellement neuronale [176]. Comme les neurones ne se divisent pas, ils agiraient comme des usines in situ qui produisent constamment la protéine thérapeutique. En outre, étant donné que les neurones sont le site de la synthèse du NAA, l'expression de l'ASPA réduirait la charge du NAA d'une manière significative.

Le ciblage spécifique des oligodendrocytes semble être particulièrement bénéfique puisque l'aspartoacylase est localisée dans ces cellules, cependant, le risque que les cellules transduites se divisent et diluent les bénéfices thérapeutiques est important et l'approche serait menacée par la possibilité de la diminution du bénéfice thérapeutique avec la progression du temps.

D. Perspectives et orientations futures:

La maladie de Canavan est une cible parfaite pour les tentatives de thérapie génique, vu qu'elle est due à une anomalie monogénique. L'administration intraveineuse du VAA 9 [176] dans le modèle ASPAKO suggère que l'abaissement des niveaux du NAA dans le cerveau a probablement conduit à l'atténuation de l'acidurie NAA ainsi qu'à une diminution de l'œdème indiquant que la théorie de la pompe à eau pourrait expliquer en partie la pathogenie de cette maladie. L'inclusion de nouveaux modèles animaux de cette maladie, l'expansion continue du répertoire des vecteurs viraux, ainsi que les méthodes d'administration moins invasives pour le transfert à tout le SNC indiquent que la thérapie génique pourrait progresser rapidement dans un proche avenir. Il faut toutefois noter que malgré les nouveaux sérotypes, la question de la demi-vie des cellules transduites se pose toujours. Tous ces facteurs indiquent de plus en plus le potentiel des thérapies recombinantes qui pourraient être traduites chez les patients humains.

Un autre élément important à définir est le délai à ne pas dépasser pour administrer les VAA aux patients afin d'obtenir toujours la même efficacité thérapeutique. Les maladies neurométaboliques comme la leucodystrophie des cellules globoïdes présentent des résultats favorables à l'intervention présymptomatique, mais ne révèlent pas plus tard l'existence d'une fenêtre de temps thérapeutique restreinte [177]. Des résultats similaires ont été observés dans les études précliniques de Ahmed et al [176], ainsi que dans l'étude de suivi sur les essais cliniques de la maladie de Canavan faite par Leone et al [123] indiquant la nécessité d'administration de la thérapie génique à un âge précoce avant l'apparition des changements neuro-structurels irréversibles.

En outre, la distribution du vecteur au LCR entraînerait directement une plus grande diffusion dans le SNC et une moindre diffusion dans les organes périphériques.

Guangping Gao et al [29] ont indiqué que les études à long terme menées sur des patients traités par la thérapie génique (VAA) ont conclu que cette thérapie est sûre et sans risque et que ce n'est qu'une question de temps pour que les inefficacités soient améliorées.



Conclusion

La maladie de Canavan également appelée acidurie N-acétyl aspartique (NAA) est une maladie de transmission autosomique récessive, dont le marqueur biochimique est le NAA augmenté dans le sang et les urines (pic anormalement élevé en spectroscopie de masse). Elle est caractérisée par une leucodystrophie sévère progressive et une dégénérescence spongiforme de la substance blanche. Elle est due à un déficit enzymatique en aspartoacyclase, entraînant une accumulation de l'acide NAA dans le cerveau. Le gène qui code pour l'aspartoacyclase a été cloné et se localise sur le bras court du chromosome 17.

Chez le nourrisson, le début est le plus souvent précoce entre 3 et 6 mois avec macrocéphalie, hypotonie, cécité, stagnation puis régression des acquisitions psychomotrices. L'IRM cérébrale montre une atteinte de la substance blanche surtout périphérique associée à un hyper signal quasiment constant des pallidums. La spectro IRM trouve une augmentation caractéristique du pic de NAA, comparativement aux taux de choline et de créatine au niveau de la substance blanche frontale. Il est confirmé par la chromatographie des acides organiques urinaires qui montre une augmentation des taux de NAA et le dosage de l'activité enzymatique de l'ASPA qui est effondrée.

C'est une maladie incurable jusqu'à présent et le traitement reste avant tout symptomatique.

La biologie moléculaire a concouru à un grand progrès autant diagnostique que thérapeutique. Elle reste le seul examen capable d'affirmer le diagnostic prénatal. Elle permet aussi de diagnostiquer les sujets hétérozygotes, et joue un grand rôle dans la thérapie génique en cours de développement en déterminant la cartographie du gène responsable et en permettant la synthèse du gène de l'ASPA capable de s'incorporer dans le système nerveux central grâce à des vecteurs viraux.



Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Maladie de Canavan ou acidurie N-acétyl aspartique (à propos d'un cas).

Auteur : Bouzouba Otman

Mots-clés : Maladie de Canavan, N-acétyl-aspartique, Aspartoacylase, Macrocéphalie, Thérapie génique.

La maladie de Canavan ou acidurie N-acétyl aspartique est une maladie métabolique héréditaire caractérisée par une leucodystrophie sévère progressive et une dégénérescence spongiforme de la substance blanche. Elle est de transmission autosomique récessive et secondaire à un défaut d'activité de l'aspartoacylase, enzyme qui hydrolyse l'acide N-acétyl aspartique (NAA) en aspartate et en acétate. Il en résulte une accumulation de l'acide N-acétyl aspartique au niveau du sang, du LCR et des urines. Elle est particulièrement fréquente chez les juifs Ashkénazes.

La macrocéphalie, l'hypotonie et la régression psychomotrice sont les principales manifestations qui font suspecter cette maladie. Le diagnostic est évoqué sur les données de l'imagerie par résonnance magnétique cérébrale qui montre une leucodystrophie diffuse et symétrique sans prédominance focale et la spectro IRM qui met en évidence une augmentation caractéristique du pic de NAA, comparativement aux taux de choline et de créatine au niveau de la substance blanche frontale. Il est confirmé par la chromatographie des acides organiques urinaires qui montre une augmentation du taux de NAA et le dosage de l'activité enzymatique.

Le traitement reste avant tout symptomatique. Un traitement curatif par une thérapie génique est en cours d'évaluation. Le pronostic est généralement péjoratif.

Dans ce travail, nous mettons le point sur cette pathologie rare en décrivant l'observation clinique d'un nourrisson qui a la forme infantile de la maladie de Canavan. Nous essayerons de dégager les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, génétiques, cliniques, histologique, ainsi que l'actualité dans le domaine de la recherche thérapeutique de cette maladie.

SUMMARY

Title: Canavan Disease or N-acétyl aspartic aciduria (About one case).

Author: Bouzouba Otman

Keys-words: Canavan Disease, N-acetyl aspartic, Aspartoacylase, Macrocephaly, Gene Therapy.

Canavan disease or N-acetyl aspartic aciduria is an inherited metabolic disorder characterized by progressive severe leukodystrophy and spongy degeneration of the white matter. It is transmitted according to the autosomal recessive mode and due to enzymatic deficiency in aspartoacylase, enzyme that hydrolyzes N-acetyl aspartic acid (NAA) to aspartate and acetate. This results in an accumulation of N-acetyl aspartic acid in the blood, CSF and urine. It is particularly common among Ashkenazi Jews.

Macrocephaly, hypotonia and psychomotor regression are the main clinical manifestations suggestive of this disease. The diagnosis is suspected on cerebral magnetic resonance imaging data which shows a diffuse and symmetrical leucodystrophy without focal predominance and magnetic resonance spectroscopy which shows a characteristic increase of the NAA peak, compared to the choline and creatine in the frontal white matter. It is confirmed by the chromatography of urinary organic acids which shows an increase in NAA levels and the assay of enzyme activity.

Treatment remains primarily symptomatic. Curative treatment with gene therapy is being evaluated. The prognosis is generally pejorative.

In this work, we take stock of this rare pathology by describing the clinical observation of an infant who has the infantile form of Canavan disease. We will try to identify the epidemiological, physiopathological, genetic, clinical and histological aspects, as well as the actuality in the field of therapeutic research of this disease.

ملخص

العنوان : داء كانافان أو فرط بيلة حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك (حول حالة واحدة).

من طرف : بوزوبع عثمان.

الكلمات الأساسية : داء كانافان، حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك، أسيلاز الأسبارتات، تضخم الرأس، العلاج الجيني.

مرض كانافان أو فرط بيلة حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك هو مرض استقلابي وراثي يتميز بحتل تدريجي و شديد و بتنكس إسفنجي للمادة البيضاء. هو داء موروث متنحي و ناجم عن نقص في نشاط أنزيم أسيلاز الأسبارتات، الأنزيم التي تكسر حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك إلى الأسيتات و حمض الأسبارتيك. ينتج عن ذلك تراكم حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك في الدم، السائل النخاعي و البول.

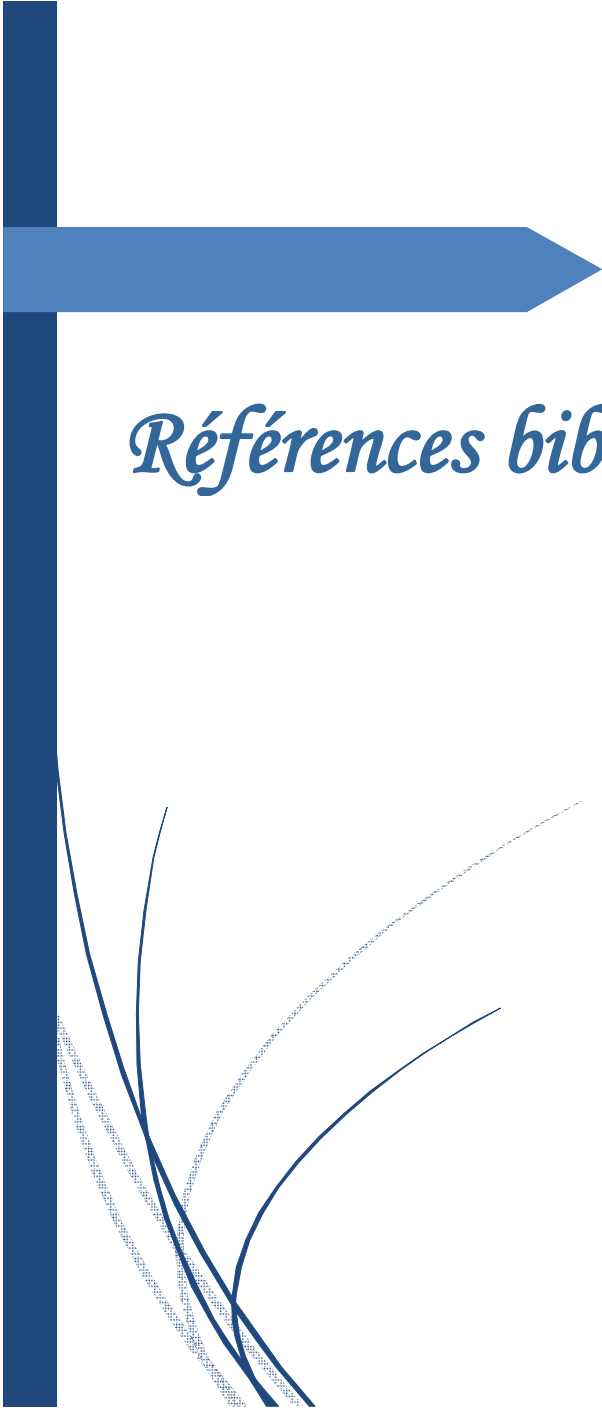
هذا المرض شائع بشكل خاص بين اليهود الأشكناز.

تضخم الرأس، ضعف العضلات و التخلف العقلي هي أهم الأعراض التي تجعلنا نفكر في هذا المرض.

يتم إقتراح تشخيص هذا الداء على معطيات تصوير الدماغ بالرنين الميغناطيسي الذي يظهر حثل منتشر و متماثل للمادة البيضاء، و على معطيات التحليل الطيفي بالرنين الميغناطيسي للدماغ الذي يظهر زيادة كبيرة في معدّل ذروة حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك مقارنة مع معدّلات الكرياتين والكولين على مستوى المادة البيضاء الأمامية. و يتم تأكيده عن طريق كروماتوغرافيا الأحماض العضوية البولية التي تظهر ارتفاعاً في معدّلات حمض ن - أسيتيل الأسبارتيك، فضلاً عن معايرة نشاط أنزيم الأسيلاز أسبارتات.

يُعدّ علاج هذا المرض علاجاً للأعراض في المقام الأول. هناك علاج شافي، عن طريق العلاج الجيني، في طور الاختبار. هذا المرض يشكل عموماً خطراً على حياة المريض.

في هذا العمل، نركّز على هذا المرض النادر بوصف المراقبة السريرية لرضيع مصاب بداء كانافان. سنحاول التعريف بالجوانب الوبائية، الفيزيولوجيا المرضية، الجينية، السريرية و النسيجية، و بأهم التطورات في مجال الأبحاث العلاجية المتعلقة بهذا المرض.



Références bibliographiques

- [1] B.Husson, Anomalies du signal en IRM de la substance blanche cérébrale chez l'enfant. Interprétation et diagnostic. Elsevier Masson SAS 2006 : 1-2.
- [2] Shalini Kumar, Natalia S.Mattan, and Jean de Vellis. Canavan disease : A white matter disorder. Mental retardation and developmental disabilities research reviews 12 (2006): 157-165.
- [3] Kronn D, Oddoux C, Phillips J, Ostrer H. Prevalence of Canavan Disease heterozygotes in the New York Metropolitan Ashkenazi Jewish population. Am J Hum Genet 1995; 57: 1250.
- [4] Feigenbaum A, Moore R, Clarke J et al. Canavan Disease: carrier frequency determination in the Ashkenazi Jewish population and development of a novel molecular diagnostic assay. Am J Med Genet A 2004; 124 A: 142.
- [5] Matalon R, Michals K, Kaul R. Canavan disease: From spongy degeneration to molecular analysis. J Pediatr 1995; 127 : 511–517.
- [6] Elpeleg ON, Anikster Y , Barash V et al. The frequency of the C854 mutation in the ASPA gene in Ashkenazi Jews in Israel. Am J Hum Genet 1994; 55: 287.
- [7] Elpeleg ON, Shaag A. The spectrum of mutations of the ASPA gene in Canavan disease in non Jewish patients. J Inherit Metab dis 1999; 22: 531.
- [8] Recensement de l'association européenne de leucodystrophies « ELA » en 2008. www.ela.com
- [9] H.Zayed. Canavan disease : An Arab scenario. Gene 560 (2015) ; 9–14.

- [10] Birken DL, Oldendorf WH. N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ¹H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci Biobehav* (1989); Rev 13(1):23–31.
 - [11] Matalon R, Michals K, Sebesta D, Deanching M, Gashkoff P, Casanova J. Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet* (1988); 29(2):463–471.
 - [12] Tallan HH, Moore S, Stein WH. N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem* (1956); 219: 257–264.
 - [13] Tallan HH. Studies on the distribution of N-acetyl-L-aspartic acid in brain. *J Biol Chem* (1957); 224:41– 45.
 - [14] Moffett JR, Namboodiri MA, et al. Immunohistochemical localization of N-acetyl-aspartate in rat brain. *Neuroreport* (1991); 2:131–134.
 - [15] Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience* (1991); 45:37– 45.
 - [16] *Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Specific expression of N-acetylaspartate in neurons, oligodendrocyte-type-2, astrocyte progenitors, and immature oligodendrocytes in vitro. *J Neurochem* (1992); 59:55– 61.
- *Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* (1993); 13:981–989.

- [17] Bhakoo KK, Pearce D. In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes: Implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem* (2000); 74:254–262.
- [18] Neale JH, Bzdega T, Wroblewska B. N-acetylaspartylglutamate: The most abundant peptide neurotransmitter in the mammalian CNS. *J Neurochem* (2000); 75:443-452.
- [19] Berger UV, Luthi-Carter R, Passani LA, et al. Glutamate carboxypeptidase II is expressed by astrocytes in the adult rat nervous system. *J Comp Neurol* (1999); 415:52– 64.
- [20] Kaul R, Casanova J, Johnson AB, et al. Purification, characterization, and localization of aspartoacylase from bovine brain. *J Neurochem* (1991); 56:129 –135.
- [21] Madhavarao CN, Moffett JR, Moore RA, et al. Immunohistochemical localization of aspartoacylase in the rat CNS. *J Comp Neurol* (2004); 472:318–329.
- [22] Kumar S, Somyalakshmi R, Daniels SL, et al. Does ASPA Gene Mutation in Canavan Disease Alter Oligodendrocyte Development? A Tissue Culture Study of ASPA KO Mice Brain. New York: Springer (2006).
- [23] Chakraborty G, Mekala P, Yahya D, et al. Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: Evidence for myelin-associated aspartoacylase. *J Neurochem* (2001); 78:736–745.

- [24] Madhavarao CN, Chinopoulos C, Chandrasekaran K, et al. Characterization of the N-acetyl-aspartate biosynthetic enzyme from rat brain. *J Neurochem* (2003) 86:824–835.
- [25] Lu ZH, Chakraborty G, Ledeen RW, et al. N-acetyl-aspartate synthase is bimodally expressed in microsomes and mitochondria of brain. *Brain Res Mol Brain Res* (2004) 122:71- 78.
- [26] Baslow MH. Molecular water pumps and the etiology of Canavan disease: a case of the sorcerer's apprentice. *J Inherit Metab Dis* (1999) 22(2):99–101.
- [27] Taylor DLDS, Obrenovitch TP, Doheny MH, Patsalos PN, Clark JB, Symon L. Investigation into the role of N acetylaspartate in cerebral osmoregulation. *J Neurochem* (1995) 65(1):275- 281.
- [28] Sager TNF-JA, Hansen AJ. Transient elevation of interstitial N-acetylaspartate in reversible global brain ischemia. *J Neurochem* (1997) 68(2):675–682.
- [29] Seemin. S, Ahmed, Guangping Gao. Making the White Matter Matters: Progress in Understanding Canavan's Disease and Therapeutic Interventions Through Eight Decades. *JIMD Reports* (2014).
- [30] D'Adamo AF Jr, Gidez LI, Yatsu FM. Acetyl transport mechanisms. Involvement of N-acetyl aspartic acid in de novo fatty acid biosynthesis in the developing rat brain. *Exp Brain Res* (1968) 5(4):267–273.
- [31] Madhavarao CN, Arun P, Moffett JR et al. Defective N-acetylaspartate catabolism reduces brain acetate levels and myelin lipid synthesis in Canavan's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* (2005) 102:5221–5226.

- [32] Bhakoo KK, Craig TJ, Styles P. Developmental and regional distribution of aspartoacylase in rat brain tissue. *J Neurochem* (2001) 79(1):211–220.
- [33] Ahmed SS, Li H, Cao CSE, Denninger AR, Su Q, Eaton S, Liso Navarro AA, Xie J, Szucs S, Zhang H, Moore C, Kirschner DA, Seyfried TN, Flotte TR, Matalon R, Gao G. A single intravenous rAAV injection as late as P20 achieves efficacious and sustained CNS gene therapy in Canavan mice. *Mol Ther* (2013) 12:2136-2147.
- [34] Wang J, Leone P, Wu G et al. Myelin lipid abnormalities in the aspartoacylase-deficient tremor rat. *Neurochem Res* (2009) 34(1):138–148.
- [35] Copray SHJ, Sher F, Casaccia-Bonnet P, Boddeke E. Epigenetic mechanisms facilitating oligodendrocyte development, maturation, and aging. *Glia* (2009) 57(15):1579–1587.
- [36] Spange SWT, Heinzel T, Kramer OH. Acetylation of nonhistone proteins modulates cellular signalling at multiple levels. *Int J Biochem Cell Biol* (2009) 41(1):185–198.
- [37] Lin WPB. Endoplasmic reticulum stress in disorders of myelinating cells. *Nat Neurosci* (2009) 12(4):379–385.
- [38] Kumar S, Biancotti JC, Matalon R, de Vellis J. Lack of aspartoacylase activity disrupts survival and differentiation of neural progenitors and oligodendrocytes in a mouse model of Canavan disease. *J Neurosci Res* (2009) 87(15):3415–3427.

- [39] Akimitsu TKK, Hanaya R, Iida K, Kiura Y, Arita K, Matsubayashi H, Ishihara K, Kitada K, Serikawa T, Sasa M. Epileptic seizures induced by N-acetyl-L-aspartate in rats: in vivo and in vitro studies. *Brain Res* (2000) 861(1):143–150.
- [40] Tsai GGD, Chang RW, Flood J, Baer L, Coyle JT. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* (1998); 155(9):1207-1213.
- [41] Bruce AJBM. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures. *Free Radic Biol Med* (1995) 18(6):993–1002.
- [42] Patel M. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: cause and consequence of epileptic seizures. *Free Radic Biol Med* (2004) 37(12):1951–1962.
- [43] Pederzolli CDMC, Scapin F, Rockenbach FJ, Sgaravatti AM, Sgarbi MB, Wyse AT, Wannmacher CM, Wajner M, Dutra-Filho CS. N-acetylaspartic acid promotes oxidative stress in cerebral cortex of rats. *Int J Dev Neurosci* (2007) 25(5):317–324.
- [44] Tsai G, Coyle J. N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* (1995) 46(5):531–540.
- [45] Surendran S. Upregulation of N-acetylaspartic acid alters inflammation, transcription and contractile associated protein levels in the stomach and smooth muscle contractility. *Mol Biol Rep* (2009) 36(1):201–206.
- [46] Lee DHPG. Mutagenesis induced by the nitric oxide donor sodium nitroprusside in mouse cells. *Mutagenesis* (2007) 22(1):63–67.

- [47] Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. Cloning of the human aspartoacylase cDNA and a common missense mutation in Canavan disease. *Nat Genet* (1993) 5(2):118–123.
- [48] Myrtelle M. Canavan, M.D. Schilder's encephalitis periaxialis diffusa : Report of a case in a child aged sixteen and one-half months. *Archives of neurology and psychiatry* (Chicago 1931) Vol 25 pp:299-308.
- [49] Adachi M, Wallace BJ, Schneck L, et al. Fine structure of spongy degeneration of the CNS (van Bogaert and Bertrand type). *J Neuropathol Exp Neurol* (1966) 25:598–616.
- [50] Adachi M, Wallace BJ, Volk BW. Ultramicroscopic and histochemical studies of spongy degeneration (van Bogaert and Bertrand type). *J Neuropathol Exp Neurol* (1967) 26:164-165.
- [51] Adachi M, Schneck L, Cara J, et al. Spongy degeneration of the CNS (van Bogaert and Bertrand type; Canavan's disease) : A review. *Hum Pathol* (1973) 4:331–347.
- [52] Adachi M, Volk BW. Protracted form of spongy degeneration of the CNS (van Bogaert and Bertrand type). *Neurology* (1968) 18:1084 – 1092.
- [53] Banker BQ, Victor M. *Spongy Degeneration of Infancy*. New York: Raven (1979).
- [54] Beaudet A. Aspartoacylase deficiency (Canavan disease) In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill Publishers (2001) pp : 5799–5805.

- [55] M.H. Baslow. Canavan's spongiform leukodystrophy: a clinical anatomy of a genetic metabolic CNS disease. *J Mol Neurosci* 15 (2000) 61–69.
- [56] P. Leone, C.G. Janson, S.J. McPhee, M.J. During. Global CNS gene transfer for a childhood neurogenetic enzyme deficiency: Canavan disease. *Curr Opin Mol Ther* 1 (1999) 487–492.
- [57] B.T. Adornato, J.S. O'Brien, P.W. Lampert, T.F. Roe, H.B. Neustein. Cerebral spongy degeneration of infancy : A biochemical and ultrastructural study of affected twins. *Neurology* 22 (1972) 202–210.
- [58] S. Surendran, K.M.Matalon, S.K. Tying, R. Matalon. Molecular basis of Canavan's disease: from human to mouse. *J Child Neurol* 18 (2003) 604–610.
- [59] Yi Luo, MD, Kewei Huang, MD. Spongy degeneration of the CNS in Infancy. *Arch Neurol* (1984) Vol 41 164-170.
- [60] R.Kaul, K. Bala murugan, Guang P.Gao, And R.Matalon. Canavan disease: Genomic organization and Localisation of Human ASPA to 17p13-ter and conservation of the ASPA gene during evolution. *Genomics* 21 (1994); 364-370.
- [61] Madhavarao CN, Moffett JR, Moore RA, Viola RE, Namboodiri MA, Jacobowitz DM . *J Comp Neurol* (2004); 472:318–329.
- [62] Kaul R, Casanova J, Johnson AB, Tang P, Matalon R. *J Neurochem* (1991); 56:129–135.
- [63] Kaul R, Gao GP, Balamurugan K, Matalon R. *Nat Genet* (1993); 5:118–123.

- [64] Makarova KS, Grishin NV. J Mol Biol(1999); 292:11–17.
- [65] Le Coq J, An HJ, Lebrilla C, Viola RE. Biochemistry (2006) ; 45:5878–5884.
- [66] Eduard Bitto, Craig A. Bingman, Gary E. Wesenberg, Jason G. McCoy, and George N. Phillips, Jr. Structure of aspartoacylase, the brain enzyme impaired in Canavan disease. Proceedings of the national academy of sciences USA (2007); vol 104, no. 2, 456-461.
- [67] Pearl FM, Bennett CF, Bray JE, Harrison AP, Martin N, Shepherd A, Sillitoe I, Thornton J, Orengo CA. Nucleic Acids Res (2003); 31:452–455.
- [68] Madej T, Gibrat JF, Bryant SH. Proteins (1995); 23:356–369.
- [69] Wouters MA, Husain A. J Mol Biol (2001); 314:1191–1207.
- [70] Christianson DW, Lipscomb WN. Acc Chem Res (1989); 22:62–69.
- [71] Lipscomb WN. Proc Natl Acad Sci USA (1980); 77:3875–3878.
- [72] Tacke U, Olbrich H, Sass JO, Fekete A, Horvath J, Ziyeh S et al. Possible genotype-phenotype correlations in children with mild clinical course of Canavan disease. Neuropediatrics (2005); 36 : 252–255.
- [73] Le Coq J, Pavlovsky A, Malik R, Sanishvili R, Xu C, Viola RE. Examination of the mechanism of human brain aspartoacylase through the binding of an intermediate analogue. Biochemistry (2008); 47 : 3484–3492.

- [74] Kobayashi. K, Tsujino. S, Ezoe. T, Hamaguchi. H, Nihei. K, Sakuragawa. N. Missense mutation (I143T) in a Japanese patient with Canavan disease. *Human Mutation* (1998); S308–S309.
- [75] Stephen Zano, Yasanandana S. Wijayasinghe, Radhika Malik, Joshua Smith, Ronald E. Viola. Relationship between enzyme properties and disease progression in Canavan disease. *J Inherit Metab Dis* (2013); 36:1–6.
- [76] Lim WK, Rosgen J, Englander SW. Urea, but not guanidinium, destabilizes proteins by forming hydrogen bonds to the peptide group. *Proc Natl Acad Sci USA* (2009); 106:2595–2600.
- [77] Almarza J, Rincon L, Bahsas A, Brito F. Molecular mechanism for the denaturation of proteins by urea. *Biochemistry* (2009); 48:7608–7613.
- [78] Adachi M, Schneck L, Cara J, Volk BW. Spongy degeneration of the central nervous system (van Bogaert and Bertrand type; Canavan's disease) : A review. *Hum Pathol* (1973) 4: 331–347.
- [79] Gascon GG, Ozand PT, Mahdi A et al. Infantile CNS spongy degeneration – 14 cases: Clinical update. *Neurology* (1990) 40:1876-82.
- [80] Matalon RM, Michals-Matalon K. Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: Biochemical and molecular findings. *Front Biosci* (2000) 5: D307–311.
- [81] Maria R. Bokhari; Syed Rizwan A. Bokhari. *Canavan Disease*. StatPearls 2017.
- [82] Traeger EC, Rapin I. The clinical course of Canavan disease. *Pediatr Neurol* (1998) 18:207-212.

- [83] (Karimzadeh P, Jafari N, Nejad Biglari H, Rahimian E, Ahmadabadi F, Nemati H, Nasehi MM, Ghofrani M, Mollamohammadim. The Clinical Features and Diagnosis of Canavan's Disease: A Case Series of Iranian Patients. Iran J Child Neurol 2014 Autumn; 8(3): 66-71.
- [84] Reuben Matalon and Kimberlee Michals-Matalon. Spongy degeneration of the brain, Canavan Disease : biochemical and molecular findings. Frontiers in Bioscience (2000) 5, d307-311.
- [85] Bouchonnet S. La spectrométrie de masse en couplage avec la chromatographie en phase gazeuse, Ed. TEC&DOC (2006).
- [86] Kvittingen EA, Guldal G, Borsting S, Skälpe IO, Stokke O, Jellum E. N-Acetylaspartic aciduria in a child with a progressive cerebral atrophy. Clin Chim Acta (1986) 158:217-227.
- [87] B. Drera, C. Poggiani. Brain ultrasound in Canavan disease. J Ultrasound (2014) 17:215–217.
- [88] Patay Z. Diffusion weighted MR imaging in leukodystrophies. Eur Radiol (2005) 15:2284–303.
- [89] Ciambra G, Arachi S, Protano C, Cellitti R, Caoci S, Di Biasi C, Gualdi G, De Curtis M. Accuracy of transcranial ultrasound in the detection of mild white matter lesions in newborns. Neuroradiol J (2013) 26:284–289.
- [90] Govaert P, De Vries LS. An atlas of neonatal brain sonography. Mac Keith Press, London (2010).
- [91] Rushton AR, Shaywitz BA, Duncan CC, et al. Computed tomography in the diagnosis of Canavan's disease. Ann Neurol (1981) 10:57-60.

- [92] McAdams HP, Geyer CA, Done SL, et al. CT and MR imaging of Canavan disease. *AJNR* (1990) 11:397-399.
- [93] Marks HG, Car0 PA, Wang Z, Detre JA, Bogdan AR, Gusnard DA, Zimmerman RA. Use of computed tomography, magnetic resonance imaging, and localized 1H magnetic resonance spectroscopy in Canavan's disease: a case report. *Ann Neurol* 1991;30:106-110.
- [94] C.Adamsbaum. Imagerie des affections métaboliques congénitales cérébrales. Elsevier masson (2009) 31-622-A-50.
- [95] Van der Knaap MS. Canavan Disease, Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorder., 3rd edn Springer, Berlin (2005) 326–333.
- [96] Nard JA. Abnormal head size and shape. In: Common & Chronic Symptoms in Pediatrics, Gartner JC, Zitelli BJ (Eds), Mosby, St. Louis (1997).
- [97] Varma R, William, SD, Wessel HB. Neurology. In: Atlas of Pediatric Physical Diagnosis, 5th ed, Zitelli BJ, Davis HW (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia (2007) p : 563.
- [98] Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol* (1990) 10:175.

- [99] Williams CA, Dagli A, Battaglia A. Genetic disorders associated with macrocephaly. *Am J Med Genet A* (2008) 146A:2023.
- [100] DeMyer W. Megalencephaly: types, clinical syndromes, and management. *Pediatr Neurol* (1986) 2:321.
- [101] Gleeson JG, Dobyns WB, Plawner L, Ashwal S. Congenital structural defects. In: *Pediatric Neurology Principles and Practice*, 4th ed, Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM (Eds), Mosby Elsevier, Philadelphia (2006) p : 399.
- [102] Fenichel GM. Disorders of cranial volume and shape. In: *Clinical Pediatric Neurology: A Signs and Symptoms Approach*, 5th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia (2005) p : 353.
- [103] Olney AH. Macrocephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol* (2007) 14:128.
- [104] Turpin J-C, Gray F et Baumann N. Leucodystrophies. Editions Techniques-Ency.Méd.Chir. (Paris-France) Neurologie (1994) 17-076-D-10, 16p.
- [105] Gordon N. Alexander Disease. *Eur J Paediatr Neurol* (2003) 7 :395-399.
- [106] Choen J.E., Kim I.O., Hwang Y.S, and coll. Leukodystrophy in children: A pictorial review of MR Imaging features. *Radiographics* (2002) 22:461-76.
- [107] Imamura A., Orii K.E., Mizuno S., and coll. MR Imaging and H-MR Spectroscopy in a Case of Juvenil Alexander Disease. *Brain Dev* (2004) 24 :723-726.

- [108] Johnson A.B. Alexander Disease : A Leukodystrophy Caused By a Mutation in GFAP *Neurochem. Res* (2004) 29 :961-964.
- [109] Ishigaki K., Ito Y., Sawaishi Y., and coll. TRH Therapy in a Patient with Juvenil Alexander Disease. *Brain Dev* (2006) 28 :663-667.
- [110] Greenberg CR, Prasad AN, Dilling LA, et al. Outcome of the first 3-years of a DNA-based neonatal screening program for glutaric acidemia type 1 in Manitoba and northwestern Ontario. *Canada Mol Genet Metab* (2002) 75:70–8.
- [111] Kolker S, Christensen E, Leonard JV, et al. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-Co A dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type 1). *J Inherit Metab Dis* (2007) 30:5–22.
- [112] : Desai NK, Runge VM, Crisp DE, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in glutaric acidemia type I: a review of the literature and a report of four new cases with attention to the basal ganglia and imaging technique. *Invest Radiol* (2003) 38:489–96.
- [113] Kyllerman M, Skjeldal O, Christensen E, et al. Long-term followup, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1. *Eur J Paediatr Neurol* (2004) 8:121–9.
- [114] L. Sfaihi, I. Maaloul, Y. Hentati, F. Kamoun, T. Kamoun, Z. Mnif, M. Hachicha. Dystonie, macrocra nie et convulsion : pensez   l'acidurie glutarique de type I. *Archives de Pédiatrie* (2013) 20:900-902.
- [115] Abilkassem R, Agadr A, Dini N, En-nouali. *Pédiatrie-pratique* N 218 p 19 (Mai 2010).

- [116] Haghighi A, Masri A, Kornreich R, Desnick RJ. Tay- Sachs disease in an Arab family due to c78G>A HEXA nonsense mutation encoding a pW26X early truncation enzyme peptide. *Molecular genetics and metabolism* (2011) 104(4):700–2.
- [117] Gravel RA, Kaback MM, Proia RL, Sandhoff K, Kinuko S, Kunihiro S. The GM2 gangliosidosis. The online metabolic and molecular bases of inherited disease.
<http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62645630>.
- [118] Bennett MJ, Gibson KM, Sherwood WG, et al. Reliable prenatal diagnosis of Canavan disease (Aspartoacylase deficiency): Comparison of enzymatic and metabolite Analysis. *J Inher Metab Dis* (1993) 16: 831–836.
- [119] Besley GT, Elpeleg ON, Shaag A, Manning NJ, Jakobs C. Prenatal diagnosis of Canavan disease : problems and dilemmas. *J Inher Metab Dis* (1999) 22:263–6.
- [120] Sunita Bijarnia, Sudha Kohli, Ratna Dua Puri, Rintu J. Jacob, Renu Saxena, Anil Jalan, Eric A. Sistermans, Saqib Mahmood, Ishwar Chander Verma. Molecular Characterisation and Prenatal Diagnosis of Asparto-acylase Deficiency (Canavan Disease) : Report of Two Novel and Two Known Mutations from the Indian Subcontinent. *Indian J Pediatr* (2013) 80(1):26–31.
- [121] Hunt A, Burne R. Medical and nursing problems of children with neurodegenerative disease. *Palliative Med* (1995) 9(1):19–26.

- [122] Bluml S, Seymour K, Philippart M, Matalon R, Ross B. Elevated brain water in Canavan disease: impact of a diuretic therapy. In: Book elevated brain water in Canavan disease: impact of a diuretic therapy (1998) p 171.
- [123] Leone P, Shera D, McPhee SW et al. Long-term follow-up after gene therapy for Canavan disease. *Sci Transl Med* (2012) 4(165):165ra163.
- [124] M.H. Baslow, R.F. Suckow, B.L. Hungund. Effects of ethanol and of alcohol dehydrogenase inhibitors on the reduction of N-acetylaspartate levels of brain in mice in vivo: a search for substances that may have therapeutic value in the treatment of Canavan disease. *J Inherit Metab Dis.* 23 (2000) 684–692.
- [125] K. Hirakawa, K. Uekusa, S. Sato, M. Nihira. MRI and MRS studies on acute effects of ethanol in the rat brain. *Nihon Hoigaku Zasshi* 48 (1994) 63–74.
- [126] T. O'Donnell, S. Rotzinger, T.T. Nakashima, C.C. Hanstock, M. Ulrich, P.H. Silverstone. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myo-inositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Res* 880 (2000) 84–91.
- [127] M.H. Baslow, K. Kitada, R.F. Suckow, B.L. Hungund, T. Serikawa. The effects of lithium chloride and other substances on levels of brain N-acetyl-L-aspartic acid in Canavan disease-like rats. *Neurochem Res* 27 (2002) 403–406.

- [128] K. Kitada, T. Akimitsu, Y. Shigematsu, A. Kondo, T. Maihara, N. Yokoi, T. Kuramoto, M. Sasa, T. Serikawa. Accumulation of N-acetyl-L-aspartate in the brain of the tremor rat, a mutant exhibiting absence-like seizure and spongiform degeneration in the central nervous system. *J Neurochem* 74 (2000) 2512–2519.
- [129] C.G. Janson, M. Assadi, J. Francis, L. Bilaniuk, D. Shera, P. Leone. Lithium citrate for Canavan disease. *Pediatr Neurol* 33 (2005) 235–243.
- [130] M. Assadi, C. Janson, D.J. Wang, O. Goldfarb, N. Suri, L. Bilaniuk, P. Leone. Lithium citrate reduces excessive intra-cerebral N-acetyl aspartate in Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol* 14 (2010) 354–359.
- [131] M.D. Solsona, L.L. Fernández, E.M. Boquet, J.L. Andrés. Lithium citrate as treatment of Canavan disease. *Clin Neuropharmacol* 35 (2012) 150–151.
- [132] M.H. Baslow, D.N. Guilfoyle. Are astrocytes the missing link between lack of brain aspartoacylase activity and the spongiform leukodystrophy in Canavan disease? *Neurochem Res* 34 (2009) 1523–1534.
- [133] M.H. Baslow, D.N. Guilfoyle. Canavan disease, a rare early-onset human spongiform leukodystrophy: insights into its genesis and possible clinical interventions. *Biochimie* 95 (2013) 946–956.
- [134] C.D. Pederzoli, C.P. Mescka, F. Scapin, F.J. Rockenbach, A.M. Sgaravatti, M.B. Sgarbi, A.T. Wyse, C.M. Wannmacher, M. Wajner, C.S. Dutra-Filho. N-Acetylaspartic acid promotes oxidative stress in cerebral cortex of rats. *Int J Dev Neurosci* 25 (2007) 317–324.

- [135] S. Surendran, M. Bhatnagar. Upregulation of N-acetylaspartic acid induces oxidative stress to contribute in disease pathophysiology. *Int J Neurosci* 121 (2011) 305–309.
- [136] C.D. Pederzoli, A.P. Rosa, A.S. de Oliveira, J.G. Coelho, L. Becker Dda, G.R. Dalazen, T.B. Moraes, C.S. Dutra-Filho. Neuroprotective role of lipoic acid against acute toxicity of N-acetylaspartic acid. *Mol Cell Biochem* 344 (2010) 231–239.
- [137] P. Arun, C.N. Madhavarao, J.R. Moffett, K. Hamilton, N.E. Grunberg, P.S. Ariyannur, W.A. Gahl, Y. Anikster, S. Mog, W.C. Hallows, J.M. Denu, A.M. Namboodiri. Metabolic acetate therapy improves phenotype in the tremor rat model of Canavan disease. *J Inherit Metab Dis* 33 (2010) 195–210.
- [138] R. Segel, Y. Anikster, S. Zevin, A. Steinberg, W.A. Gahl, D. Fisher, O. Staretz-Chacham, A. Zimran, G. Altarescu. A safety trial of high dose glyceryl triacetate for Canavan disease. *Mol Genet Metab* 103 (2011) 203–206.
- [139] R. Mathew, P. Arun, C.N. Madhavarao, J.R. Moffett, M.A. Namboodiri. Progress toward acetate supplementation therapy for Canavan disease: glyceryl triacetate administration increases acetate, but not N-acetylaspartate, levels in brain. *J Pharmacol Exp Ther* 315 (2005) 297–303.

- [140] A.M. Namboodiri, A. Peethambaran, R. Mathew, P.A. Sambhu, J. Hershfield, J.R. Moffett, C.N. Madhavarao. Canavan disease and the role of N-acetylaspartate in myelin synthesis. *Mol Cell Endocrinol* 252 (2006) 216–223.
- [141] C.N. Madhavarao, P. Arun, Y. Anikster, S.R. Mog, O. Staretz-Chacham, J.R. Moffett, N.E. Grunberg, W.A. Gahl, A.M. Namboodiri. Glyceryl triacetate for Canavan disease: a low-dose trial in infants and evaluation of a higher dose for toxicity in the tremor rat model. *J Inherit Metab Dis* 32 (2009) 640–650.
- [142] J.S. Francis, L. Strande, V. Markov, P. Leone. Aspartoacylase supports oxidative energy metabolism during myelination. *J Cereb Blood Flow Metab* 32 (2012) 1725–1736.
- [143] J.S. Francis, V. Markov, P. Leone. Dietary triheptanoin rescues oligodendrocyte loss, dysmyelination and motor function in the *nur7* mouse model of Canavan disease. *J Inherit Metab Dis* 37 (2014) 369–381.
- [144] K.K. Bhakoo, T.J. Craig, P. Styles. Developmental and regional distribution of aspartoacylase in rat brain tissue. *J Neurochem* 79 (2001) 211–220.
- [145] C.N. Madhavarao, J.R. Moffett, R.A. Moore, R.E. Viola, M.A. Namboodiri, D.M. Jacobowitz. Immunohistochemical localization of aspartoacylase in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 472 (2004) 318–329.

- [146] M.H. Baslow, R.F. Suckow, V. Sapirstein, B.L. Hungund. Expression of aspartoacylase activity in cultured rat macroglial cells is limited to oligodendrocytes. *J Mol Neurosci* 13 (1999) 47–53.
- [147] B.F. Kirmani, D.M. Jacobowitz, A.T. Kallarakal, M.A. Namboodiri. Aspartoacylase is restricted primarily to myelin synthesizing cells in the CNS: therapeutic implications for Canavan disease. *Brain Res Mol Brain Res* 107 (2002) 176–182.
- [148] C.N. Madhavarao, J.A. Hammer, R.H. Quarles, M.A. Namboodiri. A radiometric assay for aspartoacylase activity in cultured oligodendrocytes. *Anal Biochem* 308 (2002) 314–319.
- [149] S. Surendran, L.S. Shihabuddin, J. Clarke, T.V. Taksir, G.R. Stewart, G. Parsons, W. Yang, S.K. Tying, K. Michals-Matalon, R. Matalon. Mouse neural progenitor cells differentiate into oligodendrocytes in the brain of a knockout mouse model of Canavan disease. *Brain Res Dev Brain Res* 153 (2004) 19–27.
- [150] N. Amariglio, A. Hirshberg, B.W. Scheithauer, Y. Cohen, R. Loewenthal, L. Trakhtenbrot, N. Paz, M. Koren-Michowitz, D. Waldman, L. Leider-Trejo, A. Toren, S. Constantini, G. Rechavi. Donor-derived brain tumor following neural stem cell transplantation in an ataxia telangiectasia patient. *PLoS Med* 6 (2009), e1000029.
- [151] C.O. Miranda, P. Brites, M. Mendes Sousa, C.A. Teixeira. Advances and pitfalls of cell therapy in metabolic leukodystrophies. *Cell Transplant* 22 (2013) 189–204.

- [152] M. Topçu, D. Yalnizoğlu, I. Saatçi, G. Haliloğlu, H. Topaloğlu, N. Senbil, S. Onol, T. Coşkun. Effect of topiramate on enlargement of head in Canavan disease: a new option for treatment of megalencephaly. *Turk J Pediatr* 46 (2004) 67–71.
- [153] M.H. Baslow. The astrocyte surface NAAG receptor and NAAG peptidase signaling complex as a therapeutic target. *Drug News Perspect* 21 (2008) 251–257.
- [154] Leone P, Janson CG, Bilaniuk L et al. Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol* (2000) 48(1):27–38.
- [155] Samulski RJ, Sally M, Muzyczka N, TF eds. Adeno associated viral vectors: the development of human gene therapy. Cold Spring Harbor Press, New York (1999) pp 131–172.
- [156] Hermonat PLMN. Use of adeno-associated virus as a mammalian DNA cloning vector: transduction of neomycin resistance into mammalian tissue culture cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1984) 81(20):6466–6470.
- [157] Zlokovic B. The blood–brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* (2008) 57:178–201.
- [158] Seki T, Matsubayashi H, Amano T et al. Adenoviral gene transfer of aspartoacylase into the tremor rat, a genetic model of epilepsy, as a trial of gene therapy for inherited epileptic disorder. *Neurosci Lett* (2002) 328(3):249–252.

- [159] McPhee SW, Francis J, Janson CG et al. Effects of AAV-2- mediated aspartoacylase gene transfer in the tremor rat model of Canavan disease. *Brain Res Mol Brain Res* (2005) 135(1–2):112–121.
- [160] Matalon R, Surendran S, Rady PL et al. Adeno-associated virus-mediated aspartoacylase gene transfer to the brain of knockout mouse for Canavan disease. *Mol Ther* (2003) 7(5 Pt 1):580–587.
- [161] Janson CG, McPhee SW, Francis J et al. Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI. *Neuropediatrics* (2006) 37(4):209–221.
- [162] Asokan A, Schaffer DV, Samulski RJ. The AAV vector toolkit: poised at the clinical crossroads. *Mol Ther* (2012) 20(4):699–708.
- [163] Muramatsu S, Fujimoto K, Kato S et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson’s disease. *Mol Ther* (2010) 18(9):1731–1735.
- [164] Hwu WL, Muramatsu S, Tseng SH et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci Transl Med* (2012) 4(134):134–161.
- [165] Janson C, McPhee S, Bilaniuk L et al. Clinical protocol : Gene therapy of Canavan disease: AAV-2 vector for neurosurgical delivery of aspartoacylase gene (ASPA) to the human brain. *Hum Gene Ther* (2002) 13(11):1391–1412.
- [166] Gao GP, Alvira MR, Wang L, Calcedo R, Johnston J, Wilson JM. Novel adeno-associated viruses from rhesus monkeys as vectors for human gene therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2002) 99(18):11854–11859.

- [167] Burger C, Gorbatyuk OS, Velardo MJ et al. Recombinant AAV viral vectors pseudotyped with viral capsids from serotypes 1, 2, and 5 display differential efficiency and cell tropism after delivery to different regions of the central nervous system. *Mol Ther* (2004) 10(2):302–317.
- [168] Cearley CN, Wolfe JH. Transduction characteristics of adeno-associated virus vectors expressing cap serotypes 7, 8, 9, and Rh10 in the mouse brain. *Mol Ther* (2006) 13(3):528–537.
- [169] Cearley CN, Vandenberghe LH, Parente MK, Carnish ER, Wilson JM, Wolfe JH. Expanded repertoire of AAV vector serotypes mediate unique patterns of transduction in mouse brain. *Mol Ther* (2008) 16(10):1710–1718.
- [170] Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol* (2009) 27(1):59–65.
- [171] Zhang H, Yang B, Mu X et al. Several rAAV vectors efficiently cross the blood–brain barrier and transduce neurons and astrocytes in the neonatal mouse central nervous system. *Mol Ther* (2011) 19(14):1440–1448.
- [172] Yang B, Li S, Wang H et al. Global CNS transduction of adult mice by intravenously delivered rAAVrh.8 and rAAVrh.10 and nonhuman primates by rAAVrh.10. *Mol Ther* (2014) 22(7):1299–1309.
- [173] Duque S, Jousset B, Riviere C et al. Intravenous administration of self-complementary AAV9 enables transgene delivery to adult motor neurons. *Mol Ther* (2009) 17(7):1187–1196.

- [174] Gray SJ, Nagabhushan Kalburgi S, McCown TJ, Samulski RJ. Global CNS gene delivery and evasion of anti-AAV-neutralizing antibodies by intrathecal AAV administration in non-human primates. *Gene Ther* (2013) 20(4):450–459.
- [175] Swain GP, Prociuk M, Bagel JH et al. Adeno-associated virus serotypes 9 and rh10 mediate strong neuronal transduction of the dog brain. *Gene Ther* (2013) 21(1):28–36.
- [176] Ahmed SS, Li H, Cao CSE, Denninger AR, Su Q, Eaton S, Liso Navarro AA, Xie J, Szucs S, Zhang H, Moore C, Kirschner DA, Seyfried TN, Flotte TR, Matalon R, Gao G. A single intravenous rAAV injection as late as P20 achieves efficacious and sustained CNS gene therapy in Canavan mice. *Mol Ther* (2013) 12:2136–2147.
- [177] Escolar MLPM, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M, Morse R, Krivit W, Kurtzberg J. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe’s disease. *N Engl J Med* (2005) 352(20):2069–2081.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

داء كنافان
أو فرط بيلة حمض ن- أسيتيل الأسبارتيك
(حول حالة واحدة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: عثمان بوزوبم

المزاد في: 10 يونيو 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: داء كنافان - حمض ن- أسيتيل الأسبارتيك - أسيلاز الأسبارتات -
تضخم الرأس - العلاج الجيني.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد: عمر أكادر
أستاذ في طب الأطفال
السيد: رشيد أبي القاسم
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: أمال حسني
أستاذة في طب الأطفال
السيدة: ماريا الكبابري
أستاذة في طب الأطفال
السيد: حسن النوالي
أستاذ في طب الأشعة