

Adrénoleucodystrophie : pourquoi l'endocrinologue doit-il y penser ?

Dr FZ. BENBOUCHTAa, Dr H. EL JADIA, Dr M. AMJADA, Dr A. MEFTAHA, Dr M. ELMOKHTARIA, Dr A. MOUMENA, Dr K. RIFAIa,
Dr S. ELMOUSSAOUIa, Dr AA. GUERBOUBa, Dr G. BELMEJDOUB

Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

INTRODUCTION :

L'adrénoleucodystrophie (ALD) est une forme clinique d'une maladie génétique récessive liée à l'X. Elle se manifeste souvent par l'association d'une insuffisance surrénalienne (IS) à divers déficits neurologiques, mais il existe dans 6 à 8 % des cas une IS isolée.

Notre observation est le témoin d'un retard diagnostique de cette pathologie, d'où la nécessité d'y penser devant toute IS périphérique avant de l'étiqueter « idiopathique ».

OBSERVATION:

Patient de 43 ans, sans antécédents notables, suivi pour une IS périphérique diagnostiquée à l'âge de 18 ans. L'enquête étiologique initiale n'a pas révélé d'étiologie, ainsi le diagnostic d'une IS « idiopathique » a été retenu. Le malade a été mis sous hormonothérapie substitutive.

A l'âge de 27 ans, neuf ans plus tard, le malade a présenté un tableau clinique associant une paraparésie spastique à des troubles urinaires (incontinence urinaire). Le diagnostic de l'ALD a été suspecté, puis objectivé à l'IRM et confirmé par un taux élevé d'acides gras à très longue chaîne.

DISCUSSION :

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie neurodégénérative sévère liée à l'X. Elle associe une démyélinisation progressive du système nerveux central et périphérique, une insuffisance surrénale (maladie d'Addison) et une accumulation d'acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans le plasma, les fibroblastes et les tissus. Son incidence est de 1/17 000 naissances si on prend en compte les hémizygotés et les femmes hétérozygotés qui sont très souvent symptomatiques. Il existe deux phénotypes principaux :

1) une forme cérébrale démyélinisante qui touche les garçons entre 5 et 12 ans, et 35 % des hommes adultes ;

2) une forme limitée à une atteinte de la moelle épinière (adrénomyélonéuropathie, AMN) qui atteint les hommes adultes entre 20 et 50 ans, et 50 % des femmes conductrices hétérozygotés après l'âge de 40 ans. L'AMN se caractérise par une paraparésie spastique progressive. Une maladie d'Addison peut être, chez le garçon ou les hommes, la première manifestation de la maladie et rester le seul symptôme pendant des décennies jusqu'à l'apparition de signes neurologiques.

REFERENCES

- [1] Asheuer M, Pflumio F, Benhamida S, et al. Human CD34+ cells differentiate into microglia and express recombinant therapeutic protein. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:3557-62.
- [2] Assies J, Gooren LJ, Van Geel B, Barth PG. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic Xlinked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. Int J Androl 1997; 20:315-21.
- [3] Aubourg P, Blanche S, Jambaqué I, et al. Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. N Engl J Med 1990;322:1860-6.
- [4] Aubourg P, Chaussain JL. Adrenoleukodystrophy presenting as Addison's disease in children and adults. Trends Endocrinol Metab 1991;2:49-52.

L'ALD est la conséquence de mutation(s) du gène ABCD1 sans corrélation entre le génotype et le phénotype. Le diagnostic d'ALD repose sur le dosage des AGTLC dans le plasma qui permet d'identifier 100 % des garçons ou hommes atteints et 80 à 95 % des femmes conductrices. Ces faux négatifs rendent nécessaire de rechercher une mutation du gène ABCD1 chez toute femme suspecte d'être conductrice d'ALD.

Le gène ABCD1 code pour une protéine transmembranaire peroxysomale qui a la structure d'un hémitransporteur de la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). La protéine ALD pourrait importer les AGTLC ou leurs dérivés CoA dans les peroxysomes où ils sont ensuite dégradés par un système de β -oxydation. L'élongation des acides gras à longue chaîne en AGTLC est augmentée dans les fibroblastes de patients ALD et contribue probablement à la surcharge tissulaire en AGTLC.

La physiopathologie de l'atteinte cérébrale démyélinisante, de l'atteinte médullaire axonale et de l'insuffisance surrénale reste inconnue. Le rôle « toxique » des AGTLC n'est en particulier toujours pas démontré. Les mécanismes de déclenchement de la réaction inflammatoire qui survient dans les formes cérébrales d'ALD pourraient faire intervenir une acylation anormale de certains gangliosides et phospholipides par les AGTLC. Ceux-ci induiraient une réaction immunitaire des macrophages cérébraux et des astrocytes exprimant à leur surface des molécules CD1 qui reconnaissent des antigènes lipidiques.

La fréquence des mutations de novo du gène ABCD1 est d'environ 8 %. Le conseil génétique se justifie dans l'ALD pour identifier :

- 1) les femmes à risque d'être conductrices ;
- 2) des garçons encore asymptomatiques sur le plan neurologique car ce n'est qu'à ce stade que la greffe de moelle osseuse allogénique est efficace ;
- 3) identifier des patients ALD avec insuffisance surrénale qui est une cause de mort subite.

Le diagnostic prénatal (biopsie du trophoblaste ou amniocentèse) repose sur l'identification de la mutation du gène ABCD1, l'étude de l'expression de la protéine ALD, le dosage des AGTLC. La greffe allogénique de moelle osseuse est le seul traitement efficace des formes cérébrales d'ALD, à condition d'être effectuée au tout début de la maladie, en pratique quand les enfants sont neurologiquement asymptomatiques malgré des anomalies de la substance blanche à l'IRM cérébrale. Le traitement de l'insuffisance surrénale est indispensable mais n'influence pas l'évolution de l'atteinte neurologique. Le régime diététique (huile de Lorenzo) n'a aucun effet dans les formes cérébrales et l'AMN. Il pourrait réduire le risque de développer une atteinte cérébrale, s'il est administré avant l'âge de six ans.

- [5] Aubourg P, Adamsbaum C, Lavallard-Rousseau F, et al. A two-year trial of oleic and erucic acids (Lorenzo's oil) as treatment for adrenomyeloneuropathy. N Engl J Med 1993;329:745-53.
- [6] Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Moser HW, editors. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Dds. Elsevier; 1996. p. 447-83.
- [7] Aubourg P, Dubois-Dalcq M. The X-linked adrenoleukodystrophy enigma: how does the ALD peroxisomal transporter mutation affect CNS glia? Glia 2000;29:186-90.
- [8] Benhamida S, Pflumio F, Dubart-Kupperschmitt A, et al. Transduced CD34+ cells from adrenoleukodystrophy patients with HIV-derived vector mediate long-term engraftment of NOD/SCID mice. Mol Ther 2003; 7:317-24.