



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Ecole Doctorale

Soutenance de thèse

Madame Noémie REMACLE

Titulaire d'un Master en biochimie et biologie moléculaire et cellulaire
de l'Université de Namur, Belgique

Soutiendra en vue de l'obtention du grade de

Doctorat ès sciences de la vie (PhD)

de l'Université de Lausanne

sa thèse intitulée :

**Neuropathogénèse des aciduries organiques
et de la phénylcétonurie**

Directrice de thèse :

Madame la Docteure Diana Ballhausen

Cette soutenance aura lieu le

Lundi 4 juin 2018 à 17h30

Auditoire Jacquier Doge, Polyclinique Médicale Universitaire du CHUV
Rue du Bugnon 44, 1011 Lausanne

L'entrée est publique

Prof. Niko GELDNER
Directeur de l'Ecole Doctorale

23.05.2018

Neuropathogénèse des aciduries organiques et de la phénylcétonurie

Remacle Noémie

Groupe de recherche de Diana Ballhausen, Service de médecine génétique, CHUV

Notre recherche consiste à comprendre les mécanismes engendrant les dommages cérébraux observés dans deux maladies génétiques rares affectant le métabolisme et dénommées les aciduries organiques. Ces maladies sont caractérisées par l'accumulation de substrats toxiques pour le cerveau à concentrations élevées. Ces substrats toxiques s'accumulent dû au fait que l'enzyme permettant leur dégradation n'est plus fonctionnelle. Différents modèles ont été développés afin de permettre d'étudier et comprendre les mécanismes qui engendrent ces dégâts irréversibles au niveau cérébral. Cependant, ces modèles n'ont pas encore permis de comprendre tout ce qui se passe probablement dû au fait que ces modèles étaient physiologiquement trop différents de la réalité des patients. Le but de cette thèse était donc de développer des modèles se rapprochant le plus possible de la réalité physiologique afin de découvrir des cibles thérapeutiques actuellement encore inexistantes.

Notre 1^{er} modèle consistait à utiliser des cellules cérébrales malades, à l'aide d'une souris génétiquement modifiée, plutôt que de prendre des cellules cérébrales saines auxquelles nous ajoutons les substrats toxiques connus pour s'accumuler dans ces maladies. A l'aide de ces cellules malades, nous avons développé des minis cerveaux 3D qui nous permettaient d'étudier les mécanismes susceptibles d'être déclenchés. Ce modèle nous a permis de confirmer la plupart des observations qui avaient été précédemment réalisées mais également de découvrir l'implication de nouveaux processus biologiques, tel que la neuro-inflammation ou encore l'importance majeure de l'ammonium.

Ce nouveau modèle était donc très intéressant mais certaines limitations étaient malgré tout encore présentes. En effet, les cellules malades n'étaient présentes qu'au niveau du cerveau et n'étaient pas généralisées à la souris dans son entièreté. Nous avons donc été plus loin grâce aux nouvelles technologies de génétique en insérant une des mutations les plus fréquemment observées chez l'humain. Les 1^{ers} résultats de caractérisation de ce nouveau modèle semblent très prometteurs en suggérant à nouveau un impact majeur de l'ammonium dans ces maladies.

Le 2^{ème} sujet traité durant ma thèse consistait à évaluer la toxicité d'un médicament donné à des patients atteints de phénylcétonurie. Cette maladie rare est caractérisée par une augmentation de phénylalanine dans le sang. Récemment, l'hyperactivité a été reportée comme un effet secondaire du traitement par ce médicament suite à des observations post-marketing. Cette observation nous a donc poussé à réaliser cette étude. Nous avons montré des effets délétères de ce médicament sur des cellules cérébrales en développement dans un modèle *in vitro* de rat. Curieusement, aucun de ces effets n'était observé sur des cellules cérébrales d'un stade développemental plus avancé. Suite à ces observations, il se pose la question si l'utilisation de ce médicament chez ces patients à partir de l'âge de 4 mois peut être recommandée comme licencié en Europe depuis 2015.