

204. Syndrome d'Aicardi Goutières

Synonymes :

Aicardi Goutieres type 1

Vasculopathie rétinienne avec leucodystrophie cérébrale

Nom le plus commun :

Syndrome d'Aicardi Goutieres

Introduction

Le syndrome d'Aicardi-Goutières est une maladie métabolique 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 a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Contexte

Le syndrome d'Aicardi-Goutières doit son nom aux médecins Aicardi et Goutières qui ont décrit les huit premiers patients atteints de ce syndrome en 1984. Les descriptions ultérieures des patients ont révélé une grande variation dans la gravité des symptômes que les patients peuvent présenter.

Système immunitaire non spécifique

Notre système immunitaire se compose d'une partie spécifique et d'une partie non spécifique. Le système immunitaire non spécifique est la première réponse immunitaire à tous les envahisseurs que le corps rencontre, tels que les bactéries, les virus et les parasites. Les cellules du système immunitaire non spécifique "mangent" les envahisseurs (phagocytage) et sécrètent des substances (cytokines) qui stimulent la réponse immunitaire en déclenchant une inflammation. Ces substances attirent d'autres cellules immunitaires et stimulent la guérison des tissus endommagés. Lorsque les défenses non spécifiques ne suffisent pas à éliminer l'intrus, le système de défense spécifique, comprenant des anticorps et des cellules mémoires visant spécifiquement l'intrus, entre en jeu.

Le syndrome d'Aicardi-Goutières se caractérise par une hyperactivité du système immunitaire non spécifique. Des taux très élevés d'interféron-alpha (IFN-alpha), une cytokine, sont trouvés dans le liquide céphalo-rachidien des patients. On observe également une augmentation chronique du nombre de globules blancs, les cellules immunitaires du système immunitaire non spécifique, sans aucun autre signe d'infection.

Matière blanche

Le syndrome d'Aicardi-Goutières appartient au groupe des leucodystrophies. Le terme "leucodystrophie" est un terme collectif désignant les troubles qui affectent la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière. Le cerveau et la moelle épinière forment

ensemble le système nerveux central. Le terme vient des mots grecs "leuko" = blanc, qui fait référence à la matière blanche du cerveau, et "dystrophie" = dégradation, qui fait référence à la détérioration de la matière blanche. La matière blanche du cerveau est blanche en raison de la présence de myéline. Il s'agit d'une substance grasse présente sous forme de couche isolante autour des fibres nerveuses. La myéline peut être comparée à l'isolation d'un fil électrique. De nombreux types de leucodystrophie ont été identifiés, notamment l'adrénoleucodystrophie (liée au chromosome X), la maladie de Canavan, la maladie de Krabbe, la leucodystrophie métachromatique, la maladie de Pelizaeus-Merzbacher et la maladie de Refsum. Les causes sont différentes, mais dans tous les cas, la substance blanche du cerveau est endommagée et les symptômes sont similaires.

L'enzyme défectueuse dans le syndrome d'Aicardi-Goutières

Au moins sept gènes sont connus pour être à l'origine du syndrome d'Aicardi-Goutières : ADAR, TREX1, SAMHD1, RNASEH2A, -B et -C et IFIH1. Le gène TREX1 code pour l'enzyme DNase III. Cette enzyme est impliquée dans la dégradation de l'ADN simple brin. Normalement, l'ADN forme une double hélice (double brin) et n'est qu'un simple brin pendant la division cellulaire. Certains virus contiennent également de l'ADN monocaténaire.

Les gènes RNASEH2A, -B et -C codent pour trois parties du complexe enzymatique RNaseH2. Ce complexe enzymatique est impliqué dans la dégradation de l'ARN, la molécule qui lit le code génétique de l'ADN. L'ARN peut également provenir de virus.

On ne sait pas exactement comment ces défauts génétiques entraînent une réponse chronique du système immunitaire non spécifique. TREX1 est impliqué dans l'élimination des fragments d'ADN qui se retrouvent dans l'organisme après la mort normale des cellules. Lorsqu'il y a un défaut dans TREX1, ces fragments sont libérés dans l'organisme. Il en va de même pour les fragments d'ARN dans le cas d'un défaut de la RNaseH2.

Les virus peuvent contenir à la fois de l'ADN et de l'ARN. Notre système immunitaire non spécifique vise à débarrasser l'organisme des envahisseurs étrangers. Il est possible que le système immunitaire non spécifique prenne les fragments d'ADN ou d'ARN simple brin pour des virus et soit stimulé par eux.

Rareté

Le syndrome d'Aicardi-Goutières est une maladie métabolique rare. Quelques centaines de patients sont connus dans le monde.

Symptômes

La plupart des enfants atteints d'Aicardi-Goutières naissent normaux. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent généralement après quelques semaines ou quelques mois. Ils sont facilement irritables, ont des accès de fièvre inexpliqués, un déclin de leur développement et la croissance de leur tête est retardée. Ces caractéristiques indiquent une encéphalopathie subaiguë (maladie du cerveau). Un petit groupe de patients présente des symptômes dès la naissance qui suggèrent une infection congénitale. Ils présentent des symptômes neurologiques, une hypertrophie du foie et de la rate (hépatosplénomégalie), des enzymes hépatiques élevées et un nombre insuffisant de plaquettes sanguines (thrombocytopenie). Les patients atteints d'Aicardi-Goutières ont aussi souvent des

problèmes d'alimentation, sont spastiques et font des mouvements oculaires anormaux. Il devient vite évident que leur tête et leur cerveau sont trop petits. Parfois, les patients peuvent souffrir de crises d'épilepsie. Environ 40 % d'entre eux développent des plaies et des cloques rouges, douloureuses et qui démangent sur leurs doigts, leurs orteils et leurs oreilles. Les symptômes sont similaires à ceux des engelures. Parfois, les lésions cutanées ressemblent à du psoriasis.

La gravité des symptômes et l'âge auquel ils surviennent semblent être liés à l'anomalie génétique du patient. Dans le cas de la RNaseH2B, la maladie se manifeste généralement après environ trois mois. Dans le cas d'un défaut de TREX1, la maladie se déclare généralement avant la naissance et les symptômes sont les plus graves. Parallèlement, une nouvelle méthode de recherche a également permis de diagnostiquer des patients présentant des mutations dans l'un des sept gènes qui entraînent des formes neurologiques atypiques et parfois beaucoup plus légères de cette maladie. On ne sait pas encore quelles erreurs génétiques provoquent quels symptômes de la maladie.

Les petits patients sont souvent, mais pas toujours, gravement handicapés mentalement et physiquement. Il existe une grande variation dans la gravité des symptômes ci-dessus. Certains patients présentent un handicap mental beaucoup plus léger, tandis que d'autres peuvent apprendre à marcher et à parler. Certains patients ont une intelligence normale et seulement un léger handicap moteur. Il existe également une différence dans la vitesse à laquelle la maladie progresse. Après quelques mois de poussées, mesurées par l'augmentation des taux d'IFN-alpha et du nombre de globules blancs dans le liquide céphalo-rachidien, la maladie se stabilise généralement.

Diagnostic

Sur la base des symptômes, les médecins peuvent suspecter le diagnostic. Une IRM ou un scanner du cerveau permet de détecter des dépôts de calcium caractéristiques, ainsi que des anomalies de la substance blanche. Dans le liquide céphalo-rachidien, l'IFN-alpha et/ou le nombre de globules blancs sont élevés. C'est pourquoi la maladie est parfois confondue avec une infection congénitale. De telles infections doivent être exclues.

Un test génétique portant sur les sept gènes susceptibles de provoquer le syndrome d'Aicardi-Goutières peut confirmer 99 % des cas. Dans 1 % des cas, il existe une anomalie génétique encore inconnue.

Le syndrome d'Aicardi-Goutières est une maladie héréditaire. Cela signifie que les frères et sœurs du patient peuvent également être atteints de la maladie. Si l'anomalie génétique est connue, l'enfant à naître peut être testé pour la maladie grâce à un diagnostic prénatal lors d'une grossesse ultérieure. Il est peu probable que les frères et sœurs plus âgés soient atteints de la maladie, car elle se manifeste généralement au cours de la première année de vie. Dans certains cas, la maladie n'a pas montré ses premiers symptômes avant l'âge d'un ou deux ans.

Traitement

Le syndrome d'Aicardi-Goutières ne peut être guéri. Il n'existe pas non plus de traitement permettant de prévenir ou de limiter les symptômes de la maladie. Toutes les formes de

traitement visent à permettre au patient de vivre aussi confortablement que possible. Le traitement comprend des médicaments contre l'épilepsie, une physiothérapie respiratoire pour traiter les infections pulmonaires et un suivi diététique pour prévenir la malnutrition.

Hérédité

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