

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Adrénoleucodystrophie

Septembre 2021

Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares et
Centre de Référence Maladies héréditaires du métabolisme

Membre de la Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central
BRAIN-TEAM et la Filière de Santé Maladies Rares héréditaires du métabolisme
G2M



1 Synthèse à destination du médecin traitant

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), causée par des mutations du gène *ABCD1*, est une maladie neurodégénérative associant une atteinte neurologique et surrénalienne. Le marqueur biochimique de la maladie est l'augmentation des AGTLC dans le plasma. Même si l'ALD est une maladie rare (incidence 1/17 000 naissances), c'est la plus fréquente des leucodystrophies génétiques chez les individus de sexe masculin, tous âges confondus.

► Quels sont les symptômes de l'ALD ?

L'ALD a une pénétrance incomplète et une expressivité variable.

Les patients de sexe masculin peuvent développer 3 tableaux cliniques, isolés ou associés :

- **Adrénomyélongueuropathie (AMN)**, une myélongueuropathie lentement progressive qui débute entre 20 et 40 ans, avec une pénétrance complète au-delà de 60 ans ;
- **ALD cérébrale (CALD)**, une leucodystrophie inflammatoire rapidement évolutive qui peut survenir de l'enfance (dès 2 ans ½-3 ans) à l'âge adulte ;
- **Insuffisance surrénalienne basse**, qui débute souvent dans l'enfance mais peut survenir à tous les âges.

Les femmes hétérozygotes sont principalement à risque d'AMN, avec des premiers symptômes classiquement entre 40 et 60 ans et une pénétrance incomplète. L'ALD cérébrale et l'insuffisance surrénalienne sont exceptionnelles chez la femme (<1 %).

La CALD est la manifestation la plus grave de l'ALD. Il s'agit d'une leucodystrophie le plus souvent dévastatrice. Classiquement, elle est caractérisée par un début insidieux, suivi d'une dégradation neurologique rapide pouvant conduire à un état grabataire en quelques mois et à un décès prématuré. **La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)** – allogreffe à partir d'un donneur ou autogreffe de cellules génétiquement modifiées –, si elle est réalisée suffisamment tôt, permet d'arrêter le processus démyélinisant de la CALD. Lorsque la maladie est trop avancée pour proposer une greffe, le patient doit bénéficier d'une **prise en charge symptomatique et de soins palliatifs**.

► Prise en charge diagnostique : quand suspecter une ALD ?

- **Symptômes cliniques de CALD**, de début insidieux chez un patient auparavant sans symptôme : trouble attentionnel, difficultés scolaires, cognitives ou comportementales, troubles auditifs ou visuels, troubles psychiatriques, de la marche ou de la coordination ;
- **Signes radiologiques de CALD (IRM)** : anomalies de la substance blanche confluentes, bilatérales et symétriques, rehaussées après injection de gadolinium ;
- **Symptômes cliniques d'AMN** : myélongueuropathie chronique (trouble de la marche, de l'équilibre, paraparésie spastique, troubles sphinctériens), neuropathie périphérique ;
- **Insuffisance surrénalienne** : l'ALD est la première cause d'insuffisance surrénalienne basse chez le jeune garçon ;
- **Patients dont un apparenté a reçu un diagnostic d'ALD.**

► Prise en charge diagnostique : confirmation du diagnostic

Devant toute suspicion d'ALD, il est important de rechercher des arguments venant étayer l'hypothèse diagnostique :

- Antécédents familiaux de paraparésie spastique ou de maladie neurodégénérative, avec un mode de transmission lié à l'X, antécédent familial d'ALD ;
- Épisodes évocateurs d'insuffisance surrénalienne ;
- Signes à l'IRM cérébrale évoquant une CALD.

Il est alors essentiel d'adresser rapidement le patient à un spécialiste de l'ALD, qui va confirmer le diagnostic.

- **Par un dosage des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) dans le plasma ;**
- **Par un test génétique (recherche de variant pathogène du gène ABCD1).**

► Prise en charge thérapeutique et suivi

La prise en charge est **pluridisciplinaire** et doit se faire **en collaboration avec un centre de référence (CRMR) ou de compétence (CCMR) expert**. Un bilan neurologique et endocrinien initial complet permet d'évaluer les options thérapeutiques, en particulier l'indication d'une greffe de CSH en cas de CALD. Elle implique neuropédiatre, neurologue, endocrinologue, généticien, hématologue (si indication d'une greffe de CSH) et, si besoin, d'autres spécialistes impliqués dans la prise en charge du handicap (médecin de réadaptation, urologue, ...).

Ils vont pouvoir proposer :

- Une greffe de CSH en cas de forme débutante de CALD ;
- Un traitement médicamenteux des symptômes neurologiques (spasticité, douleurs, troubles vésico-sphinctériens) ;
- Une rééducation par kinésithérapie, psychomotricité, ergothérapie et/ou orthophonie ;
- Une prise en charge des complications (nutritionnelles, respiratoires, orthopédiques, urinaires) ;
- Une supplémentation hormonale en cas d'insuffisance surrénalienne ;
- Un conseil génétique pour le patient et ses apparentés ;
- Une prise en charge en soins palliatifs le cas échéants (maladie évoluée) ;
- Un soutien psychologique et social.

► Conclusion

L'ALD est une maladie rare, évolutive, souvent diagnostiquée tardivement. Aucun marqueur génétique ou biochimique ne permet de prédire l'évolution de la maladie, même au sein d'une même famille. La prise en charge est multidisciplinaire. Une enquête familiale rigoureuse est essentielle, de même qu'un suivi préventif au long cours des individus pré-symptomatiques, à la recherche d'une atteinte cérébrale (IRM répétées) et d'une insuffisance surrénalienne.

► Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient

- Vérifier ou réaliser les démarches administratives nécessaires (100 %, certificat MDPH) ;
- Encourager l'observance au suivi multidisciplinaire, le dépistage et le suivi des complications (CALD, insuffisance surrénalienne) ;
- Prévenir et accompagner les situations de handicap, participer à la prise en charge psychologique ;
- Participer à la mise en place et coordonner les soins à domicile (rééducation, soins infirmiers) ;
- Se maintenir informé des principaux traitements et modalités du suivi de son patient ;
- Contacter le CRMR en cas de problème aigu ou pour toute information concernant les modalités de prise en charge ;
- Veiller à l'information des apparentés (intérêt du suivi présymptomatique) ;
- Veiller aux précautions médicamenteuses.

► Les "contacts utiles"

Informations générales – Orphanet (<http://www.orphanet.net>)

Association ELA : <https://ela-asso.com/>

Association maladies rares EURORDIS <https://www.eurordis.org/fr/a-propos-d-eurordis>

Filière maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>)