

125. Adrénoleucodystrophie liée au chromosome X (ALD)

Synonymes :

Adrénoleucodystrophie liée à l'X
Maladie d'Addison et sclérose cérébrale
Adrénomyéloneuropathie (AMN)
Adrénoleucodystrophie (ALD) (nom le plus courant)

Introduction

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie métabolique rare et héréditaire. Le "métabolisme" désigne la transformation et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme est effectué par des enzymes et a lieu dans toutes les cellules de notre corps. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Cela peut avoir deux conséquences. Une certaine substance ne peut plus être transformée en une autre substance et s'accumule dans la cellule. Cette accumulation est souvent néfaste. Ou bien une certaine substance importante ne peut être fabriquée et cette pénurie est dommageable. Si cela entraîne des plaintes, on parle de maladie métabolique. Par "lié à l'X", on entend que la cause génétique de la maladie (le gène) est située sur le chromosome X (chromosome sexuel). "Adreno" indique que les glandes surrénales sont impliquées dans la maladie. "Leucodystrophie" indique que la substance blanche (sorte de couche isolante autour des cellules nerveuses) est endommagée.

Acides gras à très longue chaîne

L'ALD a été décrite pour la première fois en 1923 par les docteurs Siemerling et Creutzfeldt comme une maladie combinée surrénalienne et cérébrale. En 1976, on a découvert qu'il existe un empilement des acides gras saturés à très longue chaîne (SELF) dans divers tissus. Les SELF sont des acides gras composés de plus de 22 atomes de carbone liés entre eux. Ils sont principalement fabriqués par l'organisme lui-même à partir d'acides gras plus courts et proviennent en partie de l'alimentation. Normalement, l'excès de ZLKV est décomposé dans de petites structures de la cellule appelées "peroxysomes".

Le gène ALD fabrique l'enzyme ALDP. Cet ALDP agit comme une porte dans la paroi (la membrane) du peroxysome, permettant au ZLKV d'être transporté dans le peroxysome. Un défaut (mutation) dans le gène ALD entraîne une ALDP qui ne fonctionne pas correctement et empêche l'ILF d'entrer dans le peroxysome. En ALD, le processus de dégradation du ZLKV est perturbé. Cela crée un déséquilibre entre la production de ZLKV et la dégradation de ZLKV : les ZLKV ne sont plus dégradées, mais sont encore produites. En raison de ce déséquilibre, les ZLKV s'accumulent dans les tissus et les organes. Les ZLKV sont particulièrement dangereux pour le cerveau, la moelle épinière, les glandes surrénales et les testicules.

Symptômes

Les personnes atteintes d'ALD ne présentent pas de symptômes à la naissance. Les symptômes se développent tout au long de la vie. La gravité des symptômes et l'âge auquel ils se développent ne peuvent être prédits. Pas même chez les membres de la famille atteints d'ALD.

Hommes

Surrénales : Un garçon sur deux atteint d'ALD développe des lésions des glandes surrénales avant l'âge de 10 ans. Les glandes surrénales fabriquent des hormones importantes. Les dommages subis par les glandes surrénales rendent plus difficile la fabrication de ces hormones importantes par les glandes surrénales. La réduction de la fonction des glandes surrénales due à des dommages est appelée insuffisance corticosurrénale. L'insuffisance surrénale est souvent le premier symptôme de l'ALD. L'insuffisance surrénale peut survenir des années, voire des décennies avant l'apparition des symptômes neurologiques. L'insuffisance de la corticosurrénale entraîne un manque d'hormones qui sont importantes pour le système immunitaire, le stress et l'équilibre minéral et hydrique de l'organisme. Au final, environ 80 % des hommes développeront une insuffisance du cortex surrénalien au cours de leur vie. Les symptômes les plus courants de l'insuffisance surrénale sont une fatigue chronique ou prolongée, une faiblesse musculaire, une perte d'appétit, une perte de poids, des douleurs abdominales et des vomissements inexplicables. Parmi les autres symptômes possibles, citons les nausées, la diarrhée, l'hypotension (qui peut s'accroître en position debout, provoquant des vertiges ou des évanouissements), l'irritabilité et la dépression, les envies d'aliments salés, l'hypoglycémie, les maux de tête ou la transpiration. Les patients peuvent présenter ou non une augmentation de la pigmentation de la peau, due à une libération excessive de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH).

Moelle épinière : presque tous les hommes atteints d'ALD développent des lésions de la moelle épinière (myélopathie) à l'âge adulte. Les symptômes sont causés par des lésions de la moelle épinière et des nerfs des jambes. Les symptômes se développent généralement progressivement et augmentent aussi lentement. Les patients développent un trouble de la marche qui s'aggrave lentement (progressif) en raison d'une faiblesse, d'une raideur et d'une diminution de la sensation dans les jambes. Les patients peuvent également développer des problèmes de miction et de défécation (incontinence). Ces symptômes sont également souvent progressifs. Au fil des ans, les patients sont souvent contraints de marcher avec un appareil d'assistance ou d'utiliser un fauteuil roulant.

Le cerveau : Un garçon sur trois développe une inflammation grave du cerveau entre l'âge de 3 et 10 ans. Cette forme est appelée ALD cérébrale. Les symptômes de l'ALD cérébrale sont généralement rapidement progressifs. Chez les garçons en âge de fréquenter l'école primaire, les premiers symptômes sont généralement des troubles du comportement et des difficultés d'apprentissage qui se manifestent par une baisse des résultats scolaires. Ces premiers symptômes sont souvent attribués dans un premier temps à d'autres troubles, comme le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), ce qui peut retarder le diagnostic de l'ALD. Au fur et à mesure que la maladie progresse, des symptômes neurologiques distincts deviennent apparents. Par exemple, des troubles de l'audition et de la vision, une faiblesse des membres, des problèmes de coordination et des crises d'épilepsie. À ce stade, la progression de la maladie est souvent très rapide. Les patients atteints peuvent perdre la capacité de comprendre le langage en quelques mois et ne peuvent plus marcher. Ils finissent par devenir grabataires, aveugles et incapables de parler ou de manger. La plupart des patients atteints d'infirmité motrice cérébrale se trouvent dans un "état végétatif" ou sont décédés 2 à 4 ans après l'apparition des premiers symptômes.

Les femmes atteintes d'ALD

Comme pour de nombreuses maladies liées au sexe, on supposait à l'origine que les femmes présentant une anomalie du gène de l'ALD ne présentaient aucun symptôme. On les appelait les transporteurs. Cependant, la recherche a montré que cette hypothèse est incorrecte. En général, les femmes atteintes d'ALD développent des symptômes neurologiques à un âge plus avancé que les hommes, habituellement entre 40 et 50 ans. L'évolution de la maladie est aussi généralement plus lente que chez les hommes atteints. A l'âge de 60 ans, plus de 80% des femmes atteintes d'ALD ont développé des symptômes et des plaintes résultant de l'ALD. Chez les femmes atteintes d'ALD, l'incontinence des selles est une plainte fréquente. Les femmes ont un très faible risque (moins de 1%) de développer une insuffisance surrénale ou une ALD cérébrale.

Diagnostic

Le diagnostic de l'ALD est posé sur la base d'une quantité accrue de ZLKV dans le sang des hommes. Il s'agit de déterminer la concentration de ZLKV (C26:0) en combinaison avec un rapport C26:0/C22:0 anormal. Chez les patients de sexe masculin, la mesure du taux de ZLKV suffit à poser un diagnostic. Toutefois, des études ont montré qu'environ 20 % des femmes atteintes d'ALD ne présentent pas de taux élevés de ZLKV dans le plasma. Aujourd'hui, avec l'introduction du dépistage néonatal de l'ALD (voir plus loin), de plus en plus de laboratoires s'intéressent à la C26:0-lysoPC dans les taches de sang. Ce test est beaucoup plus sensible chez les hommes et les femmes. Souvent, le diagnostic définitif de l'ALD est posé en effectuant un test ADN du gène ALD en plus des tests biochimiques.

L'ALD est une maladie héréditaire. Cela signifie que les frères et autres parents du patient peuvent également être atteints d'ALD. Ils sont testés pour voir s'ils ont le même défaut génétique. L'évolution de la maladie chez une personne ne permet pas de prédire l'évolution de la maladie chez les membres de sa famille présentant la même mutation du gène de l'ALD.

Traitement

L'ALD ne se guérit pas. La plupart des traitements visent à soulager les symptômes.

Supplément hormonale : la plupart des patients masculins atteints d'ALD présentent une insuffisance du cortex surrénalien (déficit en cortisol, l'hormone du stress). L'insuffisance de la corticosurrénale est souvent la première manifestation de l'ALD. L'insuffisance de la corticosurrénale peut être traitée par une supplémentation hormonale. Cependant, si l'insuffisance surrénale n'est pas détectée à temps, elle peut avoir de graves conséquences. Le développement ou le traitement d'une insuffisance surrénale n'affecte pas la probabilité de développer des symptômes neurologiques.

Huile de Lorenzo : Un régime pauvre en graisses associé à l'huile de Lorenzo, un mélange d'acides oléique et érucique, peut normaliser les taux sanguins de ZLKV. Ces acides gras bloquent la formation du ZLKV dans l'organisme. Cependant, ce traitement n'a aucun effet sur l'accumulation de ZLKV dans le cerveau et la moelle épinière. L'huile ne réduit pas non plus la détérioration neurologique et n'améliore pas la progression de la maladie. En 1992, un long métrage (Lorenzo's Oil) a révélé l'histoire vraie de la recherche par les parents de Lorenzo d'un produit qui pourrait inhiber l'accumulation de ZLKV. Il existe certaines preuves que l'huile de Lorenzo

peut ralentir les problèmes neurologiques chez les garçons de moins de six ans qui ne présentaient pas encore de symptômes neurologiques. Le produit ne peut être appliqué que sous la supervision d'un centre spécialisé. En Belgique, ce traitement n'est plus guère appliqué, car un grand nombre d'études montrent qu'il n'y a pas d'effet de l'huile de Lorenzo sur l'évolution de l'ALD.

Les greffes : Une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques peut arrêter la progression de l'ALD cérébrale chez les garçons et les adolescents. Une condition importante est que la transplantation soit effectuée à un stade très précoce de la maladie. On ne sait pas encore très bien pourquoi la transplantation de cellules souches est si efficace. L'explication la plus largement acceptée est que la greffe de cellules souches garantit que les cellules microgliales défectueuses (ces cellules jouent un rôle important dans le cerveau en combattant l'inflammation) sont remplacées par des cellules microgliales normales provenant des cellules souches du donneur. Il semblerait que les garçons ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse dans leur enfance puissent encore développer des lésions de la moelle épinière à l'âge adulte.

Dépistage par Test de Guthrie

Les enfants nés avec une ALD ne présentent aucune anomalie neurologique à la naissance. Le diagnostic précoce des garçons atteints d'ALD peut conduire à des interventions permettant de sauver des vies. Le dépistage de l'ALD chez les nouveau-nés permet de diagnostiquer très tôt l'apparition d'une insuffisance corticosurrénale et/ou d'une ALD cérébrale et de commencer le traitement à temps. Un test de dépistage spécial pour les nouveau-nés a été mis au point. Il mesure les taux de ZLKV (sous forme de C26:0-lysoPC) dans le sang du nouveau-né piqué au talon. Le 30 décembre 2013, l'État de New York a commencé le dépistage de l'ALD par Test de Guthrie. Depuis lors, de nombreux États américains ont commencé le dépistage néonatal de l'ALD.

Hérédité

Les maladies métaboliques sont des maladies héréditaires. Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas en guérir. Cela signifie généralement que les parents ne pouvaient pas savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Dans les maladies liées au chromosome X, l'anomalie se situe sur le chromosome X de la mère ou du père. Pour de nombreuses maladies liées au chromosome X, les femmes ne présentent aucun symptôme. Elle est alors "porteuse saine" d'un gène anormal sur l'un de ses chromosomes X et elle possède également le gène normal sur le second chromosome X. Pour l'ALD, la situation est différente. La plupart des femmes dont le gène ALD est affecté développent également des symptômes.

Hérédité liée au chromosome X

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et divisé en paires de chromosomes. Chaque cellule compte 22 paires égales d'autosomes (2x chromosome 1, 2x chromosome 2, etc.). Mais la 23e paire est constituée des chromosomes qui déterminent le sexe et qui diffèrent entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y. L'adrénoleucodystrophie est une maladie héréditaire liée au sexe (liée à l'X). Lié au sexe signifie que le gène anormal est situé sur un chromosome sexuel, presque

toujours sur le chromosome X. Pour l'ALD, les garçons et les hommes développent les formes les plus sévères. Ceci est dû au fait qu'ils n'ont qu'un seul chromosome X. Les filles atteintes d'ALD ne développent presque jamais de symptômes. Les femmes atteintes d'ALD développent des symptômes plus tard dans leur vie. En général, ces symptômes sont plus légers que chez les hommes. Cela peut être dû au fait qu'elle possède le gène normal de l'ALD sur son autre chromosome X.

Lorsqu'une femme atteinte d'ALD donne naissance à un fils, celui-ci reçoit l'un de ses chromosomes X : il peut s'agir du chromosome X affecté ou du chromosome X non affecté. Le chromosome Y qu'il tient de son père. Ses fils ont 50 % de chances d'hériter de la maladie. Lorsqu'elle a une fille, celle-ci reçoit un de ses chromosomes X et le second chromosome X provient de son père. Ses filles ont 50 % de chances d'avoir le gène de l'ALD. Les descendants d'une femme atteinte d'une maladie du chromosome X ont donc 50 % de chances d'hériter de cette maladie. Lorsqu'un homme atteint d'ALD a des enfants, son fils ne sera jamais atteint de la maladie. Il transmet toujours son chromosome Y à son fils. Et le chromosome X vient de la mère. En revanche, toutes ses filles auront son chromosome X affecté.