

181. Disparition de la matière blanche

Des synonymes :

La maladie de la disparition de la matière blanche (MVW)

Ataxie infantile avec hypomyélinisation centrale (CACH)

Nom couramment utilisé :

Disparition de la matière blanche

Introduction

La maladie de la disparition de matière blanche (MVW) est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Cela est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si un enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important est trop peu ou parfois pas du tout formé. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

Contexte

La MVW est l'acronyme de la maladie de la disparition de la substance blanche. La maladie doit son nom à la disparition de la substance blanche dans le cerveau. La matière blanche forme le système de conduction du cerveau. Les "messages" sont générés dans les cellules nerveuses et doivent être transmis à d'autres parties du cerveau ou du corps. La transmission se fait par la matière blanche. La maladie a été décrite à plusieurs reprises au cours des 40 dernières années par des neuropathologistes qui ont examiné le cerveau de patients décédés. La maladie a été clairement identifiée pour la première fois entre 1991 et 1998, lorsque les résultats caractéristiques de l'IRM ont été décrits dans plusieurs articles. À partir de ce moment, il a été possible de faire le diagnostic au moyen d'examens IRM et de diagnostiquer de nombreux autres patients. En fin de compte, la maladie de la disparition de la substance blanche s'est avérée être l'une des maladies de la substance blanche les plus courantes chez les enfants. La cause de la MVW réside dans une erreur de production de protéines.

Protéines

Le corps humain est constitué en grande partie de protéines. Il existe de nombreux types de protéines. Certains d'entre eux sont des nutriments qui, par exemple, apportent de la force aux muscles et au cartilage. Ils sont donc importants pour la structure du corps et de toutes ses parties. D'autres protéines ont des fonctions essentielles dans l'organisme. Il s'agit par exemple d'enzymes ou de protéines de transport. Les protéines sont si importantes que sans elles, aucune vie n'existe.

Production de protéines

Les protéines de notre alimentation ne sont généralement pas directement utilisables par l'organisme. Elles sont d'abord décomposées en plus petites parties, les acides aminés. Avec ces acides aminés, le corps peut fabriquer toutes les protéines dont il a besoin.

Le plan de construction pour toutes ces protéines est fixé dans l'ADN. Pour chaque protéine, il y a un morceau de cet ADN : un gène. La traduction d'un gène en une protéine se fait en plusieurs étapes. L'ADN est d'abord copié sur l'ARN, qui est ensuite utilisé comme modèle pour fabriquer la protéine. L'ARN est donc une sorte de messenger entre l'ADN dans le noyau de la cellule et la production de protéines qui a lieu ailleurs dans la cellule.

La cellule ne commence pas immédiatement à fabriquer une protéine dès qu'un ARN est arrivé. Cela nécessite une sorte de coup de départ, appelé "initiation à la traduction". Il est important de s'assurer que l'on ne fabrique pas trop, mais aussi pas trop peu de protéines. Par exemple, pendant la croissance active, la production de protéines doit être élevée, car un corps a besoin de beaucoup de protéines pendant la croissance. Ainsi, chez les enfants qui grandissent, l'initiation à la traduction est active.

Mais il est parfois nécessaire de mettre temporairement la production de protéines à un faible niveau. Par exemple, lors d'une fièvre. Il y a alors un danger que les protéines coagulent. Pensez à la friture de la viande ou d'un œuf : plus la température est élevée, plus la structure de la protéine est modifiée. Cette agglutination cause des dommages aux tissus et aux organes du corps et doit donc être évitée. Par mesure de protection, le corps inhibe l'initiation de la traduction en cas de fièvre, de sorte que presque plus aucune protéine n'est produite. La production de protéines doit également être réduite lors d'autres formes de stress physique, car elle demande beaucoup d'énergie.

Initiation à la traduction

L'initiation de la traduction est un processus qui est également régulé par différentes protéines (enzymes). Deux enzymes sont particulièrement importantes. L'un, le eIF2, lance la traduction, et l'autre, le eIF2B, active le eIF2 après chaque tour de lancement de la traduction. Sans le eIF2B, le eIF2 reste inactif et rien ne se passe. Ainsi, tant l'eIF2 que l'eIF2B sont indispensables à la production de toutes les protéines du corps.

L'organisme régule la quantité de protéines fabriquées en modifiant quelque chose au sujet de l'eIF2. En raison de ce changement, les eIF2 et les eIF2B se maintiennent ensemble, ce qui les rend inactifs. Ainsi, plus l'eIF2 est modifié, moins il y a de production de protéines.

La production de protéines doit avant tout être réduite ou arrêtée dans des conditions de stress pour l'organisme, telles que les infections, la fièvre et les traumatismes.

Dysfonctionnements dans l'initiation de la traduction

L'initiation à la traduction est donc un processus très important pour l'organisme. Sans production de protéines, il n'y a pas de vie. C'est également un problème lorsque la production de protéines ne peut plus être régulée avec précision. Il existe deux maladies dans lesquelles le processus d'initiation de la traduction est perturbé : la MVW et le syndrome de Wolcott-Rallison. Dans le syndrome de Wolcott-Rallison, l'enzyme qui doit veiller à ce que la eIF2 est modifiée en cas de stress physique ne fonctionne plus. Cela signifie que la production de protéines ne peut pas être arrêtée. Dans la MVW, il y a un défaut dans l'enzyme eIF2B, donc cette enzyme

ne fonctionne pas correctement. Le résultat est que l'initiation de la traduction est réduite et probablement qu'elle n'est plus régulée correctement.

La MVW est beaucoup plus fréquente que le syndrome de Wolcott-Rallison et est décrite plus en détail dans ce texte.

L'enzyme défectueuse en cas de MVW

La cause réside dans une erreur de l'enzyme eIF2B, qui entraîne une activité eIF2B insuffisante. Plusieurs erreurs peuvent se produire, car l'enzyme se compose de cinq parties. Chaque partie est codée par son propre gène. Il y a donc cinq gènes pour la MVW. Quel que soit le gène qui contient des erreurs, le résultat est la même maladie : la MVW.

Si l'enzyme eIF2B ne fonctionne pas du tout, aucune vie ne peut exister. Cela signifie que chez les patients atteints de MVW, l'activité de l'eIF2B est réduite, mais certainement pas nulle. On le voit aussi dans les erreurs des gènes de la MVW : ce sont de petites erreurs.

Ces petites erreurs provoquent déjà une maladie grave. Si les erreurs s'aggravent, la maladie s'aggravera également. Les erreurs les plus importantes entraînent très probablement la mort avant la naissance avec une fausse couche spontanée. Les grandes erreurs, qui conduisent à l'absence totale d'activité du système eIF2B, ne se produisent pas, car un ovule fécondé présentant deux grandes erreurs ("zéro mutation") ne survit pas.

Rareté

La MVW est une maladie relativement rare. Selon l'expérience, elle se produit dans environ 1 à 2 naissances vivantes sur 100 000. Cette estimation est probablement trop basse car les enfants atteints d'une forme grave de MVW peuvent mourir peu après leur naissance, sans connaître le diagnostic. Les médecins peuvent, par exemple, penser à tort que la mort est due à un manque d'oxygène. En outre, certains enfants plus âgés mourront sous un faux diagnostic d'"inflammation cérébrale". On estime donc que la fréquence réelle de la MVW est d'au moins 1 naissance vivante sur 40 000.

Symptômes

La MVW peut être causée par plusieurs erreurs dans les gènes de l'eIF2B, la gravité de la maladie peut donc aussi être différente.

Dans les formes les plus graves de la MVW, les enfants présentent déjà des symptômes à la naissance ou peu après. Ensuite, il ne s'agit généralement pas seulement d'une maladie du cerveau, mais aussi de problèmes des yeux (cataracte), du foie et des reins. Ces enfants souffrent d'épilepsie grave et leur développement est faible ou inexistant. En général, ils ont des problèmes de déglutition et de respiration. Ils meurent souvent peu après leur naissance.

Il existe également des formes moins lourdes de la pathologie. Les premiers symptômes n'apparaissent qu'à un âge adulte précoce ou tardif. Souvent, les symptômes sont une perte de capacités intellectuelles et des symptômes psychiatriques, rapidement suivis par des symptômes moteurs. Chez les femmes, les menstruations s'arrêtent souvent à un âge précoce; chez certaines femmes, les

menstruations ne commencent jamais. Les patients atteints d'une forme tardive de la maladie survivent généralement pendant de nombreuses années.

La grande majorité des patients atteints de MVW développent les premiers symptômes à un jeune âge, entre 3 et 6 ans. La plupart des enfants sont d'abord normaux et ne se distinguent pas de leurs camarades. Certains sont un peu plus lents à se développer, mais rien d'inquiétant.

En général, les premiers symptômes évidents apparaissent après une maladie fébrile ou après qu'un enfant soit tombé sur la tête. Il ne faut pas une chute violente. Dans ce cas, des symptômes de la MVW apparaissent immédiatement après la chute. Par exemple, un enfant tombe dans les escaliers et ne se réveille plus très bien. Ou bien un enfant tombe de son vélo et ne peut soudainement plus marcher correctement. Habituellement, l'enfant est amené aux urgences et là, on pense à une hémorragie cérébrale. Un scanner cérébral est effectué et, à la stupéfaction de tous, on ne trouve aucun saignement, mais des anomalies à la substance blanche du cerveau.

Avec une maladie fébrile, l'apparition des symptômes est plus lente. Par exemple, un enfant attrape un rhume avec un peu de fièvre. En quelques jours, l'enfant perd alors ses capacités motrices. Il ou elle ne veut plus marcher, s'allonge sur le canapé et ne fait rien. L'enfant est irritable, puis boite et s'assoupit. Cette phase est généralement suivie d'une admission à l'hôpital, souvent aux soins intensifs. Beaucoup d'enfants tombent dans le coma, mais la cause de ce coma n'est pas claire. L'infection a alors disparu depuis longtemps. Très lentement, les enfants se rétablissent, mais ils ne récupèrent jamais leurs capacités.

Au fil des ans, les capacités motrices se détériorent généralement lentement et les enfants finissent en fauteuil roulant. Les périodes de déclin rapide reviennent sans cesse. Certains enfants meurent déjà quelques mois après les premiers symptômes. D'autres patients vivent pendant des décennies.

Diagnostic

Le diagnostic de la MVW se fait principalement par une IRM du cerveau. L'IRM montre que la substance blanche du cerveau est largement affectée. De plus, l'IRM montre que la matière blanche disparaît de plus en plus.

Le diagnostic est définitivement confirmé par la recherche sur l'ADN. Comme il existe cinq gènes pour la MVW, la recherche génétique prend du temps.

Traitement

La MVW est associée à une erreur fondamentale dans la production de protéines et ne peut donc pas être traitée. Il n'existe actuellement aucun traitement qui puisse guérir la cause de la MVW.

Une fois que les patients ou leurs parents sont informés de la présence de la MVW, il est important de prévenir autant que possible la détérioration du patient. Les petits traumatismes de la vie quotidienne sont difficiles à éviter, mais certaines formes de sport sont peu judicieuses pour les patients atteints de MVW.

En outre, il est important d'essayer d'éviter autant que possible la fièvre et les petites infections. Cela signifie qu'il faut rapidement administrer des antibiotiques si l'enfant a une infection et du paracétamol si l'enfant a de la fièvre. Les enfants doivent recevoir toutes les vaccinations, y compris le vaccin contre la grippe. On leur administre de préférence aussi du paracétamol pendant quelques jours après la vaccination pour éviter la fièvre. Certains enfants souffrent de nombreuses infections des voies respiratoires pendant les mois d'hiver. Il est préférable d'utiliser les antibiotiques par précaution. En outre, il est important qu'un enfant reçoive des acides aminés. La pénurie d'acides aminés est probablement aussi un facteur d'aggravation de la maladie. Surtout si un enfant continue à vomir alors que son état s'aggrave, il est privé trop longtemps d'acides aminés. Au cours de l'absorption qui suit, une perfusion de glucose ou de sel de glucose est généralement administré, mais il est important que l'enfant reçoive des acides aminés par le biais d'une sonde par exemple.

Malheureusement, ce traitement est loin d'être suffisant. Nous travaillons sur des formes alternatives et plus efficaces de traitement.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".