



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2007

THESE N° 24

LES LEUCODYSTROPHIES CHEZ L'ENFANT A PROPOS DE 10 CAS

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2007
PAR

Mlle FATIMA ZAHRA ELATIQUI

Née le 28/08/1981 à Youssoufia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

LEUCODYSTROPHIE – ANOMALIE DE LA SUBSTANCE BLANCHE –
DYSMYELINISATION – MALADIES HEREDITAIRES – ENFANT

JURY

Mr. A. OUSEHAL

Professeur de Radiologie

PRESIDENT

Mr. M. BOUSKRAOUI

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mr. S. AIT BEN ALI

Professeur de neurochirurgie

Mr. M. SBIHI

Professeur de Pédiatrie

Mme. B. BELAABIDIA

Maître de conférence agrégé d'Anatomie pathologie

Mr. N. KISSANI

Maître de conférence agrégé de Neurologie

JUGES

**UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH**

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie- azzamann

VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH .sabah

: Pr. AIT BEN ALI .said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq .ALOUI YAZIDI

VICE DOYEN : Pr. Najib . BOURASS

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. ESSADKI	Boubker	Traumatologie
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie – Pathologique
Pr. BEN ELKHAIAI	Ridouan	Chirurgie – Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. BOURASS	Najib	Radiothérapie
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro – Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie–Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidemiologie – Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. DIOURI AYAD	Afaf	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie – Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo – Phtisiologie
Pr. MAHMAL	Loussine	Hématologie – Clinique
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Anesthésie – Réanimation
Pr. NEJM	Hicham	Traumato – Orthopédie
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies – Infectueuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie – Mycologie

ABREVIATIONS

ASA	: Arylsulfatase A
ALD	: Adrénoleucodystrophie
CACH	: Childhood ataxia with central hypomyelination
DS	: Déviation standard
EMG	: Electromyogramme
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
INN	: Infection néonatale
LD	: Leucodystrophie
LDM	: Leucodystrophie métachromatique
NAA	: Acide N-Acétylaspartique
PEA	: Potentiel évoqué auditif
RDP	: Retard du développement psychomoteur
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux
RSP	: Retard staturo-pondéral
SAP	: Sphingolipid activator protein
SB	: Substance blanche
SNC	: Système nerveux central
SNP	: Système nerveux périphérique
TCG	: Tonico-cloniques généralisées
TDM	: Tomodensitométrie

PLAN

	<i>Page</i>
Introduction.....	1
Patients et Méthodes.....	3
Résultats.....	5
I. <u>Les observations</u>	6
II. <u>Tableaux récapitulatifs</u>	21
Discussion.....	23
I. <u>Profil épidémiologique</u>	24
II. <u>Profil clinique et paraclinique</u>	24
1 – <u>Profil clinique</u>	24
2 – <u>Profil paraclinique</u>	26
2-1 <u>Bilan radiologique</u>	26
2-2 <u>Bilan électrophysiologique</u>	28
2-3 <u>Bilan biologique</u>	29
III. <u>Profil neuropathologique</u>	29
IV. <u>Profil étiologique</u>	31
1 – <u>Leucodystrophies avec un marqueur connu</u>	31
1-1 <u>Leucodystrophie métachromatique</u>	31
1-2 <u>Maladie de Krabbe</u>	37
1-3 <u>Adrénoleucodystrophie lié à l'X</u>	41
1-4 <u>Maladie de Pelizaeus-Merzbacher</u>	45

1-5 <u>Maladie de Canavan</u>	49
2- <u>Leucodystrophies</u>	<u>de</u>
<u>inconnue</u>	<u>cause</u>
2-1 <u>Maladie d'Alexander</u>	53
2-2 <u>Syndrome de CACH</u>	56
2-3 <u>Syndrome d'Aicardi-Goutieres</u>	59
3- <u>Les leucodystrophies de cause indéterminée</u>	62
Conclusion.....	65

Résumés

Bibliographie

DEDICACES

 *A Mes très chers Parents : Malika et Haj Hassan* 

Pour votre amour, et pour tous vos sacrifices
En témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude
J'espère que je serai toujours à la hauteur de vos ambitions
Que Dieu vous apporte santé, bonheur et longue vie.

 *A mes sœurs et frères : Mohamed, Oum Keltoum, Ijlal, Kenza et Yahya* 

En témoignage de mon amour et ma profonde admiration.
Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite dans votre vie.
Que Dieu vous protège.

 *A mes grands parents : Halima et Haj Hmed* 

En témoignage de mon amour, mon respect et ma gratitude.

 *A mes tantes : Hafida, Mina, Fouzia, et Karima, et leurs familles*

A mes oncles: Si Mohamed, Abdelatif, Abdelhadi, Ibrahim et Abdelhak, et leurs familles 

En témoignage de mon amour, de mon profond respect et ma reconnaissance.

 *A mes tantes : Nafissa, Malika, et leurs familles*

A mes oncles : Haj mhamed, Haj Houssine, Haj zahir, et leurs familles 

En témoignage de ma profonde affection et mon respect.

 *A tous mes cousines et cousins: Fatima zahra, khaoula, Sara, Mohamed, Oumar,
mon cousin Mehdi...* 

En témoignage de ma profonde affection
Que Dieu vous bénisse

 *A la mémoire de mes grands parents : Khadija et Haj Mohamed
de mes oncles : Haj Ahmed et Haj El Arbi ,et de toutes mes tantes* 

Que Dieu vous accorde sa miséricorde

 *A toute ma famille* 

 *A tous (tes) mes amis (es): Dalal, Wafaa, Hanan, Samira, Ibtissam, Youssef, Rachid,
Houssam...* 

En témoignage de ma profonde affection et mon respect

 *A tous ceux qui ont participé à ma formation* 

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESES

MONSIEUR LE PROFESSEUR OUSEHAL

Professeur de Radiologie

CHU MOHAMED VI-Marrakech

En président ce jury, vous nous faites un grand honneur.

Votre compétence et votre culture scientifique n'ont cessé de susciter notre grande admiration durant notre passage dans votre service.
Que ce travail soit pour vous, Cher Maître, un témoignage de notre profonde gratitude.

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUSKRAOUI
Professeur de Pédiatrie
CHU MOHAMED VI-Marrakech*

Nous vous sommes profondément reconnaissants pour la confiance que vous avez placée en nous, en nous permettant d'assurer ce travail.
Vous nous avez fait l'honneur d'être le rapporteur de notre thèse.
Nous vous prions de bien vouloir accepter, Cher Maître, nos sincères remerciements et le témoignage de notre estime.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AIT BEN ALI
Professeur de Neurochirurgie
CHU MOHAMED VI-Marrakech*

Vous nous faites un grand honneur de juger cette thèse.
L'ampleur de vos connaissances, votre gentillesse et votre serviabilité ont toujours suscité notre admiration.
Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et notre considération.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SBIHI
Professeur de Pédiatrie
CHU MOHAMED VI-Marrakech*

Nous sommes très heureux que vous avez accepté de nous honorer de votre présence au sein de notre thèse.
Vos connaissances, votre gentillesse, votre patience et votre savoir faire ont suscité notre admiration durant notre passage dans votre service.
Veuillez accepter dans ce travail, Cher Maître, le témoignage de notre sincère respect et de notre profonde reconnaissance.

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR BELAABIDIA
Maître de Conférence Agrégée d'Anatomie Pathologie
CHU MOHAMED VI-Marrakech*

*Nous avons l'honneur de vous avoir comme juge de cette thèse.
Nous vous devons notre intérêt pour l'anatomie pathologie et vous demeurez
pour nous un exemple à suivre pour vos qualités scientifiques et humaines.
Veuillez trouver dans ce travail, Chère Maître, l'expression de notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSANI
Maître de Conférence Agrégée de Neurologie
CHU MOHAMED VI-Marrakech*

*Vous nous faite un très grand honneur en faisant partie du jury.
Nous avons pu, au cours de notre passage dans votre service, apprécier vos qualités humaines,
votre savoir faire et vos compétences.
Veuillez trouver dans ce travail, cher Maître, l'expression de notre reconnaissance.*

*A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail
Dr Bourrous: Professeur assistant au service de pédiatrie A
Et Dr Slaytine
Merci pour votre aide et soutien*

INTRODUCTION

Les leucodystrophies (LD) sont définies comme des maladies génétiques, primitives affectant la substance blanche (SB) du système nerveux central (SNC) et parfois aussi du système nerveux périphérique (SNP). Le concept de LD s'est dégagé progressivement de l'étude des scléroses cérébrales diffuses (HEUBNER 1887). (1)

Elles se caractérisent par des troubles de la formation de la myéline aboutissant à la production d'une myéline anormale, responsable d'une dysmyélinisation.

Au cours de ces dernières décades, le nombre de LD diagnostiquées a augmenté grâce à l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette dernière représente l'outil le plus sensible pour détecter les anomalies de la SB.

Grâce au développement des études génétiques et des techniques d'analyses biochimiques, on a pu déterminer le chromosome et le déficit enzymatique responsable de certaines LD.

L'identification du gène responsable du déficit a permis l'établissement d'un diagnostic prénatal et d'un conseil génétique au sein des familles à risque.

Leurs étiologies sont très variées, mais un très grand nombre reste de causes indéterminées. Sur le plan thérapeutique, le traitement est principalement symptomatique. Cependant, dans des formes de LD, la greffe de la moelle osseuse constitue une approche thérapeutique qui a montré sa preuve. L'évolution en général de la pathologie se fait vers le décès dans la majorité des cas.

A l'instar de toutes ces données, nous rapportons dans ce travail les données cliniques et radiologiques observées chez 10 cas de LD diagnostiqués au service de pédiatrie. A travers une revue de la littérature, nous proposons une mise au point sur les particularités de quelques étiologies des LD.

PATIENTS ET METHODES

Tous les enfants diagnostiqués comme atteints de LD au service de pédiatrie du centre hospitalo-universitaire Mohamed VI, entre 2004 et 2006 ont été inclus, soit dix cas.

Le diagnostic de LD s'est basé sur les signes cliniques et les aspects radiologiques présentés par ces enfants.

Sept de nos patients ont bénéficié de prélèvements sanguins pour une étude moléculaire et des dosages biochimiques, qui ont été envoyés à une neuro-généticienne à Clermont-Ferrand.

Les résultats sont en cours.

RESULTATS

I. Les observations

1 – Observation n°1:

L'enfant M., de sexe masculin, était vu en consultation à l'âge de 19 mois, au mois d'Avril 2004 pour une régression des acquisitions psychomotrices associée à des crises convulsives tonico-cloniques généralisées.

L'enfant était issu d'un mariage consanguin (consanguinité de premier degré), ne présentant pas de cas similaire dans la famille. La grossesse était menée à terme avec un accouchement par voie basse sans complications. Il était correctement vacciné selon le programme national d'immunisation.

Son développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge d'un an où l'enfant fut hospitalisé pour des convulsions fébriles. Depuis, la famille avait constaté une régression des acquisitions psychomotrices par la perte de la position assise. Par ailleurs, des crises hypotoniques avec révulsion des yeux, sans notion de perte de connaissance, et des crises de pleurs inexplicables étaient apparues.

L'examen clinique général avait objectivé un poids, une taille et un périmètre crânien normaux pour l'âge. L'examen neurologique avait noté une hémiparésie gauche. Le tonus était normal. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs avec un signe de Babinski bilatéral. Le reste de l'examen somatique était normal.

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale avait mis en évidence des images d'hypodensité diffuses au niveau de la SB cérébrale.

L'aspect de LD à l'imagerie cérébrale associé à un tableau d'encéphalopathie progressive avec la notion de crises de pleurs inexplicables faisaient évoquer la maladie de Krabbe.

Un traitement antiépileptique à base de valproate de sodium à la dose de 20mg/kg/j était prescrit, ainsi qu'une rééducation motrice.

L'évolution était marquée par l'altération de son état neurologique. A l'âge de 26 mois, l'enfant fut hospitalisé pendant dix jours pour un état de mal convulsif. Depuis, une hypertonie spastique des quatre membres ainsi qu'une hypotonie axiale étaient apparues.

A l'âge de 34 mois, l'enfant fut réhospitalisé en unité de soins intensifs pour un coma avec apnée et un myosis bilatéral. Une deuxième imagerie cérébrale (TDM), réalisée en unité de soins intensifs, avait montré une aggravation de la destruction de la SB.

Après l'amélioration de son tableau clinique, l'enfant fut transféré de l'unité de soins intensifs. Depuis, il avait présenté des troubles de la déglutition, des apnées et des spasmes en flexion, pour lesquels le vigabatrin était prescrit à la dose de 45mg/kg/j, associé au valproate de sodium.

A l'âge de 3 ans, l'enfant était décédé dans un tableau de troubles neurovégétatifs.

2-Observation n°2

L'enfant N., âgé de 3 ans, de sexe féminin, troisième d'une fratrie de trois, était vu en consultation à l'âge d'un an, au mois de Novembre 2004 pour un mauvais développement psychomoteur, une hypoacousie et une cécité.

La fillette était issue d'un mariage non consanguin. La grossesse était menée à terme avec un accouchement par voie basse sans complications. Elle était correctement vaccinée selon le programme national d'immunisation. Dans la fratrie, une sœur était décédée à l'âge de 4 ans, dans un tableau de retard de développement psychomoteur et une macrocranie. Par ailleurs, un frère était décédé à l'âge de 13 jours pour cause d'une infection néonatale.

Son développement psychomoteur était marqué par l'absence du sourire et de la poursuite oculaire, une mauvaise tenue de la tête et l'absence de la position assise.

Depuis l'âge de 5 mois, la mère avait constaté une augmentation progressive du périmètre crânien ainsi qu'une hypotonie. Par ailleurs, elle n'avait pas présenté de crises convulsives.

L'examen clinique général avait objectivé une macrocranie, avec un périmètre crânien à 55cm ($>+2$ DS). Le poids et la taille étaient normaux pour l'âge. L'examen neurologique avait noté une hypotonie axiale et une hypertonie des quatre membres. La manœuvre du tiré assis était absente. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs, avec un réflexe cutané plantaire indifférent. L'examen des paires crâniennes avait trouvé un nystagmus bilatéral, sans poursuite oculaire. Le reste de l'examen somatique était normal.

Une malvoyance était constatée à l'examen ophtalmologique, nécessitant des examens complémentaires (Potentiel évoqué visuel et Electrorétinogramme) n'ayant pu être réalisés pour des raisons socio-économiques.

La TDM cérébrale avait mis en évidence une hypodensité diffuse intéressant toute la SB cérébrale. Cet aspect était évocateur d'une LD. (Figure 1)

Devant l'association d'une encéphalopathie progressive, d'une macrocranie et d'une LD diffuse à l'imagerie cérébrale, le diagnostic de la maladie de Canavan était évoqué.

La rééducation motrice était préconisée comme la seule alternative thérapeutique.

L'évolution était marquée par l'apparition de crises épileptiques tonico-cloniques généralisées à l'âge de 15 mois, un traitement antiépileptique à base de valproate de sodium à raison de 15mg/kg/j augmentant progressivement jusqu'à 37 mg/kg/j était alors prescrit en association avec le vigabatrin à la dose de 50mg/kg/j.

L'évolution était marquée par la persistance d'un état neurologique précaire malgré la rééducation.

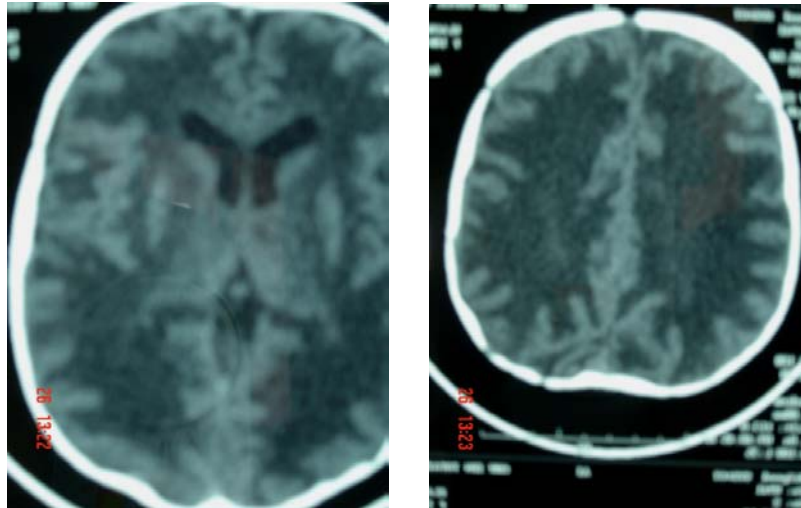


Figure 1: TDM cérébrale montrant des images d'hypodensité diffuse au niveau de la SB cérébrale.

3- Observation n° 3

L'enfant A., âgé de 2 ans et 4 mois, de sexe masculin, était vu en consultation à l'âge de 7 mois, au mois de Mars 2005, pour un retard de développement psychomoteur, une microcranie et une surdité.

C'est un garçon né de parents consanguins (consanguinité de premier degré), ne présentant pas de cas similaires dans sa famille. La grossesse, menée à terme, était de déroulement normal, avec un accouchement par voie basse sans complications. L'enfant était correctement vacciné selon le programme national d'immunisation.

Depuis sa naissance, l'enfant présentait un retard des acquisitions psychomotrices. Il ne tenait pas sa tête. Par ailleurs, il n'y avait pas de crises convulsives.

L'examen physique avait objectivé une microcranie, avec un périmètre crânien à 39 cm

(-3DS), et un retard staturo-pondéral estimé à <-2DS (le poids à 6kg et la taille à 60cm).

L'examen neurologique retrouvait une hypotonie axiale avec une hypertonie des extrémités. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs avec un signe de Babinski bilatéral. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Par ailleurs, l'enfant ne réagissait pas au bruit, faisant suspecter une surdité. Un potentiel évoqué auditif réalisé, avait mis en évidence une cophose bilatérale.

L'examen ophtalmologique était normal.

L'IRM cérébrale mettait en évidence des hyper signaux en T₂ au niveau de la SB péri ventriculaire en regard des cornes frontales, temporales et plus prédominantes en regard des cornes occipitales.

Devant les signes cliniques et l'aspect radiologique, le diagnostic de LD était évoqué.

Sur le plan thérapeutique, l'enfant était mis sous rééducation motrice.

L'évolution était marquée par l'apparition à l'âge de 2 ans de crises convulsives tonico-cloniques généralisées. Un traitement antiépileptique à type de valproate de sodium était prescrit à la dose de 15mg/kg/j. Sur le plan moteur, l'évolution était restée stable.

4-Histoire familiale

Une sœur et un frère, âgés respectivement de 10 ans et 8 ans, avaient présenté une encéphalopathie progressive. Ils étaient issus d'un mariage consanguin de premier degré, ne présentant pas d'autres cas similaires dans la famille. La symptomatologie avait débuté précocement chez la fille à l'âge de 6mois, alors que chez le frère elle avait commencé plus tardivement, à l'âge de 18mois.

4-1 Observation n°4

Il s'agissait du frère H., âgé de 8 ans. Il était vu en consultation à l'âge de 6ans et 6mois, au mois d'Avril 2005 pour une régression des acquisitions psychomotrices.

La grossesse, menée à terme, était de déroulement normal, de même que l'accouchement.

L'enfant était correctement vacciné pour son âge selon le programme national d'immunisation.

Le développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 18mois, où une régression des acquisitions psychomotrices s'était installée. Au début, un déficit de la marche avec conservation de la position debout était constaté, suivi par l'apparition d'un déficit de l'hémicorps droit, occasionnant des chutes. Plus tard, un déficit progressif de l'hémicorps gauche s'était installé. Par ailleurs, l'enfant n'avait pas présenté de crises convulsives.

L'examen clinique avait trouvé un poids et une taille normaux pour l'âge. L'examen neurologique avait noté une absence de la marche avec une hypotonie axiale. Les forces musculaires étaient diminuées. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs, avec signe de Babinski bilatéral. L'examen des paires crâniennes était normal. Le langage était pauvre, limité à quelques syllabes. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

L'examen de fond de l'œil était normal.

L'électromyogramme était normal.

La TDM cérébrale n'avait pas montré d'anomalies, par contre l'IRM cérébrale avait mis en évidence des hyper signaux de la SB péri ventriculaire, avec un aspect asymétrique accentué autour de la corne occipitale droite.

Devant l'association d'une encéphalopathie progressive et les signes radiologiques à l'imagerie, le diagnostic de LD était retenu.

Sur le plan thérapeutique, l'enfant était mis sous rééducation motrice et orthophonique.

L'évolution était marquée par l'apparition d'une hypertonie spastique des deux membres inférieurs. Par ailleurs, l'enfant avait commencé à marcher avec appui grâce à une rééducation motrice régulière.

4-2 Observation n°5 :

Il s'agissait de la soeur N., âgée de 10 ans. Elle était vue en consultation à l'âge de 8 ans, au mois d'Avril 2005 pour une tétraplégie.

La grossesse était menée à terme avec un accouchement par voie basse. Elle était correctement vaccinée pour son âge selon le programme nationale d'immunisation.

Durant les 6 premiers mois de vie, le développement psychomoteur était normal pour l'âge. Par la suite une régression progressive des acquisitions psychomotrices a été constatée, avec perte de la tenue de la tête. Puis un déficit moteur de l'hémicorps gauche était observé suivi d'un déficit de l'hémicorps droit. Par ailleurs, elle n'avait pas présenté d'atteinte de l'efficience intellectuelle, ni de crises convulsives.

L'examen clinique avait trouvé un poids et une taille normaux pour l'âge. L'examen neurologique avait objectivé une hypotonie axiale. Les forces musculaires segmentaires étaient diminuées. Un syndrome pyramidal était noté, avec des réflexes ostéo-tendineux vifs, poly cinétiques et diffus, et des trépidations épileptoïdes. Le signe de Babinski était bilatéral. L'examen des paires crâniennes était normal. Le langage était pauvre, limité à quelques syllabes. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

L'IRM cérébrale avait mis en évidence des lésions en hyper signal en T₂ au niveau de la substance blanche des deux hémisphères cérébraux et du cervelet. Ces lésions respectaient les fibres en U.

L'association d'une encéphalopathie progressive et les signes à l'imagerie cérébrale ont fait évoquer le diagnostic de LD.

La fille était mise sous rééducation motrice et orthophonique.

L'évolution était marquée par l'apparition d'une hypertonie spastique avec une rétraction des quatre membres. Par ailleurs, sous rééducation motrice, la fille arrivait à s'asseoir avec appui.

5-Observation n°6

L'enfant A., âgé de 3 ans, de sexe masculin, était vu en consultation à l'âge de 2 ans et 2 mois, au mois de Mai 2005 pour un retard de développement psychomoteur.

L'enfant était issu d'un mariage consanguin de premier degré, ne présentant pas de cas similaires dans la famille. La grossesse était menée à terme avec un accouchement par voie basse sans complications. Il était correctement vacciné pour son âge selon le programme national d'immunisation.

Dans les antécédents, l'enfant avait présenté un retard de développement psychomoteur. Il avait acquis le sourire et la position assise à l'âge d'un an. La position debout et la marche n'étaient pas encore acquises. Par ailleurs, il n'avait pas présenté de crises convulsives.

L'examen clinique général avait trouvé un retard staturo-pondéral estimé à -3DS pour le poids et la taille. Le périmètre crânien était normal pour son âge. L'examen neurologique avait noté l'absence du signe de parachute. Le tonus était normal. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis, avec un signe de Babinski bilatéral. Le langage était pauvre, limité à quelques syllabes.

L'examen cardio-vasculaire avait objectivé un souffle cardiaque systolique en jet de vapeur irradiant en roue. Le reste de l'examen somatique était normal.

La tomodensitométrie cérébrale avait mis en évidence des images d'hypodensité diffuse intéressant la SB cérébrale et une atrophie cortico-sous corticale.

Devant les données cliniques et radiologiques, le diagnostic de LD était évoqué.

L'enfant était mis sous rééducation motrice.

Après sa première consultation, l'enfant a été perdu de vue.

6-Observation n°7:

L'enfant I., âgé de 3ans et 5mois de sexe masculin, était vu en consultation à l'âge de 2ans et 2 mois le mois de Septembre 2005, pour une régression des acquisitions psychomotrices.

C'est un garçon issu d'un mariage consanguin de premier degré, ne présentant pas de cas similaires dans la famille. La grossesse était menée à terme, avec un accouchement par voie basse sans complications. L'enfant était correctement vacciné pour son âge selon le programme national d'immunisation.

Concernant son développement psychomoteur, la position assise était acquise à l'âge de 7 mois, et la position debout à 14 mois. L'enfant avait commencé à prononcer ses premiers mots à l'âge de 16 mois (pa pa, ma ma). Dans les antécédents, l'enfant avait présenté quelques crises convulsives à l'âge de 9mois.

La symptomatologie remontait à l'âge de 18 mois, par la constatation par l'entourage d'une régression des acquisitions psychomotrices, suite à un épisode fébrile avec diarrhée et vomissement. L'enfant était alors traité symptomatiquement. Depuis, l'enfant n'arrivait plus à

ramper, ni à se tenir debout avec appui, ni à prononcer les mots déjà acquis, avec l'apparition de crises convulsives tonico-cloniques généralisées.

L'examen clinique général avait objectivé un poids, une taille et un périmètre crânien normaux pour l'âge. L'examen neurologique avait noté, l'absence de la tenue de la tête. Une hypertonie des quatre membres était constatée avec une hypotonie axiale. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs avec un signe de Babinski bilatéral. Sur le plan social, l'enfant préférait sa mère, et ne présentait aucun intérêt pour son entourage. L'enfant imitait certains actes avec difficultés (applaudissement). A la préhension, il avait présenté une absence de la pince pouce index. Le langage était pauvre, limité à quelques syllabes, avec une impossibilité de faire la combinaison de 2 mots. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

L'examen ophtalmologique était normal

L'IRM cérébrale avait mis en évidence des lésions diffuses en hyper signal en T2 au niveau de la SB cérébrale en faveur d'une LD. (Figure 2)

Un traitement antiépileptique était prescrit à type de valproate de sodium à la dose de 25mg/kg/j associé au vigabatrin à la dose de 50mg /kg/j, ainsi qu'une rééducation motrice. L'évolution était marquée par la stabilisation des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques et l'apparition de troubles de sommeil à type d'insomnie. Sur le plan moteur, l'état de l'enfant était resté stationnaire sous rééducation.

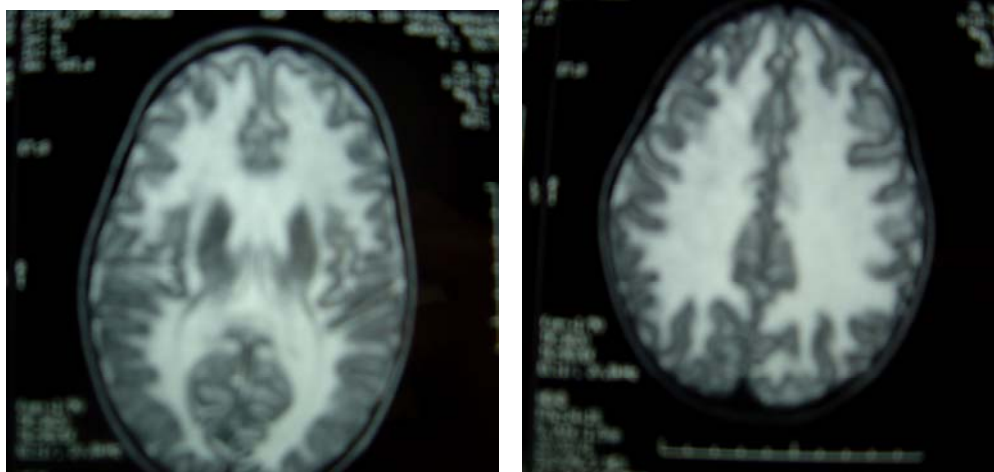


Figure 2 : IRM cérébrale montrant une LD diffuse.

7- Observation n°8 :

L'enfant O., âgé de 3 ans et 7mois, de sexe féminin, était vu en consultation à l'âge 2ans et 2 mois, au mois de Septembre 2005, pour une régression des acquisitions psychomotrices.

C'est une fillette issue d'un mariage non consanguin, et ne présentant pas de cas similaires dans la famille. La grossesse, menée à terme, était de déroulement normal, de même que l'accouchement. Elle était correctement vaccinée pour son âge selon le programme national d'immunisation.

Son développement psychomoteur était normal, jusqu'à l'âge de 16 mois où l'entourage avait constaté l'apparition d'un trouble de la marche à type de boiterie. A l'âge de 2 ans, une impotence fonctionnelle des deux membres inférieurs s'était installée, avec perte de la position assise et du langage. Par ailleurs la fillette n'avait pas présenté de crises convulsives.

L'examen clinique général avait trouvé un poids, une taille et un périmètre crânien normaux pour l'âge. A l'examen neurologique, la marche était impossible. La manœuvre du tiré assis et le signe de parachute étaient absents. Une hypertonie était constatée au niveau des

quatre membres avec une tétraplégie. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs avec un réflexe cutané plantaire indifférent. Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

La TDM cérébrale avait montré la présence d'une hypodensité de la SB, à prédominance péri ventriculaire, bilatérale et symétrique, à limites externes mal définies, sans notion d'effet de masse.

L'IRM cérébrale avait mis en évidence la présence d'importants hyper signaux de la SB péri ventriculaire, visible de façon bilatérale et symétrique, remontant jusqu'au niveau des centres ovales, témoignant d'une démyélinisation de la SB. L'ensemble témoignait d'une leucodystrophie métachromatique.

La rééducation motrice était préconisée comme seule alternative au traitement.

Sur le plan évolutif, la fillette était hospitalisée après un mois, pour un état de mal convulsif dans un contexte fébrile. Elle était mise sous valproate de sodium à la dose de 20mg/kg/j.

A l'âge de 2ans et 6 mois, elle avait présenté des troubles de déglutition avec l'apparition d'un nystagmus. L'examen clinique avait noté une diminution des forces musculaires globales et segmentaires. L'examen ophtalmologique était normal.

A l'âge de 3ans, elle avait présenté une amyotrophie des deux membres inférieurs suite à l'arrêt de la rééducation.

8- Observation n°9 :

L'enfant Y., âgé de 2ans et 10 mois, de sexe masculin, était vu en consultation à l'âge de 2ans et 3 mois, le mois de Juillet 2006 pour une régression des acquisitions psychomotrices.

L'enfant était issu d'un mariage consanguin de premier degré, ne présentant pas de cas similaires dans la famille. La grossesse, menée à terme, était de déroulement normal, de même que l'accouchement. Il était correctement vacciné selon le programme national d'immunisation.

Concernant son développement psychomoteur, la tenue de la tête était acquise à l'âge de 3 mois. La position assise était acquise à l'âge de 8 mois, et la position debout à 12 mois. Il avait marché à l'âge de 18 mois.

La symptomatologie remontait à l'âge 19 mois par la constatation par l'entourage d'une régression des acquisitions psychomotrices. Ainsi, l'enfant ne tenait plus sa tête, avec perte de la position assise et de la marche. Par ailleurs, l'enfant n'avait pas présenté de crises convulsives.

L'examen clinique général avait trouvé un poids, une taille et un périmètre crânien normaux pour l'âge. L'examen neurologique avait noté une hypertonie spastique des quatre membres. Il n'y avait pas de déficit neurologique. Les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis, avec un signe de Babinski bilatéral. Le reste de l'examen somatique était normal.

La TDM cérébrale avait mis en évidence une hypodensité symétrique de la SB péri ventriculaire, qui remonte jusqu'au centre ovale. (Figure 3)

Devant les signes cliniques et l'aspect radiologique, le diagnostic de LD était évoqué.

Sur le plan thérapeutique, l'enfant était mis sous rééducation motrice.

L'évolution était marquée par l'apparition de troubles de déglutition (des fausses routes). Sous rééducation, aucune amélioration n'a été constatée sur le plan moteur.

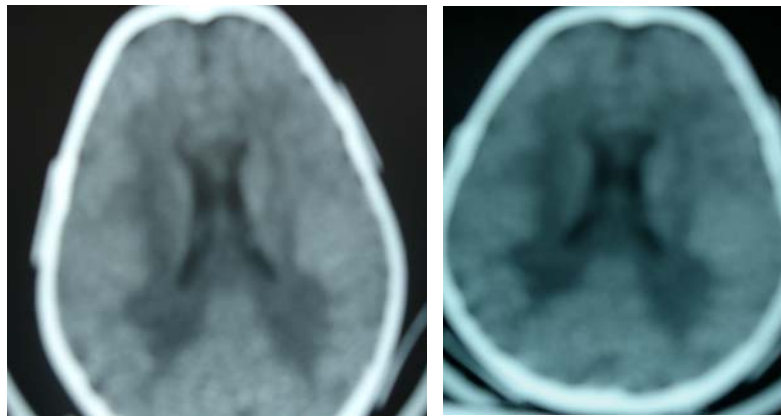


Figure 3: TDM cérébrale montrant une hypodensité symétrique de la SB péri ventriculaire.

9- Observation n°10 :

L'enfant H., âgé de 7ans, de sexe masculin, était vu en consultation le mois de Décembre en 2006 pour une régression des acquisitions psychomotrices.

C'est un garçon issu d'un mariage consanguin de premier degré, ne présentant pas de cas similaires dans la famille. La grossesse était menée à terme avec un accouchement par voie basse sans complications. Il était correctement vacciné pour son âge selon le programme national d'immunisation.

Concernant son développement psychomoteur, l'enfant avait acquis la position assise à l'âge de 6mois et la position debout à 13mois. Cependant il n'avait marché qu'à l'âge de 20 mois.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 6ans et 6mois, par la constatation par l'entourage d'une hypersomnie. Plus tardivement, des troubles de la parole, de l'équilibre et de la marche s'étaient installés progressivement. Par ailleurs, l'enfant n'avait pas présenté de crises convulsives.

L'examen clinique avait trouvé un poids à 21kg (-1DS), une taille à 108cm (-2DS). L'examen neurologique avait noté un syndrome cérébelleux. La marche était ébrieuse avec un élargissement de polygone de sustentation accompagné d'oscillations irrégulières et d'une dysarthrie. Les forces musculaires globales et segmentaires étaient diminuées. Les réflexes ostéo-tendineux étaient normaux, avec un réflexe cutané plantaire indifférent. Le reste de l'examen somatique était normal.

L'IRM avait mis en évidence des lésions de la SB sous corticale en plages diffuses, bilatérales et symétriques de l'étage sus tentoriel. Ces lésions étaient en hyper signal sur la séquence T2 en flair et en iso signal sur la séquence T1. Une discrète atrophie cortico-sous corticale était observée. A l'étage sous tentoriel, des plages d'hyper signaux péri ventriculaires étaient mises en évidence. (Figure 4)

Devant Les signes cliniques et l'aspect à l'imagerie cérébrale, le diagnostic de LD était évoqué.

Sur le plan thérapeutique, l'enfant était mis sous rééducation motrice.

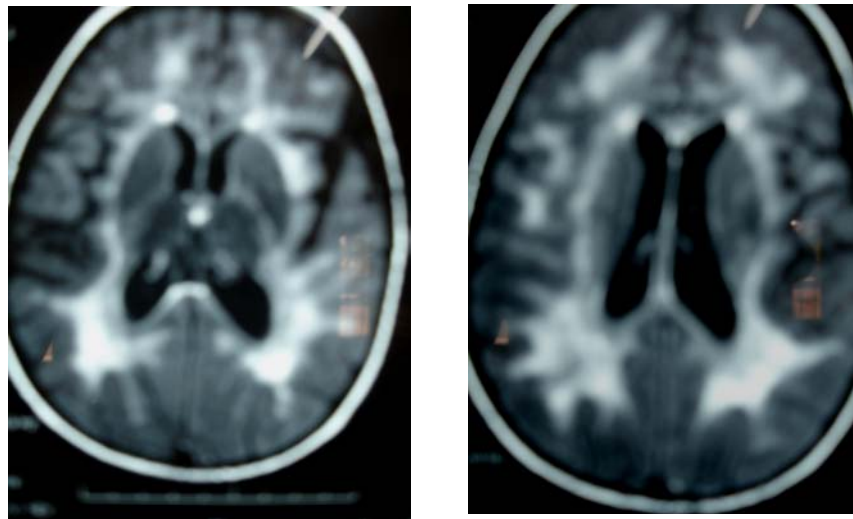


Figure 4 : IRM cérébrale montrant des anomalies de la SB péri ventriculaire.

II. Tableaux récapitulatifs :

Les signes cliniques et radiologiques sont résumés dans les tableaux I et II.

Tableau I. Résumé des signes cliniques et radiologiques présentés par les patients.

	Premier cas	Deuxième cas	Troisième cas	Histoire familiale (4 et 5 cas)	
Age	19 mois	3 ans	2ans et 4 mois	8 ans	10 ans
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin	Féminin
Consanguinité	Premier degré	Non	Premier degré	Premier degré	
Cas similaire	Non	Sœur décédée à l'âge de 4 ans	Non	Non	Non
Antécédents	Convulsions à l'âge d'un an	-Frère décédé à l'âge de 13 jours pour INN -RDP	-RDP		Rien
Age de début	Un an	5 mois	Depuis la naissance	18 mois	6 mois
Premiers symptômes	-Régression psychomotrice -Des pleurs inexplicables -Convulsions	-RDP -Macrocranie	-Microcranie -RDP	Régression psychomotrice	
Signes cliniques	-Syndrome pyramidal - Hémiparésie gauche	-Macrocranie -Syndrome pyramidal -Nystagmus bilatéral -Malvoyance	-Microcranie -Syndrome pyramidal -Surdité	-Marche impossible -Syndrome pyramidal -Retard du langage	
TDM cérébrale	hypodensité diffuse	Hypodensité diffuse	Non faite	Normal	Non faite
IRM cérébrale	Non faite	Non faite	Hyper signaux de la SB péri ventriculaire des cornes frontales, temporales, occipitales.	Hyper signaux de la SB péri ventriculaire	Hyper signaux de la SB des hémisphères cérébraux et du cervelet..
Diagnostic	Maladie de Krabbe (très probable)	Maladie de Canavan (Très probable)	LD	LD	
Traitement	Valproate de sodium Rééducation motrice	Rééducation motrice	Rééducation motrice	Rééducation motrice et orthophonique	
Evolution	Coma, Décès à l'âge de 3 ans	Crises épileptiques	Crises épileptiques	Commence à marcher	Arrive à s'asseoir

Tableau II. Résumé des signes cliniques et radiologiques (suite)

	Sixième cas	Septième cas	Huitième cas	Neuvième cas	Dixième cas
Age	3 ans	3 ans et 5 mois	3 ans et 7 mois	2 ans et 10 mois	7 ans
Sexe	3 ans	Masculin	Féminin	Masculin	Masculin
Consanguinité	Premier degré	Premier degré	Non	Premier degré	Premier degré
Cas similaire	Non	Non	Non	Non	Non
Antécédents	RDP	Convulsions à l'âge de 9 mois	Rien	Rien	Retard de la marche
Age de début	Depuis la naissance	18 mois	16 mois	19 mois	6 ans et 6 mois
Premiers symptômes	-RDP -Retard du langage	-Régression psychomotrice -Convulsions TCG	Régression psychomotrice	Régression psychomotrice	-Hypersomnie -Troubles de la marche et du langage
Signes cliniques	-RSP -ROT abolis -Syndrome pyramidal -Souffle systolique	-Absence de la marche -Syndrome pyramidal -Retard du langage	-Tétraplégie -Syndrome pyramidal	-ROT abolis -Syndrome pyramidal	-Syndrome cérébelleux
TDM cérébrale	Hypodensité diffuse de la SB et une atrophie cortico-sous corticale	Non faite	Hypodensité de la SB péri ventriculaire bilatérale et symétrique.	Hypodensité de la SB péri ventriculaire	Non faite
IRM cérébrale	Non faite	Lésions leucodystrophiques diffuses	Hyper signaux de la SB péri ventriculaire bilatérale et symétrique et au niveau du centre ovale.	Non faite	Hyper signaux de la SB à l'étage sus et sous tentoriel, une atrophie cortico-sous corticale
Diagnostic	LD	LD	LDM (très probable)	LD	LD
Traitement	Rééducation	-Valproate de sodium -Vigabatrin -Rééducation motrice	Rééducation motrice	Rééducation motrice	Rééducation motrice
Evolution	Perdu de vue	Stabilisation des crises épileptiques sous traitement.	-crises épileptiques -nystagmus bilatéral -Troubles de déglutition	Troubles de la déglutition	

DISCUSSION

I. Profil épidémiologique

Les LD sont des maladies génétiques rares, leur incidence générale est difficile à apprécier vu la difficulté du diagnostic.

Une étude faite en Allemagne par le département pédiatrique de l'Université de Hamburg en 1997, a rapporté que l'incidence générale des LD est estimée à 2,0/100000 naissances (2), alors qu'en France selon l'association européenne de lutte contre les leucodystrophies (ELA), l'incidence est estimée à 160 naissances par an. Dans notre contexte, l'incidence ne peut être précisée vu le manque d'études épidémiologiques.

Les LD sont des maladies familiales. Dans notre série, 70% des patients sont issus d'un mariage consanguin, avec présence de deux histoires familiales. Comparativement aux données de la littérature, dans une série indienne de leucodystrophie métachromatique (LDM), 70% des patients sont issus de mariages consanguins avec quatre histoires familiales (3). Dans d'autres séries de LD, la consanguinité était observée chez tous les malades (4,5).

II. Profil clinique et paraclinique

1 – Profil clinique

La symptomatologie dans les LD apparaît en général après un intervalle libre, par l'apparition d'une régression des acquisitions psychomotrices. Dans notre série 70% de nos patients ont présenté comme premier symptôme une régression des acquisitions psychomotrices, concordant avec les données des deux séries indiennes et américaines (3,4,6).

Dans deux séries de LD avec mégaloencéphalie en Inde et en Turquie, la régression n'a été observée que chez 30% des cas (5,7).

Le tableau clinique des LD est dominé par des signes moteurs : une spasticité, une hypotonie, des signes pyramidaux et cérébelleux.

Des signes pyramidaux étaient présents chez 9 de nos patients, tandis que l'atteinte cérébelleuse n'a été observée que chez un seul patient. Comparativement aux autres séries, les signes pyramidaux étaient présents chez plus de la moitié des cas des séries indienne, allemande, italienne et néerlandaise (3,4,7,8,9).

Ainsi l'atteinte pyramidale est quasiment constante dans les LD.

Les signes cérébelleux étaient absents dans deux séries (8,4). Par contre, dans la série néerlandaise, ils étaient observés dans tous les cas (9).

L'atteinte périphérique est caractéristique de la maladie de Krabbe et des LDM.

Deux de nos patients ont présenté une abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT) témoignant d'une atteinte périphérique. Dans la série indienne, 69.4% des cas avaient des ROT abolis (3). Dans une autre série indienne de maladie de Krabbe, ils étaient abolis ou diminués dans 37.5% des cas (4).

Les crises convulsives sont absentes ou d'apparition tardive dans les LD. (10,11)

Dans notre série, les crises convulsives ont été le motif de consultation chez deux des enfants, et elles sont apparues au cours de l'évolution chez trois de nos cas. Comparativement aux données de la littérature, Une étude taiwanaise portant sur l'évolution des crises convulsives dans les LD et une autre étude canadienne sur les LDM, ont montré que les crises convulsives peuvent survenir à n'importe quel stade de l'évolution de l'affection. (12,13)

Selon Aicardi, une atrophie optique est toujours présente dans les LD (10). Dans notre série, 5 de nos malades ont bénéficié d'un examen ophtalmologique spécialisé, un seul cas de cécité a été constaté. Dans une série s'intéressant au syndrome de CACH (9), l'atrophie optique

est observée chez 44.4% des cas, chez 46% des cas de la série concernant la maladie de Canavan (6), et chez 16.6% cas de la série indienne sur les LDM (3).

Les troubles cognitifs et de comportement peuvent apparaître à n'importe quel stade de l'évolution, mais en général ils sont d'apparition tardive (10). Dans une série d'adrénoleucodystrophies (ALD), des troubles intellectuels et psychiques sont apparus chez tous les patients présentant la forme cérébrale de la maladie. (14)

L'évolution de la maladie est toujours progressive, aboutissant dans tous les cas au décès. En effet, nous déplorons un cas de décès dans notre série.

2– Profil paraclinique

2-1 Bilan radiologique:

L'imagerie est indispensable et déterminante pour le diagnostic des LD. Elle met en évidence les anomalies de la SB au niveau du SNC. En pédiatrie, l'interprétation des images radiologiques est délicate avant l'âge de 2ans et doit tenir compte du stade de la myélinisation (15). (Tableau III et IV)

La tomodensitométrie cérébrale (TDM) montre des images d'hypodensité au niveau de la SB, mais parfois elle peut être normale. (10,11)

Dans certaines formes de LD, elle peut montrer des signes évocateurs de l'étiologie comme dans le syndrome d'Aicardi–Goutières où elle met en évidence des calcifications. (8,16)

L'IRM cérébrale est plus sensible pour détecter les anomalies de la SB. Les lésions apparaissent en hyper signal sur les images pondérées en T2, en T1 elles peuvent être en hyper signal (normal) ou en iso– ou hypo signal. (11)

L'IRM peut mettre en évidence des signes caractéristiques pouvant contribuer au diagnostic. (17)

Tableau III. Repère de structures myélinisées en T1

Age	Structures hyper-intenses en T1
Naissance	Régions postérieures du tronc cérébral Pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs Bras postérieur de la capsule interne Régions centrales des centres semi ovales.
3 mois	Régions antérieures du tronc cérébral Pédoncules cérébelleux moyen Ensemble de la capsule interne Radiations optiques Régions sous-corticales des centres semi ovales
4 mois	Cervelet d'aspect adulte SB profonde pariétale et occipitale Splénium du corps calleux
6 mois	SB périphérique pariétale et occipitale SB profonde frontale Ensemble du corps calleux
10-12 mois	Cerveau d'aspect adulte

Tableau IV. Repères des structures myélinisées en T2

Age	Structures hypo-intenses en T2
Naissance	Régions postérieures du tronc cérébral ½ caudale du bras postérieur de la capsule interne
6 mois	Bras postérieur de la capsule interne Radiations optiques Splénium du corps calleux Régions centrales des centres semi ovales
8 mois	Régions antérieures du tronc cérébral Ensemble du corps calleux
12 mois	Ensemble de la capsule interne SB profonde pariétale et occipitale Régions sous-corticales des centres semi ovales
18 mois	SB profonde frontale
2 ans	Ensemble de la SB sous-corticale et fibres en U

Dans notre série, l'IRM a montré sa sensibilité et spécificité pour diagnostiquer les anomalies de la SB. En effet, dans l'observation n°5, la TDM était normale, tandis que l'IRM a montré des anomalies de la SB, témoignant ainsi de la supériorité de l'IRM pour détecter les anomalies de la SB.

2-2 Bilan électrophysiologique:

Les explorations électrophysiologiques permettent de mettre en évidence des troubles fonctionnels au niveau du système nerveux central et périphérique :

–L'électroencéphalogramme est souvent normal au début de l'affection ou peut montrer un ralentissement modéré de l'activité de fond. (12)

–Les potentiels évoqués auditifs (PEA), visuels et somesthésiques ont été étudiés dans deux séries de LD (1988 et 1982). L'étude a montré que ces examens étaient anormaux chez la majorité des patients (18, 19). Dans la maladie de Pelizaeus–Merzbacher, le PEA peut montrer un aspect évocateur de la maladie (20).

–L'électromyogramme (EMG) et l'électrorétinogramme mettent en évidence l'atteinte du SNP.

L'atteinte périphérique est caractéristique de deux formes classiques de LD: la maladie de Krabbe et la LDM.

Dans la série indienne de LDM, l'atteinte périphérique à l'EMG était présente chez 100% des malades (3). Dans une autre série sur la maladie de Krabbe, 80% d'atteinte périphérique a été objectivée à l'EMG (4).

Dans notre série, pour des raisons socio-économiques, le bilan électrophysiologique n'a pas été fait par nos malades. Un EMG a été pratiqué chez un seul enfant et qui s'est révélé normal, tandis que chez un autre enfant, le PEA avait montré une surdité.

2-3 Bilan biologique:

Le diagnostic des étiologies des LD se base sur l'étude moléculaire et les analyses biochimiques. Grâce au développement de la biologie moléculaire, de nombreuses étiologies de LD ont pu être diagnostiquées. (21)

Dans notre série, des prélèvements sanguins ont été effectués chez sept de nos patients pour une étude moléculaire et des dosages biochimiques, dont les résultats sont en cours.

III. Profil neuropathologique

Les LD sont expliquées sur le plan neuropathologique par une diminution importante de la SB du SNC. Cette dernière est remplacée par un tissu astrocytaire ferme.

Il est décrit trois caractéristiques neuropathologiques communes à la majorité des LD (1) :

– La dysmyélinisation est la résultante des troubles de formation d'une myéline quantitativement suffisante et qualitativement anormale. Le terme de démyélinisation qui désigne la destruction d'une myéline préalablement normale tant en quantité qu'en qualité, consacré par l'usage est donc inapproprié. Or même dans les LD à manifestation tardive, la myéline n'apparaît pas entièrement normale sur le plan biochimique. Dans certaines formes précoces et massives, il semble y avoir une amyélinogénèse plus au moins complète.

Cette dysmyélinisation est souvent symétrique et étendue, touchant la SB du cerveau, du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle, respectant les fibres en U. Ces dernières sont des fibres d'association sous corticales qui connectent les neurones séparés par un sillon. La substance grise est toujours préservée. (Figure 5,6)

– Une réaction macrophagique discrète, moins importante que ne le voudrait la disparition myélinique, est un argument en faveur d'un trouble de la myélinogénèse. Elle est plus souvent dispersée que péri vasculaire, elle peut contenir des lipides particuliers traduisant un

catabolisme incomplet de la myéline; dans quelques formes, le contenu des macrophages peut être soudanophile.

–L'absence de tout signe de réaction inflammatoire est une donnée négative très importante dans la majorité des LD.

On observe également à l'examen microscopique (22):

- une diminution des oligodendrocytes
- une atteinte des axones
- Une réaction astrocytaire à des stades précoces de la pathologie, et une gliose fibrillaire à des stades très avancés.

D'autres lésions peuvent s'associer, avec une fréquence variable (1):

–Une atteinte du système nerveux périphérique peut se voir dans certaines formes de LD, (LDM et la maladie de Krabbe).

–Des lésions viscérales peuvent s'observer dans certaines formes de LD, comme la maladie d'Austin (hépatique et splénique...).

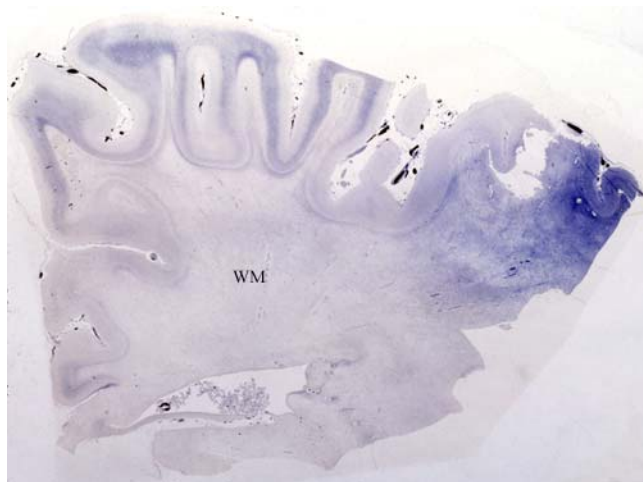


Figure 5: section du cortex cérébral d'un patient atteint de leucodystrophie (ALD), où il y a une perte massive de la myéline au niveau de la SB (WM) laissant la SB pâlement tachée.

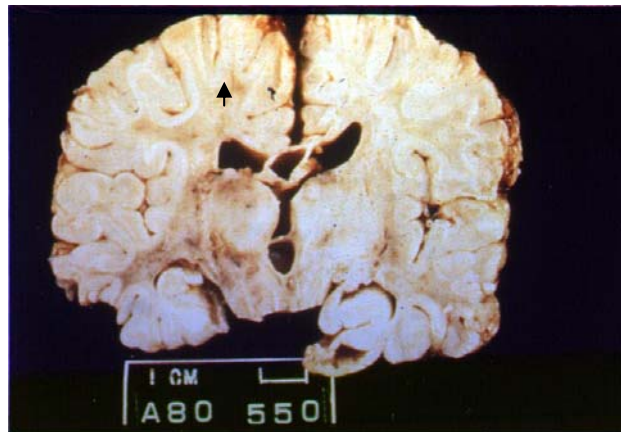


Figure 6: coupe frontale d'un cerveau d'un malade atteint de LD, montrant une perte diffuse de la myéline de la SB cérébrale avec la préservation des fibres en U.

IV. Profil étiologique

Grâce au développement de la génétique, de la biologie moléculaire et des techniques d'analyse biochimique, de nombreuses causes de LD ont été déterminées (21). Ainsi une classification a pu être suggérée, se basant sur l'identification ou non de troubles métaboliques (10).

Nous envisageons une mise au point sur les principales formes des LD.

1 – Leucodystrophies avec trouble métabolique connu

1-1 La leucodystrophie métachromatique :

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie héréditaire autosomique récessive qui atteint le SNC et le SNP. Elle est due à un déficit en Arylsulfatase A (ASA), qui catalyse la première étape de la dégradation des sulfatides (Figure 7). Cette déficience est responsable d'une accumulation de sulfatide dans le système nerveux et dans d'autres tissus.

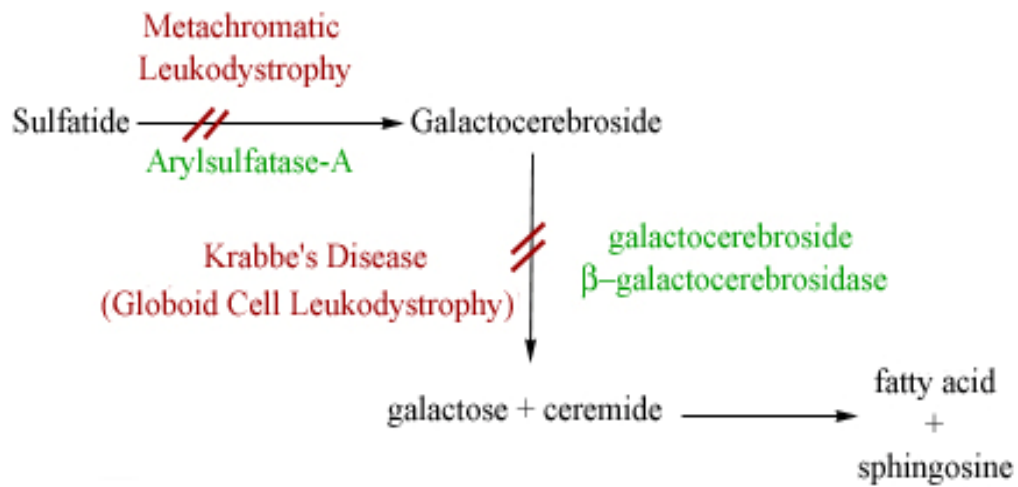


Figure 7: le métabolisme des sulfatides.

Elle représente l'une des plus fréquentes LD. Sa fréquence est estimée en Allemagne et en France à 0.6/100000 naissances et en Turquie à 1.43/100000 naissances. (2,23)

A l'examen neuropathologique, la maladie est caractérisée par la présence d'une démyélinisation diffuse du SNC avec présence de matériel métachromatique au sein de la SB, des oligodendrocytes, des astrocytes et des macrophages (Figure8). Au niveau du SNP, la démyélinisation est segmentaire avec présence d'inclusions métachromatiques dans les cellules de Schwann et les macrophages (Figure 9). Ces inclusions métachromatiques peuvent être observées dans d'autres tissus (rein, le pancréas, le foie, la vésicule biliaire, les structures de l'œil). (22)

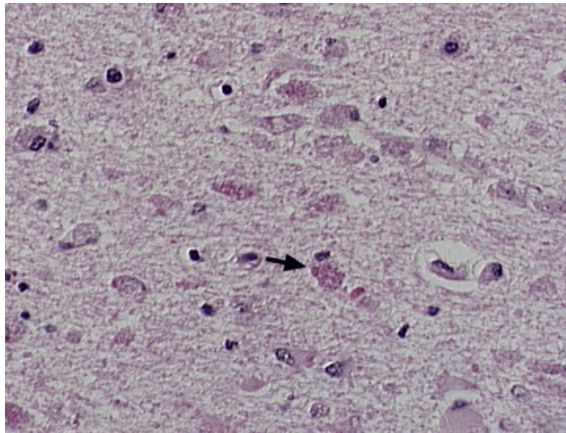
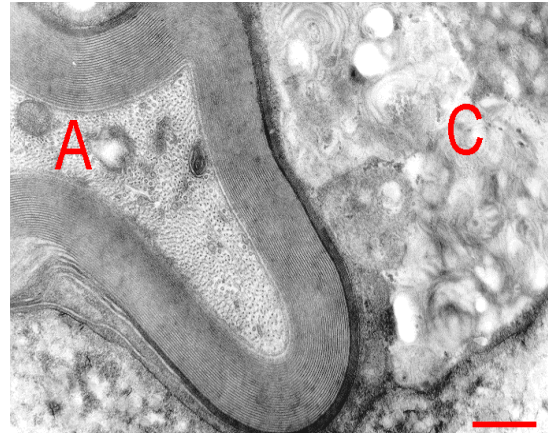


Figure 8: Aspect histologique de la SB dans les LDM, qui montre la présence de lipides dans les macrophages, la présence de collections de débris granulaire de myéline et d'une réaction astrocytaire.



**Figure 9: aspect histologique d'un nerf périphérique dans la LDM
C) Le cytoplasme des cellules de Schwann contient des inclusions curvilignes
A) axone.**

Sur le plan génétique, le gène de l'arylsulfatase A est identifié sur le chromosome 22q13 où plus de 80 mutations ont été décrites. (24)

On distingue trois formes cliniques de LDM : la forme infantile (de l'âge d'un à 2 ans), la forme juvénile (3 à 16ans) et la forme de l'adulte. (22)

–La forme infantile est la plus fréquente. Le développement psychomoteur de l'enfant est normal pendant la première année de vie. Ultérieurement une régression psychomotrice s'installe, touchant la position debout, assise et la tenue de la tête. A l'examen, un syndrome pyramido-extra-pyramidal est observé avec une diminution voire une abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Dans notre série, les cas des observations n°8 et n°9 présentent une évolution clinique proche de celle observée dans cette forme.

L'évolution ultime se fait vers un état de décérébration, et le décès survient dans les mois qui suivent.

–La forme juvénile débute souvent par des troubles de comportement, un déclin cognitif et une neuropathie périphérique. L'évolution est ralentie par rapport à la forme infantile et le décès survient dans les années qui suivent.

Les crises convulsives peuvent survenir dans les deux formes infantile et juvénile. (13)

–La forme de l'adulte est dominée par les signes psychiatriques.

A la ponction lombaire, une hyperprotéinorachie est présente dans les formes infantile et juvénile.

La vitesse de conduction nerveuse motrice et sensitive est allongée confirmant la neuropathie périphérique. (3)

L'atteinte périphérique n'était pas manifeste à l'examen clinique dans notre observation n°8, d'où la nécessité de faire des examens complémentaires. Mais pour des raisons socio-économiques notre patient n'a pas pu les réaliser.

A l'imagerie, la TDM cérébrale montre des images d'hypodensité symétriques et diffuses au niveau de la SB des deux hémisphères cérébraux et cérébelleux (25). (Figure 10)

L'IRM cérébrale met en évidence une démyélinisation diffuse et symétrique apparaissant en hyper signal en T2 au niveau de la SB péri ventriculaire, sans atteinte des fibres en U. Des images particulières dites en « tigroid » et en « leopard skin » de démyélinisation peuvent se voir dans le centre semi ovale le corps calleux, la capsule interne, la SB du cervelet et en péri ventriculaire. A des stades plus avancés, une atrophie cortico-sous corticale peut s'observer (Figure 11). (26)

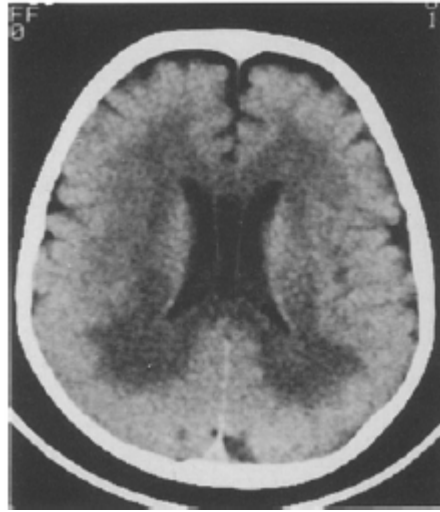


Figure 10: La TDM cérébrale d'un cas de LDM montre une hypodensité symétrique dans toute la SB profonde et une atrophie cérébrale modérée.

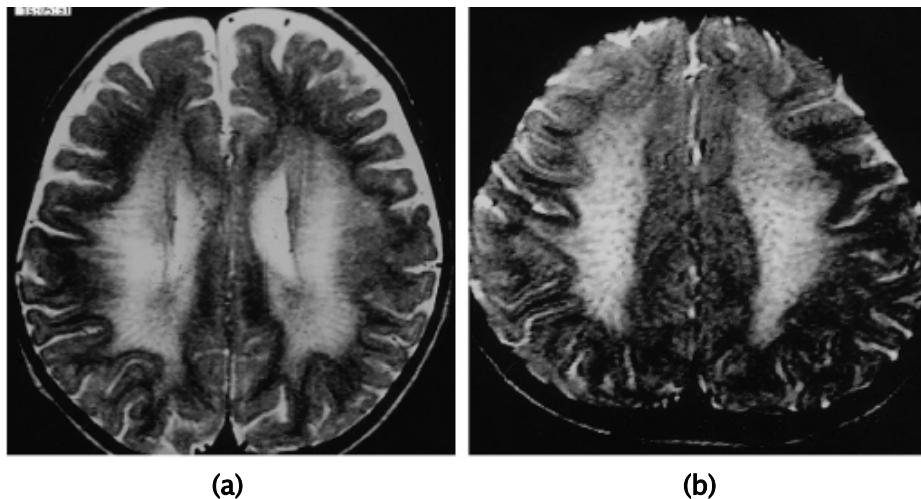


Figure 11: aspect à l'IRM cérébrale d'un cas de LDM

- (a) image pondérée en T2 montrant de nombreuses structures tubulaires linéaires avec un hypo signal au niveau de la SB profonde démyélinisée donnant un aspect « tigroid ».
- (b) image pondérée en T2 montrant un aspect « leopard skin » de la démyélinisation au niveau du centre semi ovale.

L'IRM cérébrale dans notre observation n°8 a mis en évidence un aspect similaire.

Le diagnostic de la maladie se fait par le dosage de l'activité enzymatique de l'ASA dans les leucocytes du sang du patient ou dans les fibroblastes (27) et par la mise en évidence d'une excrétion urinaire de sulfatides (28). La biopsie du nerf périphérique confirme le diagnostic, en mettant en évidence la démyélinisation et la présence du matériel métachromatique au niveau des cellules de Schwann et des macrophages. (3)

Une étude moléculaire est en cours pour notre patient.

Le diagnostic prénatal de la maladie est possible à partir des cultures de cellules amniotiques ou à partir de la biopsie des villosités chorales par la mesure de l'activité de l'ASA (29,30).

Sur le plan thérapeutique, la transplantation de la moelle osseuse, effectuée à un stade précoce, a montré des résultats encourageant dans la forme juvénile de la maladie. (31)

Il existe trois variantes des LDM :

–La pseudodéficiência en arylsulfatase A pose un problème de diagnostic car elle est présente chez 10% de la population générale. (24)

–La LDM avec déficit en activateur SapB est due à une mutation au niveau du gène SAP (sphingolipid activator protein) identifiée sur le chromosome 10. Ce gène code pour une protéine (sap A B C D) qui stimule l'hydrolyse des sulfatides par l'ASA. (24)

–La maladie d'Austin ou le déficit en multiple sulfatase est une maladie autosomique récessive associant les signes cliniques de LDM et ceux d'une mucopolysaccharidose. (1)

1-2 La maladie de Krabbe

La maladie de Krabbe ou la LD à cellules globoïdes est une maladie autosomique récessive. En 1916, Krabbe fut le premier à décrire les premiers cas dans une fratrie (1). Elle évolue dans le système nerveux central et périphérique, et se caractérise par une déficience en galactocérébroside β -galactosidase (32) (Figure 7). Cet enzyme est responsable de la dégradation des glycolipides galactocérébrosides qui sont les constituants lipidiques majeurs de la myéline. (33)

C'est une maladie rare, sa fréquence est estimée en France à 1/150000, en Allemagne à 0.6/100,000 et en Turquie 1/100,000 naissances. (2,23)

L'examen neuropathologique trouve une démyélinisation étendue des hémisphères cérébraux avec présence des cellules globoïdes (Figure 12,13). A l'examen microscopique, ces cellules contiennent des inclusions cristalloïdes caractéristiques. Au niveau du SNP, il existe une démyélinisation segmentaire avec présence à l'examen microscopique, dans les cellules de Schwann et les macrophages, d'inclusions anormales semblables à celles observées dans les cellules Globoïdes (Figure 14). (1,22)

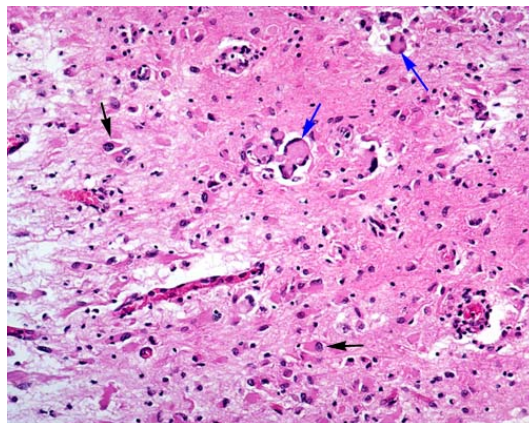


Figure 12 : Section du cerveau d'un malade atteint de la maladie de Krabbe qui montre une strogliose grave (flèche noire) et des cellules globoïdes autour des vaisseaux sanguins (flèches bleues).

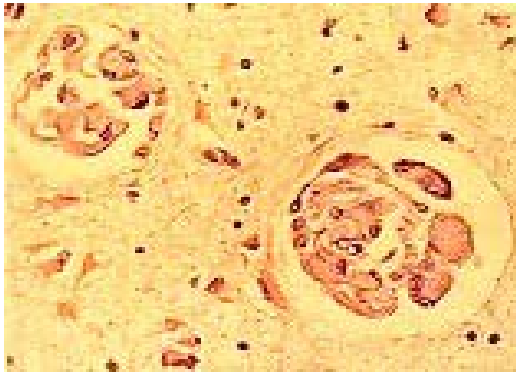


Figure 13: l'aspect histologique des cellules globoïdes

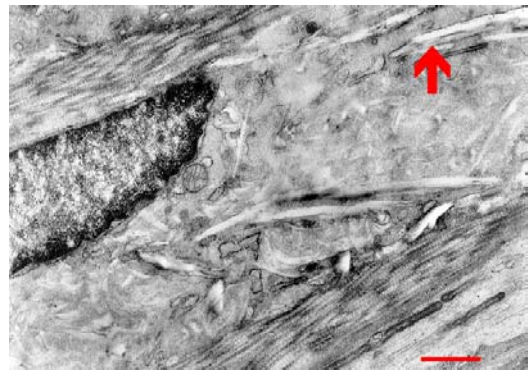


Figure 14: Aspect histologique du nerf périphérique en cas de la maladie de Krabbe. Le cytoplasme des cellules de Schwann contient des inclusions cristalloïdes (flèche).

Sur le plan clinique, on distingue deux formes cliniques :

–La forme infantile classique est la plus fréquente, et débute entre l'âge de 3 mois et 6 mois. Elle est caractérisée par une irritabilité avec une hypertonie, et des crises de pleurs fréquentes sans cause évidente (16). Des épisodes de fièvre inexpiquée ont été rapportés (4). Ensuite, il y a l'apparition des crises hypertoniques avec opisthotonos et des crises convulsives (4). A un stade plus tardif, un état de décérébration et une atrophie otique s'installent. Une neuropathie périphérique est souvent présente. L'évolution dans cette forme est très rapide, et souvent le décès survient les 2 premières années de vie (4).

Dans l'observation n° 1 de notre série, l'enfant a présenté un tableau clinique similaire à celui décrit dans cette forme infantile de la maladie, avec une évolution rapide vers le décès.

–La forme infantile tardive débute après l'âge de 2 ans. Le tableau clinique peut contenir une hémiplégie ou une hémiparésie, une ataxie cérébelleuse, des troubles visuels et un tableau terminal de tétraplégie spastique. L'évolution dans cette forme est prolongée. (16)

Une forme de l'adolescent et de l'adulte a été décrite (34).

La ponction lombaire montre une hyperprotéinorachie caractéristique dans la forme infantile (16). La vitesse de conduction nerveuse est allongée (16). Les potentiels évoqués auditifs et visuels sont anormaux et reflètent l'évolutivité de la maladie (35).

La TDM cérébrale est caractéristique dans la forme infantile. Elle montre au stade de début des foyers d'hyperdensité au niveau du tronc cérébral, du thalamus, du noyau caudal, de la corona radiata, du cervelet et de la SB péri ventriculaire et capsulaire (16). (Figure 15)

Les données de la TDM cérébrale de notre patient ne concordent pas avec celles décrites communément dans la littérature. Cependant des cas de maladie de Krabbe avec des aspects radiologique non caractéristique de la maladie, ont été rapportés. (4)

L'IRM cérébrale montre un hyper signal en T2 au niveau de la SB péri ventriculaire, du centre ovale et de la substance grise (Figure 16). Une atrophie cérébrale peut se voir à des stades avancés. (26)

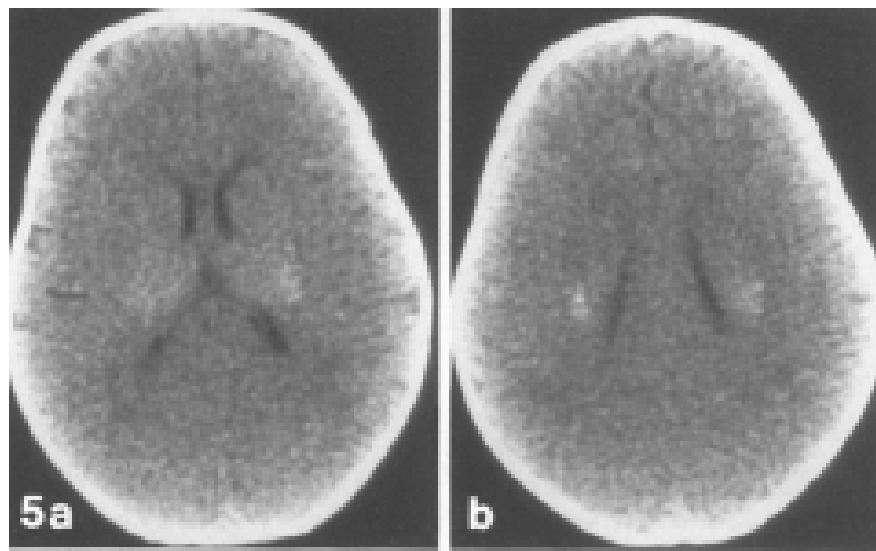


Figure 15: la TDM cérébrale montre des images d'hyperdensité au niveau du thalamus et du noyau caudal

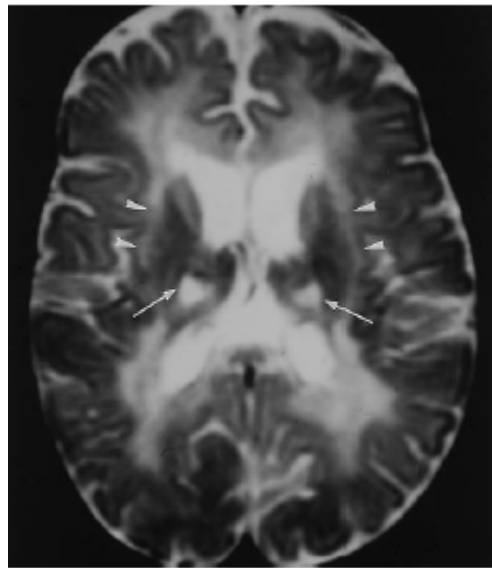


Figure 16: maladie de Krabbe chez un garçon de 2 ans l'IRM montre des images symétriques d'hyper signaux en T2 au niveau de la SB profonde. Les capsules internes et externes sont aussi atteintes (les pointes de flèches), avec la présence de façon bilatérale des anomalies de signal au niveau des thalamus (les flèches).

Le diagnostic de la maladie est confirmé par un dosage de l'enzyme galactocéramide β -galactosidase dans les leucocytes ou sur les cultures de fibroblastes provenant d'une biopsie de la peau (36,37) . La biopsie d'un nerf périphérique permet de mettre en évidence des inclusions caractéristiques dans les cellules de Schwann. (38)

Pour notre patient, les dosages et la biopsie n'ont pas pu être pratiqués.

Sur le plan génétique, le gène codant pour la galactocéramidase est le gène GALC. Ce gène est identifié sur le chromosome 14q31 (39), et on lui a décrit plus de 60 mutations (16).

La détection des hétérozygotes se fait par le dosage de l'activité de l'enzyme déficiente dans les leucocytes, permettant ainsi de prévoir un conseil génétique dans les familles à risque. (36)

Le diagnostic prénatal est possible par le dosage de l'activité enzymatique dans les cellules amniotiques de culture ou à partir d'une biopsie trophoblastique. (40)

Pour le traitement, la transplantation de la moelle osseuse a permis d'arrêter la progression de la maladie, et même la régression de quelques signes cliniques et paracliniques. (41)

1-3 L'adrénoleucodystrophie liée à l'X :

C'est une maladie génétique liée à l'X, considérée parmi les plus fréquentes des LD. Elle se caractérise par une démyélinisation du SNC (cerveau et/ou la moelle épinière) et une atrophie surrénalienne d'expression clinique variable (1).

L'adrénoleucodystrophie (ALD) liée à l'X a été décrite pour la première fois par Siemerling et creutzfeld en 1923(1). Son incidence est estimée en Europe entre 1/200000 et 0.8/100000 nouvelles naissances (2).

Elle atteint les garçons d'une façon élective, les filles sont des conductrices. Cependant, des observations de femmes conductrices atteintes ont été rapportées. (42)

Elle est causée par des mutations du gène ABCD1 localisé sur le chromosome Xq28 (43) et qui code pour une protéine de transport des acides gras à très longues chaînes dans les peroxysomes où ils sont métabolisés, il en résulte une accumulation des acides gras à très longues chaînes dans les esters de cholestérol et dans les gangliosides. (44)

A l'examen neuropathologique, l'ALD est caractérisée par une démyélinisation diffuse intéressant le cerveau et le cervelet, une gliose astrocytaire et une réaction inflammatoire péri-vasculaire mononuclée, contenant surtout des lymphocytes T (Figures 17,19,20). L'examen ultra-structural trouve des inclusions caractéristiques dans les macrophages (Figure 18). Il s'agit d'images de fentes curvilignes comportant deux feuillets de 2.5 nm d'épaisseur, séparés par un

espace clair de 4 à 10 mm. Ces inclusions ont été observées également dans les cellules des glandes surréaliennes. (1)

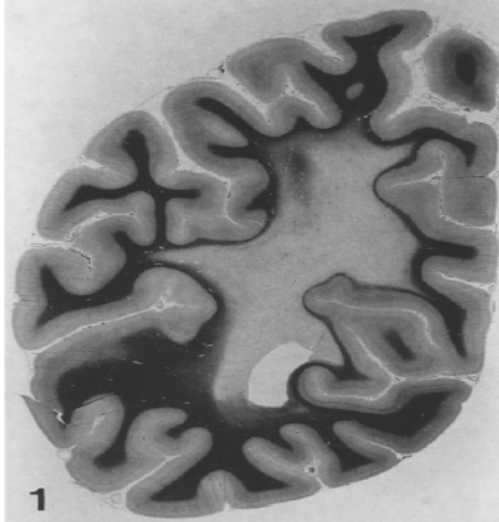


Figure 17: Coupe frontale du lobe Occipital : démyélinisation diffuse de la SB cérébrale avec réservation des fibres en U.

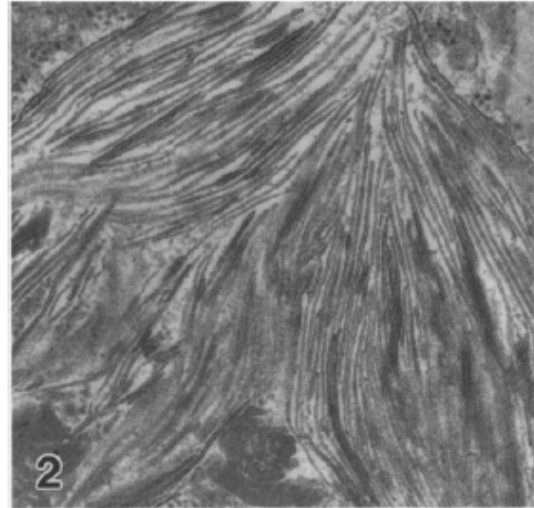


Figure 18: aspect histologique d'ALD montrant des inclusions intra cytoplasmiques d'aspect feuilleté dans les macrophages de la moelle épinière.

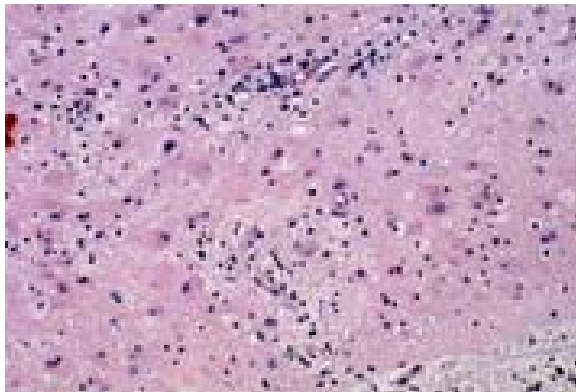


Figure 19: aspect histologique d'ALD montrant une gliose et une inflammation

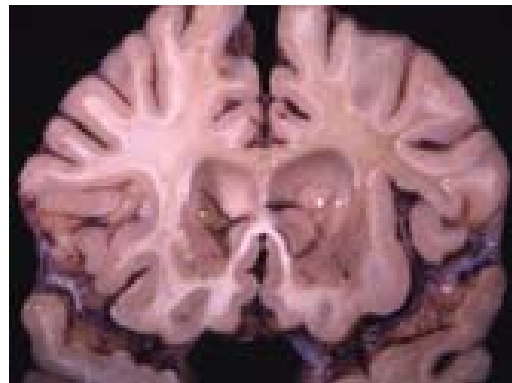


Figure 20: coupe frontale d'un cerveau atteint montrant une démyélinisation.

L'ALD se caractérise par une grande variabilité phénotypique. Les différentes formes cliniques sont souvent observées dans la même famille. On décrit six formes cliniques :

la forme cérébrale infantile (<10ans), la forme juvénile (entre 10 et 21ans), la forme cérébrale de l'adulte (> 21ans), l'adrenomyéloneuropathie (la forme la plus fréquente chez l'adulte, elle débute au delà de 18 ans), la forme endocrinologique ou maladie d'Addison (sans signes neurologiques), et enfin la forme asymptomatique (mise en évidence de la mutation du gène sans signes neurologiques ou endocrinologiques). (43)

La forme cérébrale infantile, la plus fréquente, débute avant l'âge de 10 ans. Les signes neurologiques sont dominés par l'apparition de troubles du comportement, une baisse des performances scolaires, suivis par une altération des fonctions visuelles et auditives, et l'apparition de convulsions. Plus tard, un syndrome de décortication avec quadriplégie spastique s'installe. L'évolution vers la mort survient 2 à 3 ans après l'apparition des signes neurologiques.

La TDM cérébrale montre des images d'hypodensité larges et symétriques au niveau de la SB avec un réhaussement périphérique. Ces lésions prédominent au niveau des lobes occipital, pariétal et temporal (Figure 21). (45)

L'IRM cérébrale met en évidence une atteinte bilatérale et symétrique de la SB de la région pariéto-occipitale, une atteinte pathognomonique du splenium du corps calleux, et une atteinte de la SB profonde postérieure. Au niveau du tronc cérébral, l'atteinte fasciculaire des voies pyramidales et visuelles est spécifique. Après l'injection de Gadolinium, un réhaussement est observé au bord externe de la zone de démyélinisation (Figure 22). (15,17)

La spectroscopie est un examen complémentaire à l'IRM. Elle montre une baisse du N-acétylaspartate (NAA) avec présence d'un pic de lactate. Ces anomalies peuvent être présentes même dans des zones de parenchyme normal. (46)

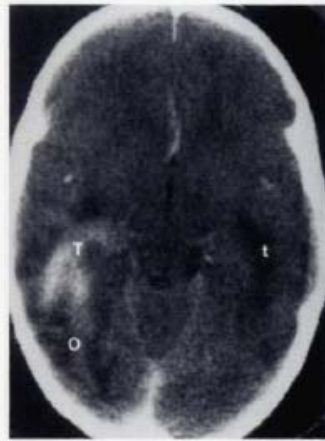


Figure 21: La TDM montre un réhaussement au niveau de la SB du lobe temporal droit (T), un réhaussement subtile au niveau du lobe occipital (O), et une hypodensité au niveau du lobe temporal controlatéral (t).

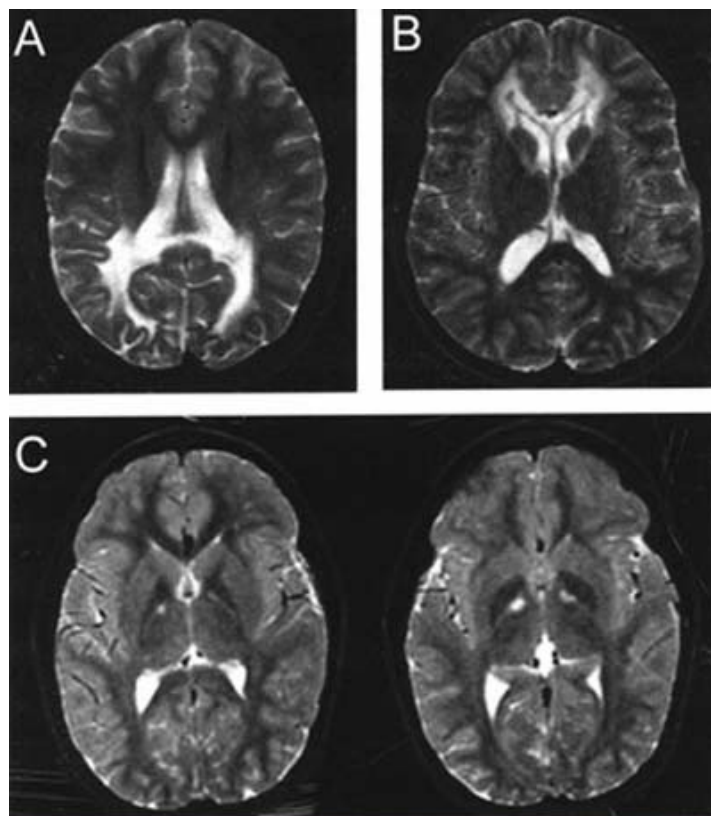


Figure 22: Aspect typique à l'IRM chez des patients atteints d'ALD.

A : atteinte de la SB des régions pariéto-occipitales et du splenium du corps calleux.

B : atteinte du lobe frontal et du genou du corps calleux

C : atteinte fasciculaire des voies corticospinales.

Chez les trois patients l'atteinte de la SB est symétrique intéressant les deux hémisphères.

Le diagnostic se fait par un dosage des acides gras à très longues chaînes dans le sérum ou dans les fibroblastes mis en culture après une biopsie cutanée (43). Ce dosage permet également de détecter 93% des femmes conductrices. (43,47)

Le diagnostic prénatal est possible par dosage des acides gras à très longues chaînes dans les villosités chorales ou les cultures des cellules amniotiques, ou par analyse de l'ADN. (43,48)

Plusieurs alternatives thérapeutiques sont envisagées. Un régime diététique à base d'huile de Lorenzo, mélange d'acide oléique et érucique, permet de normaliser les taux plasmatiques des acides gras à très longues chaînes et réduit le risque de développer des anomalies à l'IRM chez les enfants asymptomatiques.(49)

La greffe allogénique de la moelle osseuse est l'alternative thérapeutique la plus efficace. Elle permet de stabiliser les lésions de démyélinisation des formes cérébrales infantiles lorsqu'elle est effectuée à un stade précoce de la pathologie mais à condition d'avoir un donneur HLA identique.(50)

Une nouvelle approche thérapeutique par la thérapie génique est en cours d'essai (51). Un traitement substitutif hormonal doit être instauré chez les patients présentant des signes d'insuffisance surrénalienne.

1-4 La maladie de Pelizaeus-Merzabecher :

La maladie de Pelizaeus-Merzabecher est une maladie héréditaire récessive liée à l'X, très rare. Elle a été décrite au début de XX^{ème} siècle par Pelizaeus et Merzabecher dans une grande famille. (1)

Elle est due à une anomalie de la protéine PLP (protéolipide protéine), qui est une protéine de structure de la myéline. Cette anomalie est due à des mutations au niveau du gène

PLP siégeant sur le chromosome Xq21–q22 (52). La duplication est la mutation la plus fréquente, qui en est responsable (52,53). C'est une affection qui ne touche que les garçons, les filles sont des conductrices. Néanmoins, des formes d'atteinte des filles ont été décrites suggérant une transmission récessive de cette pathologie. (54)

L'examen neuropathologique montre une démyélinisation sévère et diffuse, avec une préservation de quelques îlots de myéline en périvasculaire donnant un aspect tigré. (22,54) (Figures 23,24)

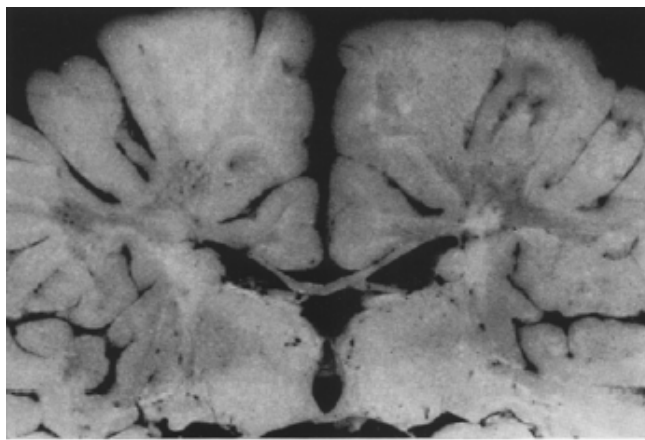


Figure 23: section coronale du cerveau montrant une démyélinisation avec préservation de quelques îlots de myéline au niveau de la SB.

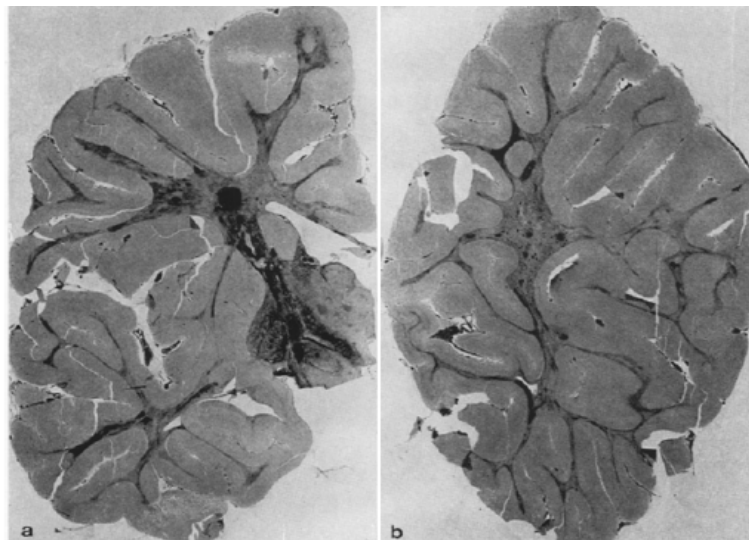


Figure 24: aspect tigré typique de la démyélinisation au niveau de

**la SB des hémisphères cérébraux dans la maladie de Pelizaeus–
Merzabecher.**

Sur le plan clinique, deux formes cliniques sont décrites (11) :

–La forme classique débute les premiers mois de la vie. Elle est marquée par l'apparition d'un nystagmus, des oscillations de la tête et une hypotonie. Vers l'âge d'un an, un syndrome pyramidal associé à une dystonie et une ataxie s'installe. L'atteinte intellectuelle est habituellement modérée.

L'évolution est progressive et la survie peut atteindre l'âge de 40 ans. (1)

–La forme conatale est plus sévère. Au cours des premières semaines apparaissent un stridor, un nystagmus, une hypotonie, et des difficultés d'alimentation. Les convulsions sont fréquentes. L'évolution est rapidement fatale.

L'examen du fond de l'œil montre ultérieurement une atrophie optique.

La TDM cérébrale est normale au stade précoce. Plus tard, elle peut montrer des images d'hypodensité bilatérales au niveau de la SB postérieure avec une atrophie cérébelleuse. (55) (Figure 25).

L'IRM cérébrale met en évidence des images en hypersignal en T2 diffuses, qui sont étendues jusqu'aux fibres U, avec une atteinte précoce de la capsule interne (Figure 26) (26). Elle a également sa place pour détecter des femmes conductrices, en montrant des anomalies de myélinisation. (56)

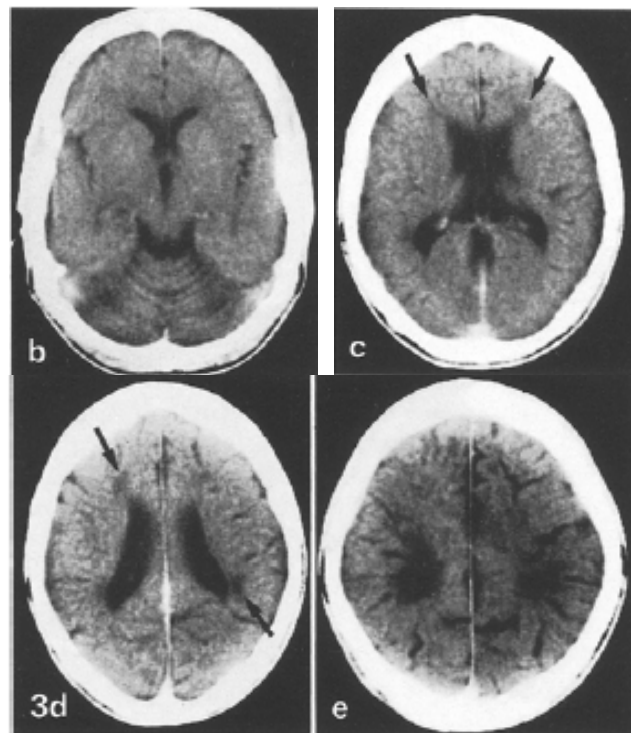


Figure 25: TDM cérébrale d'un patient atteint de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher âgé de 25 ans

-b : Atrophie cérébelleuse

-c et 3d : des foyers d'hypodensités péri ventriculaires (flèches)

-e : hypodensité de la SB au dessus du centre semi ovale.

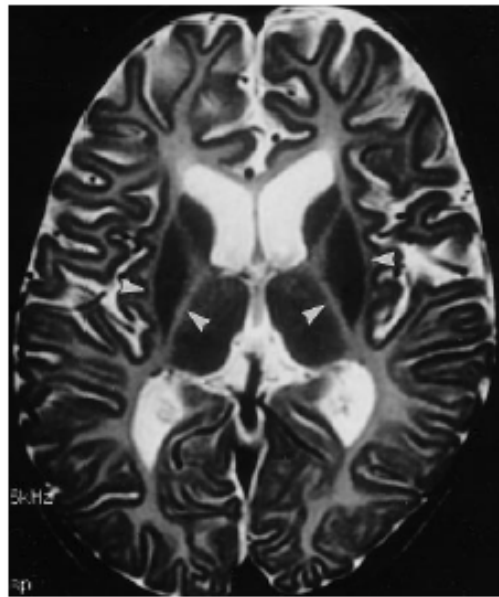


Figure 26: IRM cérébrale d'un nourrisson âgé de 7 mois atteint de la maladie de Pelizaeus-Merzbacher. Elle montre une absence de myéline de la SB cérébrale. La SB sous-corticale, les capsules internes et externes sont également atteintes (pointes de flèches).

Les potentiels évoqués montrent des anomalies de conduction. Le PEA est très évocateur quand il met en évidence l'absence de tout pic après une onde I normale (20, 57). Les vitesses de conceptions nerveuses sensibles et motrices sont normales.

Par ailleurs, en l'absence de dosage spécifique, le diagnostic de la maladie se base sur des arguments cliniques, radiologiques et neurophysiologiques.

Le diagnostic prénatal est possible, si la mutation était identifiée dans la famille. (58)

Il n'existe pas de traitement spécifique.

1-5 La maladie de Canavan :

La maladie de Canavan est appelée également maladie de Van Bogaerts-Bertrand ou dégénérescence spongieuse du névraxe. C'est une maladie héréditaire, très rare, à transmission autosomique récessive. Elle est surtout rencontrée dans la population juive ashkénaze. (59)

Elle est due à un déficit en aspartoacylase, enzyme qui hydrolyse l'acide N-acetyl aspartique (NAA) en aspartate et en acétate. Il en résulte une accumulation de l'NAA dans la SB. (60)

Le gène qui code pour l'aspartoacylase est localisé sur le bras court du chromosome 17 (17p13-tr). Plus de 40 mutations sont rapportées dont deux (C639 A et A854 C) sont rencontrées chez 98 % de patients juifs ashkénazes. (61)

Les anomalies neuropathologiques sont caractérisées par la présence d'une spongiose diffuse, due à un œdème intramyélinique, et des mitochondries anormales dans les astrocytes. (1) (Figures 27,28)

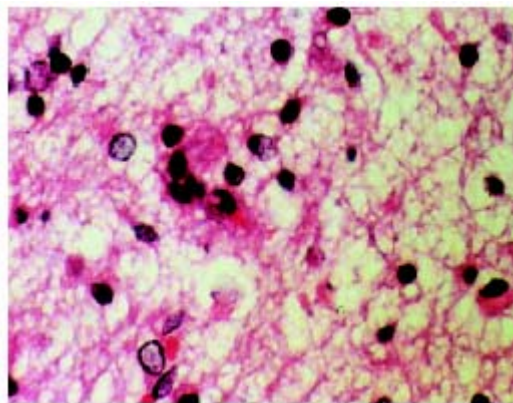


Figure 27 : aspect histologique montrant une dégénérescence spongieuse, due à un œdème intramyélinique.

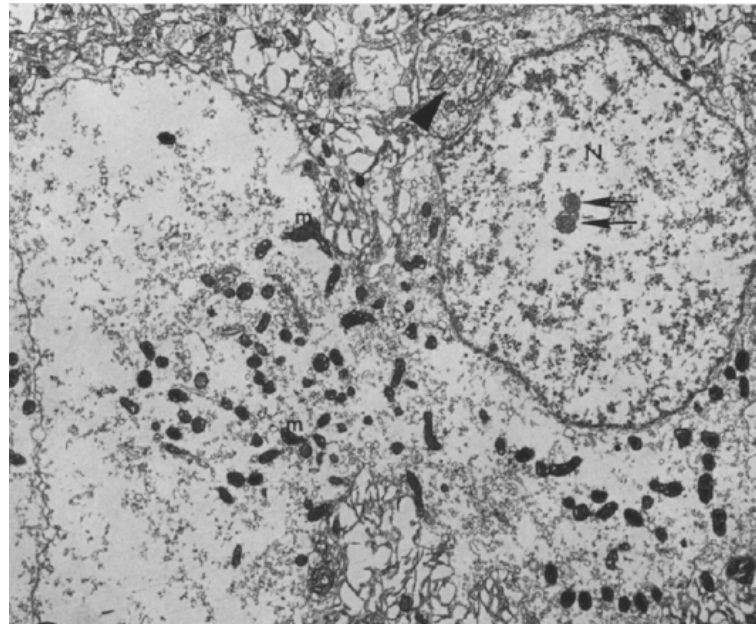


Figure 28: l'aspect histologique montre le péricaryon d'astrocyte contenant des mitochondries anormales (m), et compare des mitochondries anormales (m) et normales (pointede flèche).

Sur le plan clinique, les premiers symptômes apparaissent entre le troisième et le sixième mois de vie. Une régression psychomotrice s'installe progressivement avec l'apparition d'une hypotonie, une mauvaise poursuite oculaire et un nystagmus (59). La macrocéphalie apparaît progressivement. Ensuite une spasticité s'installe entraînant une tétraparésie spastique. Une Cécité par atrophie optique est fréquemment rencontrée. Les convulsions sont d'apparition plus tardive. (6,59)

Dans notre série, l'enfant de l'observation n°2 présente un tableau clinique très proche.

Le pronostic est défavorable et le décès survient souvent durant les premières années de vie.

La TDM cérébrale montre une mégalencéphalie et une hypodensité diffuse de la SB (62) (Figure 29). Comme c'est le cas dans notre observation.

L'IRM cérébrale montre un aspect pathognomonique à un stade avancé, une atteinte de toute la SB qui apparaît en hyper signal en T2 avec une atteinte précoce des fibres en U (Figure

30). L'intégrité des capsules internes et du corps calleux au début suggère une progression centripète de la maladie. L'évolution se fait vers l'atrophie du cerveau (17,26).

La spectroscopie par résonance magnétique de protons montre un pic de NAA. (17)

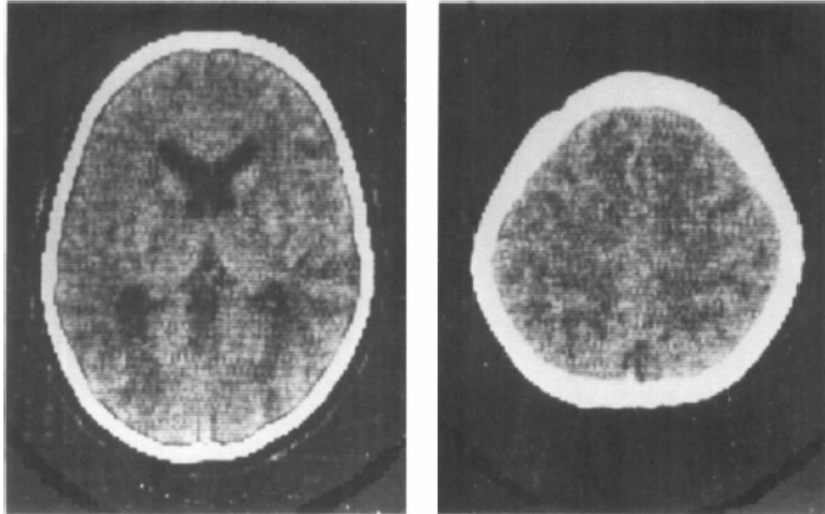


Figure 29: TDM cérébrale d'un garçon âgé de 2ans et demi atteint de la maladie de Canavan. Elle montre une mégalencéphalie et une hypodensité diffuse de la SB cérébrale.

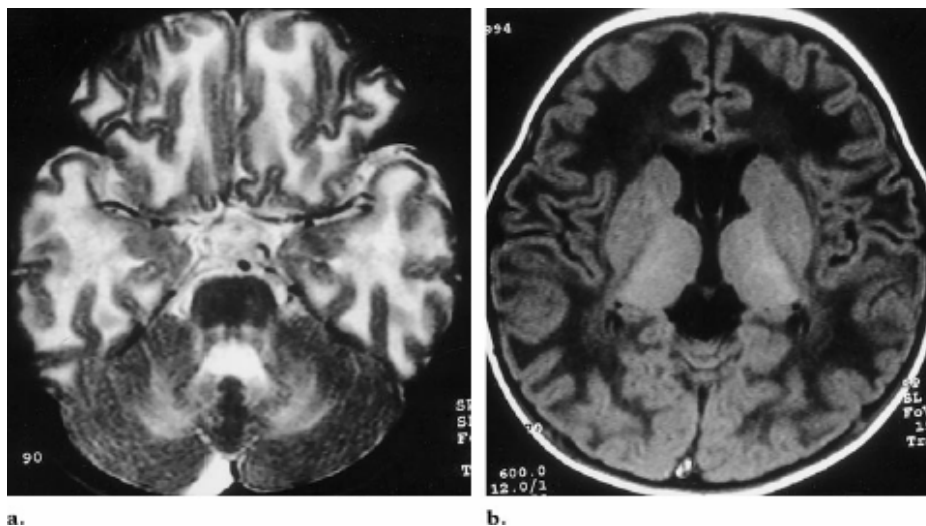


Figure 30 : IRM cérébrale d'un garçon âgé de 6mois atteint de la maladie de Canavan.

- (a) : l'IRM en image pondérée en T2 montre des aires d'hypersignal intéressant toute la SB avec atteinte des fibres en U.**
- (b) : en image pondérée en T1, l'IRM montre la démyélinisation de la SB en hypo signal.**

La chromatographie des acides organiques urinaires et la spectrométrie de masse permettent un diagnostic rapide par la mise en évidence de taux élevé de NAA. (60)

Pour notre patiente une étude moléculaire et des dosages sont en cours.

Le diagnostic prénatal est possible soit par dosage du NAA dans le liquide amniotique ou par analyse de l'ADN. (59)

Sur le plan thérapeutique, il n'existe pas de traitement spécifique. Le topiramate, un nouvel antiépileptique, pourrait avoir une action sur la macrocéphalie (63). La thérapie génique est une nouvelle alternative au cours d'essai. (59)

2-Les leucodystrophies de cause inconnue

2-1 La maladie d'Alexander :

La maladie d'Alexander ou la LD à fibres de Rosenthal est une affection très rare, habituellement sporadique, dont l'origine génétique est incertaine. Elle a été décrite pour la première fois en 1949 par W.S. Alexander. (1)

En l'absence de marqueur biochimique, la certitude diagnostique repose sur l'examen neuropathologique, caractérisé par la présence de fibres de Rosenthal associé à un déficit en myéline (Figure 31). (1,64)

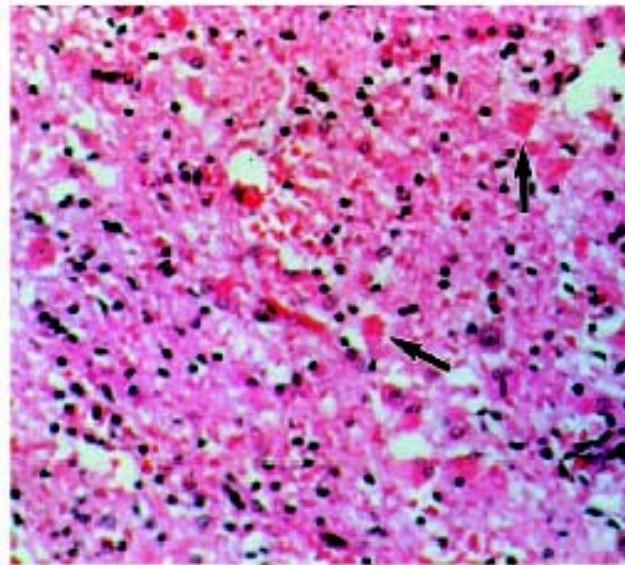


Figure 31: Aspect histologique montrant des dépôts de fibres de Rosenthal (Flèches).

Sur le plan clinique, trois formes cliniques sont décrites: la forme infantile, juvénile et de l'adulte. (1,64)

-La forme infantile débute vers le 6ème mois de vie, par l'apparition progressive d'une macrocrânie. Une régression psychomotrice s'installe avec un syndrome spastique des quatre membres. Les crises convulsives sont fréquentes et difficiles à traiter. L'évolution aboutit à un état de décérébration et le décès survient vers la deuxième année de vie.

-La forme juvénile est plus rare que la forme infantile. Elle débute entre 7 et 14 ans (1). La symptomatologie est dominée par une quadriplégie spastique avec un syndrome bulbaire. Les fonctions cognitives sont habituellement préservées. L'évolution dure environ 8 ans.

La TDM cérébrale montre une hypodensité de la SB profonde du lobe frontal, avec parfois une prise de contraste dans la SB péri ventriculaire frontale (Figure 32). (26)

L'IRM cérébrale met en évidence des lésions en hyper signal en T2 au niveau de la SB du lobe frontal. Ces lésions s'étendent jusqu'à la SB pariétale, les capsules internes et externes (Figure 33). L'atteinte de la SB sous-corticale est précoce. (26)

La spectroscopie objective une diminution du métabolisme cérébral avec une augmentation du myo-isonitol au niveau des zones démyélinisées et des zones normales. (65)

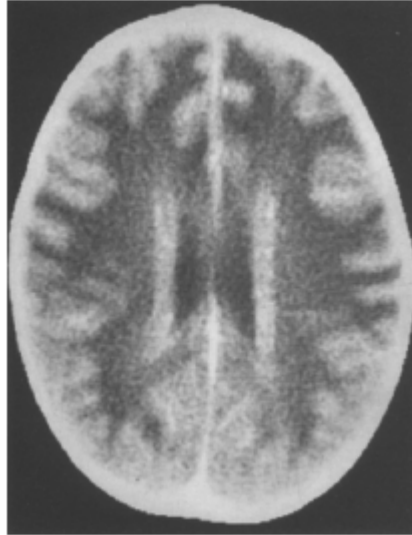


Figure 32: TDM cérébrale d'un garçon âgé de 17mois atteint de la maladie d'Alexander. Elle met en évidence une hypodensité diffuse de la SB avec un foyer de prise de contraste à côté du ventricule latéral.

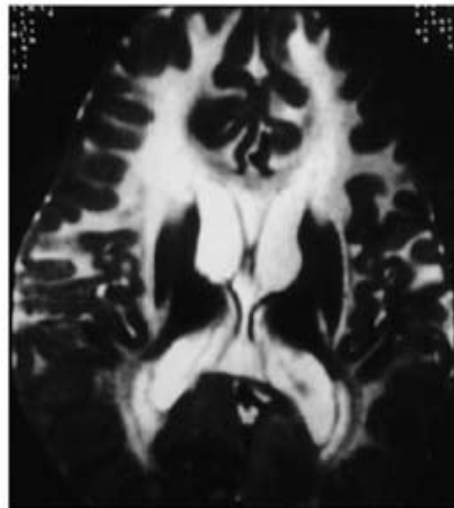


Figure 33: Maladie d'Alexander chez un garçon âgé de 5ans. L'IRM cérébrale montre en T2 une démyélinisation symétrique au niveau de la SB du lobe frontal. Les capsules internes et externes et la SB pariétale sont également atteintes.

De nombreuses études, portées sur l'identification de l'anomalie génétique responsable, ont montré actuellement que la majorité des cas de maladie d'Alexander ont une mutation

dominante sur un allèle du gène de la protéine GFAP (glial fibrillary acidic protein). Cette protéine est une composante majoritaire des fibres de Rosenthal. (66)

Le traitement est purement symptomatique. Un traitement par TRH (thyrotropin releasing hormon) pourrait apporter une amélioration de la symptomatologie clinique. (67)

Jusqu'à ce jour, vu l'état de connaissances actuel, aucun diagnostic prénatal n'a pu être établi.

2-2 Le syndrome de CACH :

Le syndrome CACH (Childhood Ataxia with Central Hypomyelination) ou VWM (leukoencephalopathy with vanishing white matter) est une LD récemment décrite de cause encore inconnue. Il représente une des formes les plus fréquentes de LD. (68)

L'aspect neuropathologique est original. Il s'agit d'une LD cavitaire, orthochromatique avec une augmentation de la densité des oligodendrocytes et une réaction astrocytaire modérée (Figures : 33,34). (69)

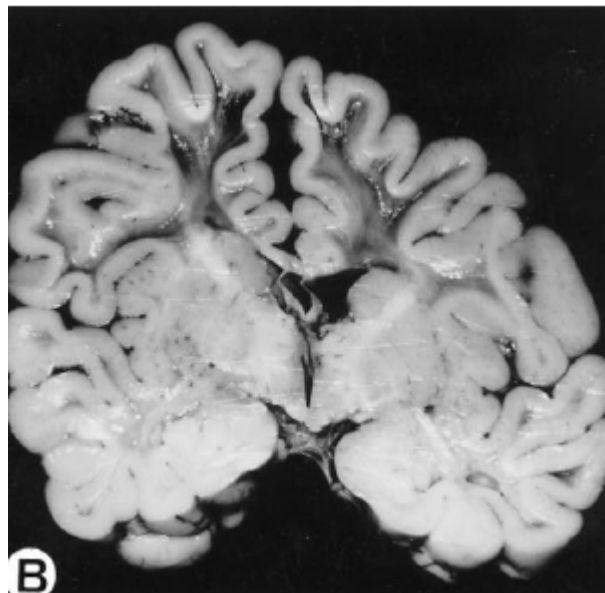


Figure 33: section coronale du cerveau d'un patient atteint,

qui montre un aspect cavitaire diffus de la SB.

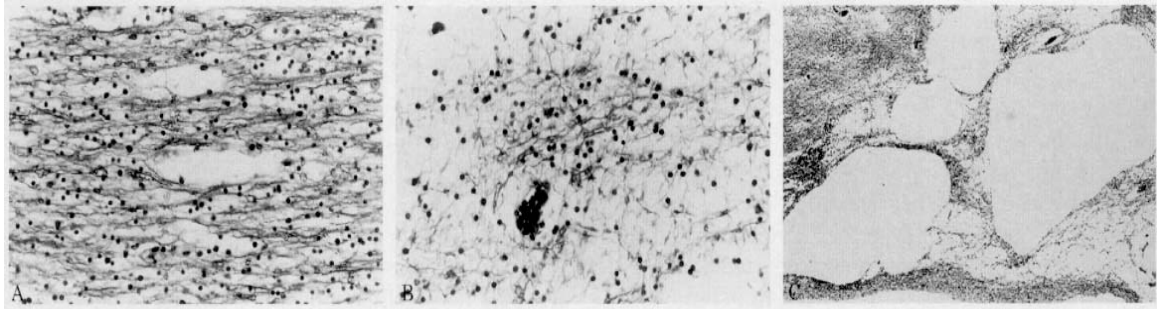


Figure 34: les aspects histologiques, des sections de la SB cérébrale dans le cas d'un syndrome de CACH, montrent :

(A) : des modifications spongiformes et une augmentation des noyaux des oligodendrocytes dans les fibres en U

(B) : raréfaction de la SB centrale.

(C) : des modifications micro kystiques au niveau des aires péri ventriculaires.

Sur le plan génétique, la présence de cas familiaux est en faveur d'une transmission autosomique récessive de la maladie. Des mutations touchant l'un des 5 gènes codant pour les 5 sous unités protéiques d'eIF2B, qui est un facteur de pré initiation de la traduction, ont été identifiées chez des patients atteints du syndrome de CACH. (70)

En absence de dosage spécifique, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et neuroradiologiques.

Sur le plan clinique, la forme classique de la maladie est la forme infantile (68,71). La sympto-matologie débute entre 2 et 6 ans, après un développement psychomoteur initial normal. Une détérioration neurologique progressive s'installe avec apparition d'une ataxie cérébelleuse, une spasticité et un retard mental modéré. Les crises épileptiques sont fréquentes et une atrophie optique peut être observée. (9,71)

Le tableau clinique décrit dans cette forme est proche de celui observé dans notre observation n°10.

L'évolution est émaillée d'épisodes d'aggravation brutale, déclenchés par un traumatisme crânien bénin ou par une infection virale banale. Durant ces épisodes, les patients présentent une détérioration rapide avec l'apparition d'une hypotonie, de vomissements, de convulsions et des troubles de conscience. L'évolution ultime de ces épisodes peut être un coma. Le décès survient quelques années après le début de la maladie. (9,68,71)

Des formes débutant plus tardivement pendant l'adolescence ou à l'âge adulte, révélées par des troubles psychiques ont été décrites. Les crises convulsives sont fréquentes. (68,71)

Une forme à début très précoce (<1 an) a été rapportée avec une évolution fatale. (72)

La TDM cérébrale montre une hypodensité diffuse et symétrique de la SB des deux hémisphères cérébraux (53).

L'IRM cérébrale met en évidence des anomalies diffuses de la SB, avec la présence de zones de dégénérescence kystique au sein de la SB (Figure 35), et une atrophie cérébrale et cérébelleuse (71). La SB du cervelet peut être normale ou le siège d'anomalies modérées du signal (68).

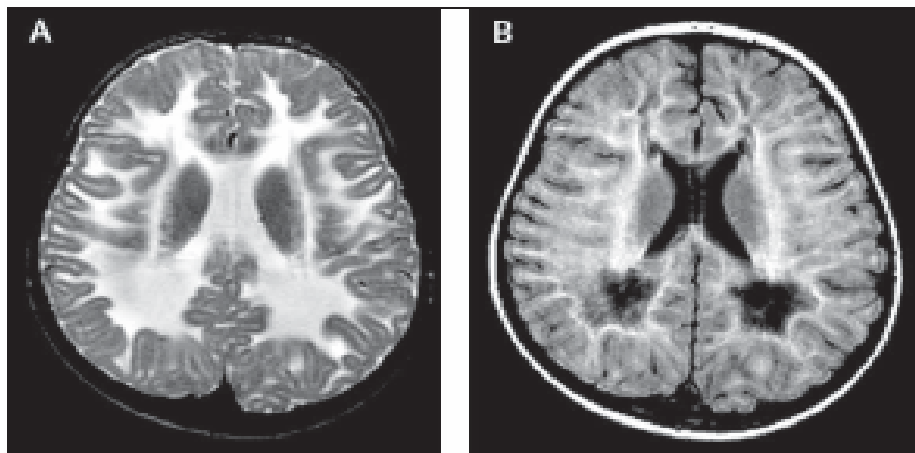


Figure 35: des images pondérées en T2 et en FLAIR d'un enfant atteint âgé de 3ans.
(A) : l'image pondérée en T2 montre des anomalies diffuses de la SB cérébrale.
(B) : l'image en FLAIR montre que quelques parties de la SB anormale sont en hypo signal, similaire à celui du LCR, indiquant une dégénérescence kystique.

L'IRM cérébrale de notre patient a montré des anomalies de la SB intéressant l'étage sus et sous tentoriel avec une atrophie cortico-sous corticale, sans la présence de zones de dégénérescence kystique. Cependant, il est rapporté des cas de syndrome de CACH, chez qui les zones de dégénérescence kystique ont été discrètes ou absentes au début de la pathologie, d'où la nécessité d'un suivi de l'évolution de la maladie par l'imagerie. (9)

La spectroscopie montre une diminution du métabolisme de toute la SB. (71,73)

Le traitement de la maladie est purement symptomatique.

3-2 Le syndrome d'Aicardi-Goutières :

Le syndrome d'Aicardi-Goutières ou LD familiale avec calcifications des noyaux gris et lymphocytose chronique du liquide céphalorachidien (LCR) est une maladie familiale très rare, à transmission autosomique récessive. Le syndrome a été décrit en 1984 par Aicardi et Goutières chez huit enfants. (74)

Sur le plan génétique, la maladie est hétérogène, et un locus a été identifié en 3q21 chez quelques patients. (74,75)

Il est caractérisé par l'association d'une encéphalopathie progressive, de calcifications de noyaux gris centraux, d'une lymphocytose chronique et d'une sécrétion persistante d'interféron alpha dans le LCR. (8,11)

Les manifestations cliniques sont celles d'une encéphalopathie progressive. Elles apparaissent le plus souvent au cours du premier trimestre de la vie. A la naissance, le périmètre crânien est normal, mais une microcéphalie se développe au cours de la première année de vie.

Les premiers symptômes sont des difficultés alimentaires, une irritabilité, des secousses oculaires et parfois des accès de fièvre modérée inexpliquée.(74).

Dans notre série, le cas de l'observation n° 3 présente un tableau clinique proche.

Dans le tiers des cas le début est tardif, entre 4 et 12 mois, il est marqué par une régression des acquisitions psychomotrices, l'apparition d'une spasticité et une détérioration mentale. A l'examen, les malades présentent une hypotonie axiale, une tétraparésie spastique, un syndrome pyramidal et extrapyramidal.

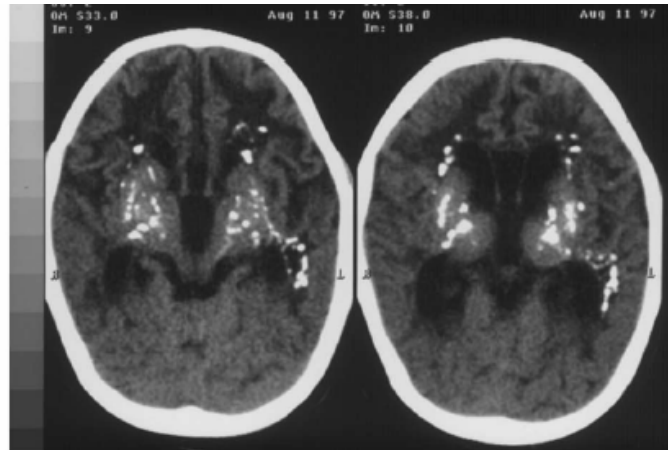
Environ 25 % des enfants atteints présentent des crises convulsives (8). Des lésions distales des orteils et des doigts, ressemblant à des engelures, peuvent être observées. (8,74)

L'étude de LCR montre une lymphocytose persistante qui peut diminuer avec le temps, avec une sécrétion intrathécale d'interféron alpha. (8)

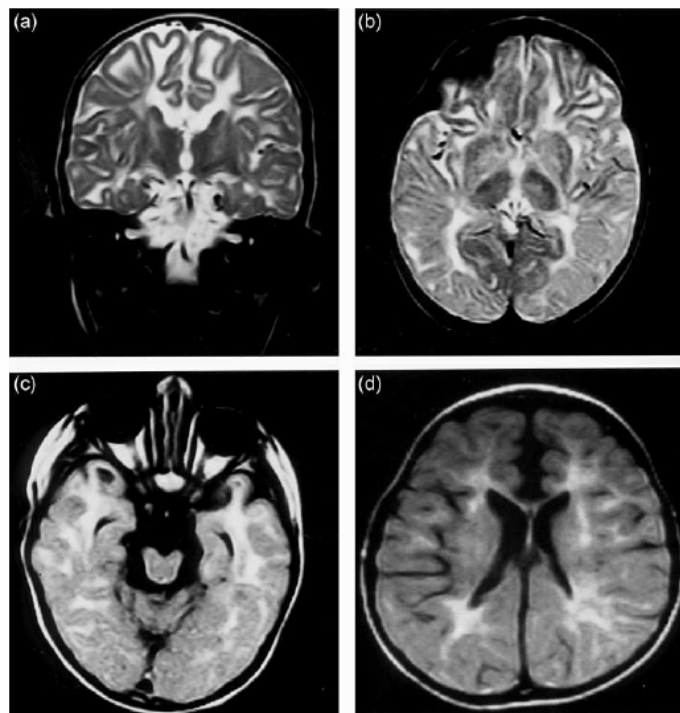
La TDM cérébrale montre des calcifications au niveau des noyaux gris centraux, avec des zones d'hypodensité au niveau de la SB, limitées autour des cornes péri ventriculaires ou parfois diffuses (Figure 36). (8)

L'IRM cérébrale montre des images en hyper signal en T2 au niveau de la SB des cornes péri- ventriculaires (Figure 37). (8)

Le scanner et l'IRM montrent une atrophie cérébrale avec une dilatation des ventricules. (8)



**Figure 36: TDM cérébrale d'un enfant âgé de 23 mois montrant :
des calcifications au niveau des noyaux gris centraux, en péri ventriculaire et en sous-cortical,
une atrophie cortico-sous corticale sévère et une hypodensité de la SB du lobe frontal.**



**Figure 37: IRM cérébrale : (a)-(b) Coupes coronales et axiales pondérées en T2 montrant un hyper
signal autour des ventricules latéraux, évident au niveau de la région antérieure et des
calcifications au niveau des noyaux gris centraux. (c)-(d) Images axiales (proton density)**

montrent des foyers diffus d'hyper intensité au niveau du de la SB du lobe temporal et autour des ventricules latéraux.

Pour notre patient, l'IRM cérébrale a montré un aspect similaire.

Le syndrome pose un problème de diagnostic différentiel avec les foetopathies d'origine infectieuse virale ou parasitaire d'où la nécessité de faire des sérologies (toxoplasmose, rubéole, cytomégalovirus, et herpes) pour les éliminer. (74)

En général, le pronostic de la maladie est sévère, et le décès survient en quelques mois ou années.

Le traitement est symptomatique, visant principalement à améliorer le confort de l'enfant.

3- Les leucodystrophies de causes indéterminées :

Malgré les progrès réalisés dans le diagnostic des leucodystrophies, 40% des LD restent de cause indéterminée en l'absence de tout marqueur biochimique et d'anomalie neuropathologique connue. La réalisation d'une conduite diagnostique spécifique est donc cruciale, afin d'identifier des sous groupes homogènes de patients. Cette conduite doit rassembler des informations cliniques, les résultats des explorations neurophysiologiques et neuroradiologiques. (11)

Une étude rétrospective faite par D. Rodriguez et ses collègues en 1997 sur 32 observations de LD de causes indéterminées, a permis d'identifier 4 sous groupes. Mais la validité de cette classification n'a pas pu être prouvée. (77)

Tableau V. Résumé des principaux signes cliniques et radiologique des LD.

Etiologie	Début	Aspect clinique	L'imagerie
LDM	Infantile 1 à 2ans	Régression psychomotrice, syndrome pyramido-extrapyrimal, ROT diminués ou abolis et des crises convulsives	*TDM cérébrale : Hypodensité diffuse de la SB cérébrale et cérébelleuse. *IRM cérébrale : Hyper signal en T2 au niveau de la SB péri ventriculaire. Des aspects de démyélinisation peuvent se voir au niveau du centre ovale, du corps calleux, de la capsule interne et de la SB du cervelet.
	Juvenile 3à16ans	Troubles du comportement, déclin cognitif et une neuropathie périphérique, et des crises convulsives	
	Adulte	Signes psychiatriques	
Maladie de Krabbe	Infantile 3 et 6mois	Irritabilité, hypertonie, crises de pleurs, opisthotonos, atrophie optique, convulsions, neuropathie périphérique, atrophie optique, décérébration, décès rapide	*TDM cérébrale : foyers d'hyperdensité au niveau du tronc cérébral, thalamus, noyau caudal, corona radiata, du cervelet et de la SB péri ventriculaire et capsulaire. *IRM cérébrale : Hyper signal en T2 au niveau de la SB péri ventriculaire, du centre ovale et de la substance grise, tardivement une atrophie.
	Infantile tardive >2ans	Hémiplégie, hémiparésie, ataxie, tétraplégie spastique, convulsions, atrophie optique.	
	Adolescent et adulte	Tétraparésie spastique, atrophie optique, neuropathie périphérique	
ADL liée à l'X	Infantile >10ans	Troubles du comportement, baisse des performances scolaires, altération des fonctions visuelles et auditives, convulsions, tétraplégie spastique, décès dans quelques années.	*TDM cérébrale : Hypodensité diffuse de la SB avec un réhaussement périphérique. *IRM cérébrale : Hyper signal en T2 au niveau de la SB pariéto-occipitale et un réhaussement après injection du gadolinium.
	Adulte	Paraparésie spastique, perte de la sensibilité, incontinence, neuropathie périphérique.	
Pelizaeus-Merzbacher	Conatale : 1ère semaine de vie	Nystagmus, stridor, troubles alimentaires, hypotonie, convulsions, décès rapide.	*TDM cérébrale : Normale ou montre une hypodensité de la SB *IRM cérébrale : Hyper signal en T2 diffus et symétrique au niveau de la SB cérébrale.
	Infantile : 1 ^{er} mois de vie	Nystagmus, syndrome pyramidal, une ataxie, atteinte intellectuelle modérée.	

Tableau VI. Résumé des principaux signes cliniques et radiologique des LD.

Etiologie	Début	Aspect clinique	L'imagerie
Maladie de Canavan	3 et 6 mois	Macrocranie, régression psychomotrice nystagmus, atrophie optique	*<u>TDM cérébrale</u> : Hypodensité diffuse de la SB. *<u>IRM cérébrale</u> : Hyper signal en T2 de toute la SB avec une atteinte précoce des fibres en U.
Maladie d'Alexander	Infantile : 6 ^{ème} mois	Macrocranie, régression psychomotrice Spasticité, convulsions, décès rapide	*<u>TDM cérébrale</u> : Hypodensité de la SB profonde du lobe frontal avec une prise de contraste de la SB péri ventriculaire frontale. *<u>IRM cérébrale</u> : Hyper signal en T2 au niveau du lobe frontal, s'étendant jusqu'au lobe pariétal.
	Juvenile : 7 à 14 ans	Tétraplégie spastique, syndrome bulbaire.	
	Adulte : rare	Atteinte motrice, sensitive, syndrome cérébelleux	
Syndrome de CACH	Infantile 2 à 6ans	Détérioration progressive, syndrome cérébelleux, atrophie optique, des convulsions, des épisodes d'aggravation après une infection ou un traumatisme crânien minime.	*<u>TDM cérébrale</u> : Hypodensité diffuse de la SB. *<u>IRM cérébrale</u> : Hyper signal en T2 diffus de la SB avec présence de zones de dégénérescence kystique.
Syndrome d'Aicardi-Goutières	Premier mois de vie	Microcranie, irritabilité, secousses oculaires, difficultés alimentaires, accès de fièvre inexpliqués	*<u>TDM cérébrale</u> : Calcifications au niveau des noyaux gris centraux, et une hypodensité de la SB des cornes péri ventriculaires. *<u>IRM cérébrale</u> : Hyper signal en T2 de la SB des cornes péri ventriculaires.

CONCLUSION

Les LD sont des maladies génétiques, primitives affectant la SB du SNC et parfois aussi du SNP. C'est une pathologie rare. Nous rapportons les observations de 10 enfants atteints de LD diagnostiquées au service de pédiatrie.

Le tableau clinique commun de cette affection est caractérisé par la constatation après un intervalle libre d'une régression des acquisitions psychomotrices et l'apparition de signes moteurs, ce qui était le cas dans nos observations. Grâce au développement des techniques radiologiques (IRM) et biologiques (étude moléculaire), le nombre de LD diagnostiquées a augmenté et des étiologies de LD ont été identifiées. De nombreuses classifications nosologiques des étiologies de cette affection ont été proposées, nous avons opté pour une classification se basant sur l'identification ou non du trouble métabolique. La situation étiologique exacte de nos observations n'est pas claire en l'absence d'une étude moléculaire et des dosages biochimiques spécifiques.

Cependant, les grands problèmes soulevés sont; l'absence d'un traitement curatif et l'évolution fatale de la majorité des formes infantiles des LD. Ainsi, la seule alternative qui reste pour diminuer l'incidence de ces affections est le diagnostic prénatal réalisé au sein des familles à risque.

RESUMES

Résumé

Les leucodystrophies correspondent à un groupe de maladies génétiques rares, caractérisées par une anomalie de la substance blanche du système nerveux central et parfois aussi du système nerveux périphérique. C'est une affection d'évolution létale dans la majorité des cas. De notre part, à travers nos 10 observations d'enfants atteints de leucodystrophies, diagnostiqués au service de pédiatrie à l'Hôpital Universitaire Mohamed VI à Marrakech, et une revue de la littérature, nous avons essayé de définir les formes classiques de cette affection, qui est inconnue par de nombreux praticiens.

L'apport de l'imagerie, notamment l'imagerie par résonance magnétique, et de la biologie moléculaire dans le diagnostic de cette affection est capital. Depuis l'avènement de ces deux moyens d'exploration, le nombre des étiologies des leucodystrophies est en augmentation. La situation étiologique de certitude de nos observations n'est pas claire, seule l'étude moléculaire permettra de la préciser.

Summary

The leukodystrophies correspond to a group of rare genetic diseases, characterized by an anomaly of the white matter of the central nervous system and sometimes also of the peripheral nervous system. It is an affection of lethal evolution in the majority of the cases. Of our share, through our 10 observations of children affected of leukodystrophies diagnosed to department of Pediatrics, in Mohamed VI University Hospital in Marrakech, and a review of the literature, we tried to define the traditional forms of this affection, who is unknown by many experts.

The contribution of the imagery, in particular the magnetic resonance imagery and molecular biology in the diagnosis of this affection is capital. Since the advent of these two means explorations, the number of the etiologies of the leukodystrophies is in increase. The etiologic situation of certainty of our observations is not clear, only the molecular study will make it possible to specify it.

ملخص

الليكوديستروفيا (leucodystrophie) تمثل مجموعة من الأمراض الوراثية النادرة، التي تتميز بوجود علة في المادة البيضاء للجهاز العصبي المركزي و أحيانا للجهاز العصبي الخارجي. يعتبر تطور هذا المرض قاتلا في غالبية الحالات. بعد استعراض حالات الأطفال العشرة المصابين بهذا المرض الذين شخضوا في مصلحة الأطفال بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، و بالرجوع إلى المراجع العلمية، فقد حاولنا التعريف بالأنواع الكلاسيكية لهذه العلة، التي تبقى مجهولة لدى العديد من الأطباء.

تعتبر مساهمة الفحوص التصويرية (التصوير بالرنين المغناطيسي)، و علم الأحياء الجزيئي في تشخيص هذا المرض رئيسية. فمنذ ظهور هاته الفحوصات، قد عرف تشخيص أنواع الليكوديستروفيا (leucodystrophie) ارتفاعا ملحوظا. و في حالاتنا العشر الملاحظة، يبقى تحديد نوع الليكوديستروفيا لكل حالة غير واضح، وحدها الدراسة الجزيئية تستطيع تحديده.

BIBLIOGRAPHIE

1– Turpin J.–C., Gray F. et Baumann N.

Leucodystrophies

Editions Techniques–Ency.Méd.Chir.(Paris–France) Neurologie 1994 ; 17–076–D–10, 16p.

2– Heim P., Claussen M., Hoffmann B., and coll.

Leukodystrophy Incidence in Germany.

Am. J. Med. Genet 1997 ; 71:475–478.

3–Bindu P.S., Mahadevan A., Taly A.B., and coll

Peripheral Neuropathy in Metachromatic Leucodystrophy. A Study of 40 Cases from South India

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005 ;76 :1698–1701.

4– Tullu M.S., Muranjan M.N., Kondurkar P.P., Bharucha B.J.

Krabbe Disease –Clinical Profil

Indian Pediatr. 2000 ;37 :939–946.

5– Topcu M., Saatci I., Topcuoglu M.A., and coll.

Megalencephaly and leukodystrophy with mil clinical course : a report on 12 new cases.

Brain Dev. 1998 ;20 :142–153.

6–Traeger E.C., Rapin I.

The Clinical Course of Canavan Disease

Pediatr. Neurol. 1998 ;18 :207–212.

7–Singhal B.S., Gursahani R.D., Udani V.P. and Biniwal A.A.

Megalencephalic leukodystrophy in an Asian Indian Ethnic Group

Pediatr. Neurol. 1996 ;14 :291–296.

8–Lanzi G., Fazzi E., D'Arrigo S.

Aicardi–Goutières Syndrom : A Description of 21 New Cases and A Comparison With The Literature

Eur. J. Paediatr. Neurol. 2002 ;6 :A9–A22.

9–Van Der Knaap M.S., Barth P.G., Gabreels F.J.M, and coll

A New Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter

Neurology 1997;48 :845–855.

10–J. Aicardi.

The Inherited Leukodystrophies : A Clinical Overview.

J. Inherit. Metab. Dis. 1993 ;16 :733–743.

11–Ponsot G., Arthuis M., Dulac O.

Neurologie Pédiatrique

2^e Edition, édition Flammarion, Paris, 1998 :735–742

12–Pen–Jung Wang, Whu–Liang Hwu, Yu–Zen Shen.

Epileptic Seizures and Electroencephalographic Evolution in Genetic Leukodystrophies

J. Clin. Neurophysiol. 2001 ;18 :25–32

13– T.Balslev, M.A.Cortez, S.I.Blasser, R.H.A.Haslam.

Reccurent seizures in metachromatic leukodystrophy

Pediatr.Neurol. 1997;17:150–154.

14–Suzuki Y., Takemoto Y., Shimozawa N., and coll.

Naturel History of X–Linked Adrenoleukodystrophy in Japan

Brain Dev. 2005 ;27 :353–357

15–B. Husson

Anomalie de Signal en IRM de Substance Blanche Cérébrale chez L'enfant. Interprétation et Diagnostic.

EMC,Elsevier Masson SAS, Paris 2006 ; 31–628–A–10

16–Barone R., Bruhl K., Stoeter P., and coll.

Clinical and Neuroradiological Findings in Classic Infantil and late–Onset Globoid–Cell Leukodystrophy (Krabbe Disease)

Am. J. Med. Genet. 1996 ;63 :209–217

17–Barker P.B., Horska A.

Neuroimaging in Leukodystrophies.

J. Child. Neurol. 2004 ; 19(8):559–570.

18–De Meirleir L.J, Taylor M.J, Logan W.J.

Multimodal Evoked Potential Studies in Leukodystrophies Of Children

Can. J. Neurol. Sci. 1988 ;15(1) :26–31.

19–Markand O.N, Garg B.P, DeMyer W.E, and coll.

Brain Stem Auditory, Visual and Smatosensory Evoked Potentials in Leukodystrophies

Electrencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1982 ;54(1) :39–48.

20–Rodriguez D., Lemaitre A., Desguerres I., and coll

Étude des potentiels évoqués dans sept cas de maladie de Pélizaeus–Merzbacher avec défaut moléculaire identifié.

Neurophysiol. Clin. 1997;27(2) :163

21– Noetzel M.J.

Diagnosing “undiagnosed” leukodystrophies.

Neurology 2004;62:847–848.

22–Powers J.M. and Rubio A.

Selected leukodystrophies.

Semin. Pediatr. Neurol. 1995 ; 2(3) : 200–210.

23–Ozkara H.A., Topçu M.

Sphingolipidoses in Turkey

Brain Dev. 2004 ;26 :363–366.

24–Kaye E.M.

Update on Genetic Disorders Affecting White Matter.

Pediatr. Neurol, 2001;24:11–24.

25–Jayakumar P.N., Aroor S.R., Jha R.K., Arya B.Y.

Computed Tomography (CT) in Late Infantile Metachromatic Leucodystrophy

Acta. Neurol. Scand. 1989;79(1):23–6.

26– Choen J.E., Kim I.O., Hwang Y.S, and coll.

Leukodystrophy in children: A pictorial review of MR Imaging features.

Radiographics 2002; 22:461–76.

27–Porter M.T., Fluhary A.L., Kihari H.

Metachromatic leukodystrophy: Arylsulfatase–A–Deficiency in skin fibroblast cultures.

Proc. Natl. Acad. Sci. 1969;62:887–891

28–Philippart M., Sarlieve L., Meurant C., Mechler L.

Human urinary sulfatides in patients with sulfatidosis (metachromatic leukodystrophy).

J. Lipid Res. 1971;12:434–441.

29–Eto Y., Tahara T., Koda N., Yamaguchi S.

Prenatal Diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy: A Diagnosis with Amniotic Fluid by DEAE–Sepharose Column Chromatography and its Confirmation by Kidney Lipid Analysis.

J. Inherit. Metab. Dis. 1982;5:77–78.

30-Poenaru L., Castelnau L., Besançon A-M., and coll

First Trimester Prenatal Diagnosis of Metachromatic Leukodystrophy on Chorionic Villi by 'Immunoprecipitation-electrophoresis'
J. Inherit. Metab. Dis. 1988;11:123-130.

31-Kidd D., Nelson J., Jones F., and coll

Long-term stabilization after Bone Marrow Transplantation in juvenile metachromatic leukodystrophy.
Arch. Neurol. 1998;55:98-99.

32-Suzuki K. and Suzuki Y.

Globoid Cell Leucodystrophy (Krabbe Disease): Deficiency of Galactocerebroside β -Galactosidase
Proc. Natl. Acad. Sci. 1970;66:302-309

33-Menkes J.H., Sarnat H.B.

Child Neurology
6th edition, Lippincott Williams & Wilkins; 2000 :211-239.

34-Verdu P., Lammens M., Dom R., and coll.

Globoid Cell Leukodystrophy: A Family with Both Late-Infantile and Adult.
Neurology 1991;41:1382-1384.

35-Aldosari M., Altuwaijri M., Husain A.M.

Brain-Stem Auditory and Visual Evoked Potentials in Children with Krabbe Disease
Clin. Neurophysiol. 2004; 115:1653-1656.

36-Svennerholm L., Schaaap T., Bach G.

Use of Leukocytes in Diagnosis of Krabbe Disease and Detection of Carriers
Clin. Chim. Acta 1981;112(3):333-42.

37-Okada S., Kato T., Yabuuchi H., and coll

Use of a Fluorescent Analogue of Galactocerebroside for Assay of Galactocerebroside β -Galactosidase Activity in Skin Fibroblasts from Patients with Krabbe's Disease
Clin. Chim. Acta 1984;136(1):57-63.

38-Schlaepfer W.W., Prensky A.L.

Quantitative and Qualitative Study of Sural Nerve Biopsies in Krabbe's Disease
Acta. Neuropath. 1972; 20:55-66

39–Oehlmann R, Zlotogora J., Wegner D.A., Knowlton R.G.

Localization of the Krabbe Disease Gene (GALC) on Chromosom 14 by Multipoint Linkage Analysis.

Am.J.Hum.Genet. 1993;53:1250–1255.

40–Harzer K.

Prenatal Diagnosis of Globoid Cell Leukodystrophy (Krabbe Disease)

Hum. Genet. 1977;35:193–196.

41–Krivit W, [Shapiro EG](#), [Peters C](#), [Wagner JE](#), and coll.

Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy.

[N. Engl. J. Med.](#) 1998;338(16):1119–26.

42–Lesca G., Vanier M.T., Creisson E., and coll.

Adrénoleucodystrophie liée à l'X chez une proposante symptomatique : présentation clinique, Diagnostic biologique et conséquences familiales.

Arch. Fr. Pediatr. 2005 ;12 :1237–1240.

43–Van Geel B.M., Assies J., Wanders R.J.A. and Barth P.G.

X Linked Adrenoleukodystrophy: Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1997;63:4–14.

44–Menkes J.H. and Corbo L.M.

Adrenoleukodystrophy: Accumulation of cholesterol esters with very long chain fatty acids

Neurology 1977;27:928–932.

45–[Kumar AJ](#), [Rosenbaum AE](#), [Naidu S](#), and coll.

Adrenoleukodystrophy: correlating MR imaging with CT

[Radiology](#). 1987;165(2):497–504.

46–Rajanayagam V., Balthazor M., Shapiro E.G., and coll.

Proton MR Spectroscopy and Neuropsychological Testing in Adrenoleukodystrophy

Am. J. Neuroradiol. 1997 ; 18 :1909–1974.

47–O'Neill B.P., Moser H.W., Saxena K.M., Marimion L.C.

Adrenoleukodystrophy: Clinical and Biochemical Manifestations in Carriers

Neurology 1984;34:798–801.

48–Imamura A., Suzuki Y., Song X-Q., and coll.

Prenatal Diagnosis of Adrenoleukodystrophy by Means of Mutation Analysis

Prenat. Diagn. 1996;16:259–261.

49–Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, and coll.

Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil
Arch. Neurol. 2005 ;62(7):1073–80.

50–Shapiro E., Krivit W., Lockman L., and coll.

Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked
Adrenoleukodystrophy
Lancet. 2000 ;26(356):713–8.

51–Unterrainer G., Molzer B., Fross–Petter S. and Berger J.

Co-expression of Mutated and Normal Adrenoleukodystrophy Protein Reduces Protein
Function: Implications for Gene Therapy of X-Linked Adrenoleukodystrophy.
Hum. Mol. Genet. 2000, 9(18):2609–2616.

52–Schiffmann R., Boespflug–Tanguy O.

An Update on The Leukodystrophies
Curr. Opin. Neurol. 2001 ;14 :789–794.

53–Wang P–J., Hwu W–L., Lee W–T., Wang T–R., Shen Y–Z.

Duplication of Proteolipid Protein Gene: A Possible Major Cause of Pelizaeus–Merzbacher
Disease.
Pediatr. Neurol. 1997;17:125–128.

54–Pamphlett R. and Silberstein P.

Pelizaeus–Merzbacher Disease in a Brother and Sister
Acta Neuropath. 1986;69:343–346.

55–Statz A., Boltshauser E., Schinzel A., Spiess H.

Computed Tomography in Pelzaeus –Merzbacher Disease.
Neuroradiology 1981;22:103–105.

56–[Boltshauser E, Schinzel A, Wichmann W, Haller D, Valavanis A.](#)

Pelizaeus–Merzbacher disease: identification of heterozygotes with magnetic resonance
imaging?
Hum. Genet. 1988;80(4):393–4.

57–[Wang PJ, Young C, Liu H.M, and coll.](#)

Neurophysiologic studies and MRI in Pelizaeus–Merzbacher disease: comparison of classic
and connatal forms
Pediatr. Neurol. 1995 ;12(1):47–53.

58–Woodward K., Palmer R., Rao K. and Malcom S.

Prenatal Diagnosis by FISH in a Family with Pelusaeus–Merzbacher Disease Caused by Duplication of the PLP Gene.

Prenat. Diagn. 1999 ; 19 :266–268.

59–Gordon N.

Canavan Disease : A Review of Recent Developments

Eur. J. Paediatr. Neurol. 2000 ;5 :65–69.

60–Inoue Y., Kuhara T.

Rapid and Sensitive Screening For and Chemical diagnosis of Canavan Disease by Gas Chromatography–Mass Spectrometry.

J. Chromatogr. B 2004 ;806 :33–39.

61– Surendran S., Michals–Matalon K., Quast M.J and coll.

Canavan Disease : a monogenic trait with complex genomic interaction

Mol. Genet. Metab. 2003 ;80 :74–80.

62–Lane B., Carroll B.A., Pedley T.A.

Computerized Cranial Tomography in Cerebral Disease of White Matter.

Neurology ; 1978, 28 :534–544.

63–Topçu M., Yalizzoglu D., Saatçi I., and coll.

Effect of Topiramate on Enlargement of Head in Canavan Disease : A New Option for Treatment of Megalencephaly

Turk. J. Pediatr. 2004 ;46 :67–71

64–Gordon N.

Alexander Disease

Eur. J. Paediatr. Neurol. 2003 ;7 :395–399.

65–Imamura A., Orii K.E., Mizuno S., and coll.

MR Imaging and H–MR Spectroscopy in a Case of Juvenile Alexander Disease.

Brain Dev. 2004 ;24 :723–726

66–Johnson A.B.

Alexander Disease : A Leukodystrophy Caused By a Mutation in GFAP

Neurochem. Res. 2004 ;29 :961–964.

67–Ishigaki K., Ito Y., Sawaishi Y., and coll.

TRH Therapy in a Patient with Juvenil Alexander Disease
Brain Dev. 2006 ;28 :663–667.

68–Van Der knaap M.S., Pronc J.C., Scheper G.C.

Vanishing White Matter Disease.
Lancet Neurol. 2006 ;5 :413–423.

69–Rodriguez D., Gelot A., Della Gaspera R., , and coll

Increased Density of Oligodendrocytes in Childhood Ataxia with Diffuse Central Cases.
Hypomyelination (CACH) Syndrome : Neuropathological and Biochemical Study of Two
Acta Neuropathol. 1999 ;97 :469–480.

70–Fogli A., Rodriguez D., Eymard–Pierre E., Boespflug–Tanguy O.

eIF2B et La Leucodystrophie Des Indiens Cree
Med. Sci. 2003 ;3 :283–284.

71–Van Der Knaap M.S., Kamphorst W., Barth P.G., and coll.

Phenotypic Variation in Leukoencephalopathy with Vanishing White Matter
Neurology 1998 :51 :540–547

72–Francalanci P., Eymard–Pierre E., Dionisi–Vici C., and coll

Fatal Infantile Leukodystrophy : A Sever Vraiant of CACH/VWM syndrome, Allelic to
Chromosome
3q27
Neurology 2001 ;57 :265–270.

73–Vaiday S.R., Desai S.B., Khadilkar S.V., Mehta NA.

Childhood Ataxia with Cerebral Hypomyelination (CACH) Syndrome : A Study of Three Siblings.
Neurol. India 2004 ;52 :372–374.

74–Goutières F.

Aicardi–Goutières Syndrome
Brain Dev. 2005 ;27 :201–206.

75–Crow Y.J., Jakson A.P., Roberts E. and coll.

Aicardi–Goutières Syndrome Displays Genetic Heterogeneity with One Locus (AGS1) on
Chromosome 3q21
Am. J. Hum. Genet. 2000 ;67 :213–221.

76–Rodriguez D, Adamsbaum C., Mayer M., and coll.

Leucodystrophies de cause indéterminée: essai de classification clinique neuroradiologique et électrophysiologique, à propos de 32 cas

Arch. Fr. Pédiatr. 1997 ;4(10) :Page 1053.