

# Les leucodystrophies \*

*Les leucodystrophies sont un groupe de maladies neurologiques génétiques affectant la substance blanche (« leuco ») du système nerveux (cerveau, moelle épinière ou nerfs), dont la plus fréquente est l'adrénoleucodystrophie (cf. p. 203). Très diverses dans leur expression et leur révélation (de l'enfance à l'âge adulte selon les maladies), elles entraînent le plus souvent des manifestations neurologiques progressives associées à une atteinte des fonctions supérieures, voire un polyhandicap sévère.*

## LES LEUCODYSTROPHIES

Les leucodystrophies sont un groupe de maladies neurologiques génétiques affectant la substance blanche (« leuco ») du système nerveux (cerveau, moelle épinière ou nerfs), dont la plus fréquente est l'adrénoleucodystrophie (cf. p. 203). Très diverses dans leur expression et leur révélation (de l'enfance à l'âge adulte selon les maladies), elles entraînent le plus souvent des manifestations neurologiques progressives associées à une atteinte des fonctions supérieures, voire un polyhandicap sévère.

## QUE SONT LES LEUCODYSTROPHIES ?

Le terme provient du grec : leuko (blanc), trophy (croissance), et dys (trouble), et traduit un mauvais fonctionnement de la substance blanche ou myéline, abondante dans le système nerveux (c'est également la myéline qui est touchée dans la sclérose en plaques (cf. p. 178). La fréquence de l'ensemble des leucodystrophies génétiques est estimée en Europe à 2/10 000. Ce sont des neuropilipidoses (troubles du métabolisme des lipides (graisses) du système nerveux.

## COMMENT SE MANIFESTENT-ELLES ?

**Début** : suivant le type de leucodystrophies, les signes cliniques peuvent apparaître dès les premiers mois de la vie dans le cas de la maladie de Canavan (tête anormalement grosse et cécité), alors qu'ils se manifestent à l'adolescence, voire à l'âge adulte dans le cas de l'adréno-myélonéuropathie, des leucodystrophies de Krabbe ou métachromatique (cf. tableau).

**Évolution** : les manifestations neurologiques sont le plus souvent progressives : modifications du tonus corporel, de la marche, du comportement, de l'élocution, de la capacité à voir, à entendre, du développement de la compréhension et de la mémoire... En l'absence de traitement, toutes ces manifestations s'aggravent rapidement (paralysie totale, cécité, surdité, incontinence, impossibilité de parler et de s'alimenter normalement).

## QUELLES EN SONT LES CAUSES ?

Le développement de la myéline est assuré par une série de protéines (enzymes) indispensables, elles-mêmes programmées et contrôlées par des gènes. Chaque anomalie génétique va donc entraîner une déficience enzymatique responsable d'une modification structurale de la myéline. Cela se traduit soit par l'absence d'un constituant essentiel de la myéline, soit par l'accumulation démesurée d'un produit, dont la surcharge est toxique pour les cellules nerveuses. Dans tous les cas, ces modifications de la gaine de myéline entraînent des perturbations de son fonctionnement. Les messages nerveux ne sont plus transmis normalement dans la zone de myéline atteinte. Le tableau ci-dessous donne la liste des leucodystrophies identifiées actuellement (parmi ces affections métaboliques, certaines sont des maladies lysosomales (maladie de Krabbe, de Refsum, leucodystrophie mé-tachromatique : cf. p. 204). Il existe un certain nombre de leucodystrophie (30 % environ) dont on ne connaît pas encore la cause exacte.

### Récapitulatif des connaissances sur les principales leucodystrophies

Nom	Constituant de la myéline affecté	Hérédité	Gène identifié	Diagnostic prénatal	Thérapie
Leucodystrophie métachromatique (MLD)	Sulfatide	Récessive autosomique	Oui	Oui	Greffe de moelle osseuse (forme juvénile)
Maladie de Krabbe	Galactocérebroside	Récessive autosomique	Oui	Oui	Greffe de moelle osseuse (forme juvénile)
Adrénoleucodystrophie (ALD) Adrénomyéloneuropathie (AMN)	Acides gras à très longues chaînes (AGTLC)	Liée au sexe	Oui	Oui	Greffe de moelle osseuse Régime préventif ?
Maladie de Pelizaeus-Merbacher (PMD)	Protéolipide	Liée au sexe	Oui	Oui	Non
Maladie de Canavan	Acide N-acétylaspartate	Récessive autosomique	Oui	Oui	Non
Syndrome CACH	?	Récessive autosomique	Non ; localisation ch.3	Non	Non
Leucodystrophie avec macrocéphalie et cystes	?	Récessive autosomique	Non ; localisation ch.22	Non	Non
Syndrome d'Aicardi-Goutières	?	Récessive autosomique	Non	Non	Non
Maladie d'Alexander	?	Sporadique	Non	Non	non

Des tests de dépistage existent pour certaines leucodystrophies et peuvent mettre en évidence dans le sang ou à partir de fragments de tissus (peau, muscles, muqueuse intestinale, foie) les modifications caractéristiques liées à la maladie. On peut donc dépister ces maladies de plus en plus tôt et même établir un diagnostic anténatal.

## **QUELS TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE PEUT-ON PROPOSER ?**

**Il n'existe pas de traitement curatif radical** (cf. tableau), mais pour certaines, un traitement spécifique est possible : par exemple, on soigne la xanthomatose cérébrotendineuse grâce à un médicament administré par voie orale ; on peut, par un régime particulier, restreindre l'apport d'acide phytanique dans le cas de la maladie de Refsum (la force musculaire et les fonctions nerveuses périphériques des patients redeviennent normales). Les patients atteints d'ALD-AMN suivent un régime pauvre en graisses qui permet de corriger le taux d'acides gras dans le sang.

**La greffe de moelle osseuse** constitue une autre approche qui a déjà été expérimentée pour certaines leucodystrophies : cela revient à remplacer partiellement l'enzyme manquante. Du fait des risques de la transplantation elle-même, et de celui d'aggraver la maladie si l'opération est faite trop tard, elle n'est envisagée que s'il y a un donneur compatible (de préférence dans la fratrie) et à un stade très précoce de la maladie.

### **Trois pistes de recherche existent :**

- l'isolement du gène est une première étape dans l'identification de l'enzyme déficiente (dont la purification peut déboucher sur une solution pharmacologique) ;
- bloquer les phénomènes de démyélinisation et envisager la reconstitution de la myéline détruite (projet Myéline) ;
- le remplacement du gène déficient (thérapie génique) constitue pour le long terme l'espoir le plus fort de vaincre les leucodystrophies.

## **Pour en savoir plus**

### **Associations**

ELA : Association européenne contre les leucodystrophies, 53, Cours Léopold, BP 267, 54005 Nancy cedex.