

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 70

LA LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE
A PROPOS DE 04 CAS ET REVUE DE LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Nezha REGUIG

Née le 05 Octobre 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Leucodystrophie métachromatique – Maladie lysosomale – Arylsulfatase A –
Démýélinisation – Régression psychomotrice.

JURY

Mr. L. CHABRAOUI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. L. KARBOUBI

Professeur de Pédiatrie

Mr. R. ABILKASSEM

Professeur Agrégé de Pédiatrie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du*
CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*
FMPA
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badreddine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZA OUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Saïd*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A Ma très chère Mère

EL ANHARI AZIZA

*C'est pour moi un jour d'une grande importance,
car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit
de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit,
ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré
sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.*

*C'est grâce à ALLAH puis à toi que je suis devenue
ce que je suis aujourd'hui.*

*Accepte ce travail comme le témoignage
de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre
un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

A mon très cher père

REGUIG MOHAMED

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices
déployés pour notre éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi
bien physiques et moraux à notre égard.*

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris
à compter sur nous-mêmes.*

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix

« Père Exemplaire ».

*Je t'aime Papa et j'implore le tout puissant
pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*

A ma chère sœur SOUKAINA

*En témoignage de l'attachement, de l'amour
et de l'affection que je porte pour toi.*

Je te dédie ce travail et je te remercie infiniment pour ton aide.

*Sans toi, ma thèse n'aurait pas vu le jour. Je te remercie aussi pour
tous les moments de rire et de folie, et j'espère que l'avenir sera
plein de belles choses pour nous tous.*

A mes chers frères Salah EDDINE et NEZAR

*L'amour que je vous porte est sans égal,
et sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et la profonde affection.*

*Que dieu vous guérisse et vous assure
une bonne santé et une longue et heureuse vie.*

A mon oncle Redouane et sa famille :

*Tu n'as pas cessé de me soutenir, rassurer et de m'encourager
durant toutes ces années. Merci pour ta présence
physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin !
Quoique je puisse te dire, ça ne sera jamais en mesure
d'exprimer ce que tu représentes pour moi.
Pour ton aide si précieux et ta sympathie,
je t'offre ce travail et j'espère qu'il saura
te remercier comme il se doit.*

A ma tante Bouchra et sa petite famille

*Vous êtes pour moi ma deuxième famille,
je ne peux exprimer avec des mots tout l'amour
et l'affection que j'ai pour vous.
J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous
souhaite beaucoup de bonheur.
Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour,
ma gratitude et mon grand attachement.*

A ma très chère grand-mère maternelle Mansoura

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon l'amour,

l'estime et l'affection que j'ai pour toi.

*Tes prières et tes encouragements tout au long
de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.*

Que Dieu te garde pour moi et te protège.

A mes oncles et mes tantes, mes cousins et cousines

*Veillez tous, chacun avec son nom, trouver dans ce travail
l'expression de ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect
le plus profond, en réponse de votre sympathie, gentillesse, votre
aide et l'amabilité avec laquelle vous m'avez entourés.*

*Puisse Dieu vous garder en bonne santé,
et vous prêter longue vie pleine de bonheur et de succès.*

A mes amies intimes et leurs familles

- *Boularab Jihad*
- *Brarou Houda*
- *Hikki Nisrine*
- *Jioua Chaimae*
- *Mokhlis Houda*

Vous êtes plus que des amies, vous êtes des sœurs.

Vous étiez toujours présentes pour me soutenir, m'écouter et me gâter, durant toute notre amitié ainsi que vos familles.

Que dieu préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

Je vous en serai toujours reconnaissante ;

je vous aime et je vous dédie ce modeste travail.

*A la mémoire de mes grands-parents paternels,
Et à celle de mon grand-père maternel*

A tous les membres de ma famille.

*A mes amis qui me sont chers et dont
je ne peux citer tous les noms.*

*Aux enseignants qui m'ont marquée tout
au long de mon cursus, avec respect et reconnaissance.*

*A tous ceux qui par leurs conseils et encouragements
m'ont aidé à bien mener ce travail.*



Remerciements



*A notre maître et Président du jury de thèse
Mr. Le Professeur Layachi CHABRAOUI
Chef de service du laboratoire central de biochimie
Hôpital Ibn Sina - Rabat*

*Nous avons été très sensibles à la gentillesse
et à la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes fiers de l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider notre jury de thèse.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes
notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur
ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui
demeureront pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude,
notre respect et notre admiration les plus sincères.*

A notre maitre et rapporteur de these
Mme. Le professeur BS BENJELLOUN DAKHAMA
Chef de Service des UMP
Hôpital d'Enfants -Rabat

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour
l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.
Nous avons eu le plus grand plaisir à travailler sous votre direction.*

*Votre compétence, votre sérieux, votre disponibilité
et votre rigueur sont pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Nous voudrions être dignes de votre confiance en nous
et vous prions de trouver, dans ce travail, l'expression
de notre gratitude infinie.*

A Notre Maître et Juge de Thèse
Mme. Le professeur Lamya KARBOUBI
Professeur de pédiatrie

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres
de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu
en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqués par vos qualités
humaines et l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, chère maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Mr. le professeur Rachid ABILKASSEM
Professeur Agrégé en pédiatrie*

*Nous sommes très heureux de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.
Votre présence est pour nous, l'occasion
de vous exprimer notre admiration de votre grande
compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.
Soyez assuré de notre reconnaissance et notre profond respect*

*A Dr. Fatima Zahra OUADGHIRI.
Neuropédiatre à l'hôpital d'enfants de Rabat*

*Nous vous remercions vivement de nous avoir aidés
à l'élaboration de ce travail. Nous garderons un excellent
souvenir de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant
et vos conseils bien précieux,*

*Qu'il nous soit permis, de vous exprimer notre grande
estime et notre profonde reconnaissance.*

*Votre bonté humainement appréciée, vos compétences
et vos qualités humaines*

n'ont cessé de susciter notre grande admiration.

*Veillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments
les plus respectueux*

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ASA** : Enzyme arylsulfatase A
- **EEG** : Electro-encéphalogramme
- **ENMG** : Électroneuromyogramme
- **GMO** : Greffe de la moelle osseuse
- **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- **LD** : Leucodystrophie
- **LDM** : Latence distale motrice
- **LDM** : Leucodystrophie métachromatique
- **SAP-B** : Saposine B
- **SB** : Substance blanche
- **SNC** : Système nerveux central
- **SNP** : Système nerveux périphérique
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **VCM** : Vitesse de conduction motrice
- **VCS** : Vitesse de conduction sensitive

SOMMAIRE :

Introduction	1
Matériels et Méthodes :	4
1. TYPE DE L'ETUDE :	5
2. METHODES D'EXPLORATION :	5
Résultats : observations	7
OBSERVATION N° 1	8
OBSERVATION N°2 :	10
OBSERVATION N° 3	14
OBSERVATION N°4	17
Discussion	21
I-CLASSIFICATION ET DEFINITIONS :	22
1. Maladies lysosomales :	22
2. Leucodystrophies (LD) :	25
II-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :	28
III-DONNEES BIOCHIMIQUES :	31
1. Structure des sphingolipides (SL); d'arylsulfataseA:	31
a .Structure des sphingolipides :	31
b. Structure de l'Arylsulfatase A :	35
2. Rôle des sphingolipides :	36
IV-PHYSIOPATHOLOGIE :	38
V-ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE :	40
1. Caractérisation et distribution de la surcharge :	40

2. Neuropathologie :.....	43
a. Système nerveux central :.....	43
b. Système nerveux périphérique	44
VI-ETUDE CLINIQUE :	46
1. Forme infantile :.....	46
2. Forme juvénile :	47
3. Forme adulte :	48
VII- BILAN PARACLINIQUE :.....	49
1- L'étude du liquide céphalo-rachidien :.....	49
2- L'électroneuromyogramme :.....	49
3- Bilan radiologique :	50
a. Stratégie diagnostique :.....	52
b. Sémiologie radiologique de la Leucodystrophie métachromatique :..	53
4- Bilan biochimique :.....	56
a- Dosage enzymatique de l'arylsulfatase A :.....	56
b- L'analyse des sulfatides urinaires :.....	57
5. Biopsie du nerf périphérique :	59
6. Etude moléculaire :	59
1.1 LDM par défaut en gène ARSA :.....	60
a. Gène ARSA :.....	60
b. Corrélation génotype /phénotype :.....	61
c. Variantes alléliques :.....	62
6.2. LDM due au déficit en saposine B :	63
a. Définition; symboles :	63

b. Fonction normale du gène PSAP :.....	64
c. Localisation et structure du gène PSAP (:.....	64
7. Le diagnostic prénatal :	65
VIII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	66
1. Au stade clinique :.....	66
2. Au stade radiologique :	67
3. Au stade biochimique : La pseudodéficience en arylsulfatase A :.....	68
IX. PRISE EN CHARGE :.....	69
1. Prise en charge des symptômes :	69
2. Prise en charge psychologique :	70
3. Greffe de la moelle osseuse :.....	70
3.1 Résultats cliniques :.....	71
a. Résultats de la transplantation pour la forme infantile de LDM :.....	71
b. Transplants pour LDM juvénile et de l'adulte :	72
4. Enzymothérapie substitutive :	73
4.1 Résultats expérimentaux :	73
4.2 Résultats cliniques :.....	74
5. Thérapie génique :.....	75
6. Conseil génétique :.....	76
X. PRONOSTIC :	77
Conclusion	79
Résumés	81
Références	85



Introduction



La leucodystrophie métachromatique est une maladie héréditaire autosomique récessive qui atteint le système nerveux central et le système nerveux périphérique. C'est une maladie rare faisant partie des maladies lysosomales ainsi que les leucodystrophies.

Elle est due à un déficit en Arylsulfatase A (ASA) ou, dans des rares cas, par déficit d'une protéine activatrice de l'enzyme appelée SAP-B (sphingolipid activating protein B) ou saposine B.

Cette déficience est responsable d'une accumulation de sulfate dans différentes cellules notamment au niveau de la substance blanche du SNC et SNP où elle entraîne une démyélinisation progressive donnant un tableau clinique neurologique qui sera installé à des âges différents, d'où la classification de la maladie en 3 formes : Infantile (1 à 2 ans), juvénile (3 à 16 ans) et adulte ; dont la forme infantile est la plus fréquente [1]

À l'examen neuropathologique, la maladie est caractérisée par la présence d'une démyélinisation diffuse du SNC avec présence de matériels métachromatiques au sein de la substance blanche, des oligodendrocytes, des astrocytes et des macrophages. Au niveau du SNP la démyélinisation est segmentaire avec présence d'inclusions métachromatiques dans les cellules de Schwann et les macrophages. Ces inclusions métachromatiques peuvent être observées dans d'autres tissus sans traduction pathologique notable. [2]

La maladie a bénéficié du progrès médical de l'imagerie par résonance magnétique ; cette technique est capable d'évoquer le diagnostic chez les sujets suspects, ainsi que le développement de la biologie moléculaire capable de détecter les mutations responsables de la maladie.

Cependant plusieurs approches ont été développées pour le traitement de la leucodystrophie métachromatique : l'enzymothérapie de substitution, la greffe de la moelle osseuse et la thérapie génique.

À l'instar de toutes ces données, nous rapportons dans ce travail les observations cliniques de 4 cas de leucodystrophie métachromatique ayant tous une forme infantile. Puis à travers une revue de littérature nous allons :

- Classifier la maladie
- Détailler la nature des sphingolipides, leurs rôles et fonctions.
- Analyser le profil épidémiologique de la maladie.
- Décrire les aspects neuropathologiques caractéristiques de la maladie.
- Décrire les aspects cliniques de différentes formes
- Détailler les différents examens complémentaires aidant, faisant évoquer ou confirmant le diagnostic de leucodystrophie métachromatique.
- Enfin, décrire les différentes modalités thérapeutiques tout en insistant sur l'intérêt du conseil génétique et le diagnostic prénatal.



Matériels et Méthodes



1. TYPE DE L'ETUDE :

Dans cette étude rétrospective menée sur une période de 4 ans et 4 mois, entre juillet 2009 et novembre 2013, nous rapportons les principales données cliniques et paracliniques de 4 cas de leucodystrophie métachromatique colligés au service de Pédiatrie PII à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Le diagnostic a été retenu pour les 4 cas devant :

- l'association d'un tableau clinique de régression psychomotrice
- des signes radiologiques évocateurs à l'IRM cérébrale
- un dosage biochimique de l'arylsulfatase A montrant un déficit en cet enzyme.

2. METHODES D'EXPLORATION :

L'étude de nos patients a été basée d'une part sur une analyse clinique, et d'autre part, sur la réalisation d'un bilan paraclinique.

Sur le plan clinique, l'interrogatoire a précisé l'identité du patient, l'âge, le sexe, la consanguinité et les cas similaires familiaux et les signes révélateurs ayant motivé la consultation.

À l'examen clinique nous avons recherché :

La présence de signes neurologiques en rapport avec la régression psychomotrice notamment, les troubles de la marche, la tenue de la tête, de la position assise. La présence de troubles de langage, de l'hypotonie musculaire et d'un syndrome pyramidal.

L'absence de signes en rapport avec un syndrome dysmorphique.

L'absence d'un syndrome tumoral.

Alors que le bilan paraclinique réalisé a compris principalement : l'électroneuromyogramme, l'EEG, l'imagerie par résonance magnétique cérébrale et le dosage de l'arylsulfatase A



Résultats : observations



OBSERVATION N° 1

Enfant de 22 mois de sexe masculin hospitalisé en juillet 2009 pour régression motrice, né de parents consanguins de 2^{ème} degré, unique de sa famille, pas de cas similaires dans la famille. La grossesse de l'enfant s'est déroulée normalement, avec un accouchement par voie basse et une bonne adaptation à la vie extra-utérine.

Son développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 18 mois, quand la mère a constaté des troubles de la marche débutant par des tendances à la chute puis régression de la marche (marche avec appui).

L'examen clinique trouvait un poids, une taille et un périmètre crânien compatibles avec l'âge.

Marche autonome difficile, avec un syndrome pyramidal associant des réflexes ostéo-tendineux vifs et Babinski positif ; il avait cependant des pieds valgus. Sur le plan cognitif, l'enfant ne présentait aucune anomalie : il gardait un bon contact, réagissait avec l'entourage et prononçait quelques mots espacés.

Par ailleurs, il n'y avait pas de dysmorphie ni de viscéromégalie, le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Sur le plan paraclinique :

- ENMG a montré un ralentissement des vitesses de conduction motrices (VCM) et sensibles (VCS) avec allongement des latences distales motrices et des latences des ondes F aux 4 membres qui sont les signes d'une polyneuropathie sensitivomotrice démyélinisante.

- L'IRM cérébrale a objectivé : une démyélinisation centrale diffuse.

Le profil clinique et les signes radiologiques ont fortement évoqué une leucodystrophie métachromatique.

Le dosage de l'arylsulfatase A a été demandé, montrant un taux à 1 nM/h/mg (Normale : 10 à 20 nM /h/mg).

Le diagnostic retenu a été la leucodystrophie métachromatique par déficit en arylsulfatase A.

La prise en charge initiale s'est basée sur la rééducation fonctionnelle, ainsi qu'un conseil génétique des parents en leur montrant les risques d'éventuelles nouvelles naissances pathologiques.

L'évolution a été marquée par une régression sur le plan psychomoteur : l'enfant accusait un polyhandicap sévère ainsi qu'une détérioration des fonctions cognitives.

Jusqu'à présent, le patient suit toujours en consultation de neuropédiatrie au sein de notre formation, et il est sous traitement symptomatique basé sur la rééducation fonctionnelle.

OBSERVATION N°2 :

Enfant de 3 ans et 6 mois, de sexe masculin, hospitalisé en janvier 2011 pour régression motrice, aîné d'une fratrie de deux, né de parents non consanguins.

Pas de renseignements sur le déroulement de la grossesse, ni l'accouchement.

La maman a constaté, après un développement psychomoteur satisfaisant, l'apparition de trouble de la marche dès l'âge de 2 ans : marche avec appui, assis puis grabataire ; suivi par l'installation de troubles de l'équilibre et un nystagmus. Pas de notion de convulsion ou de myoclonies.

L'examen clinique a trouvé un périmètre crânien correct pour l'âge, l'examen neurologique a objectivé une spasticité pyramidale, des réflexes ostéo-tendineux vifs, un babinski positif et un nystagmus rotatoire ; le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Sur le plan paraclinique, la TDM cérébrale a objectivé une réduction du volume de la substance blanche sus-tentorielle dont l'hypodensité est accentuée, avec une mise en carré des cornes frontales sans dilatation du système ventriculaire. Aspect de la TDM évoquant une leucodystrophie.

L'imagerie était complétée par une IRM cérébrale montrant la présence d'un hyposignal T1, hypersignal T2 et T2 flair bilatéral et symétrique de la substance blanche péri ventriculaire au niveau fronto-parieto occipital. Aspect « tigröide » et « peigné » de la substance blanche en T2. **(Figure n°1,2)**

L'aspect de l'IRM cérébrale en faveur d'une leucodystrophie métachromatique.

Le dosage de l'arylsulfatase A a objectivé un taux à 1 Nm/h/mg
(Normale : 10 à 20 Nm/h/mg).

Le diagnostic retenu a été la leucodystrophie métachromatique par déficit en arylsulfatase A.

L'évolution a été comme suit :

Le 14-02-2011 : A l'âge de 3 ans et 8 mois, l'alimentation est possible avec fausse route aux liquides ; poids à -2 DS. L'examen clinique a montré : qu'il suit des yeux avec la persistance du nystagmus, s'assoit avec appui avec une hypotonie axiale et spasticité périphérique.

Le 22-09-2013 : Agé alors de 8 ans, il accuse un polyhandicap avec dénutrition sévère, ainsi que des crises épileptiques et des bronchopneumopathies à répétition.

L'enfant suit toujours en consultation de neuropédiatrie et il est sous traitement symptomatique basé sur : la rééducation fonctionnelle et le traitement des crises épileptiques et des complications.

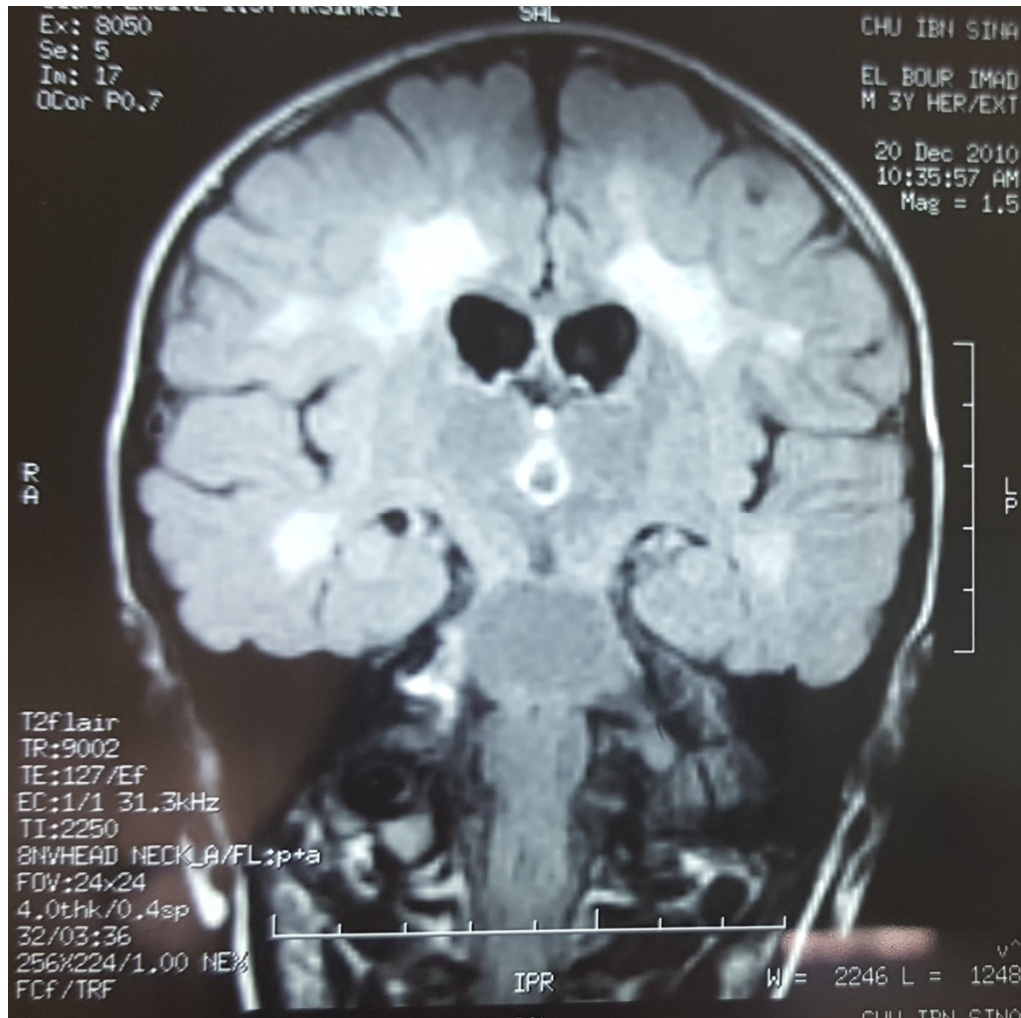


Figure n°1 : IRM cérébrale en coupe coronale FLAIR : hypersignal de la substance blanche des centres ovales et semi-ovales ainsi qu'au niveau temporel, bilatéral avec discrète dilatation ventriculaire réactionnelle.

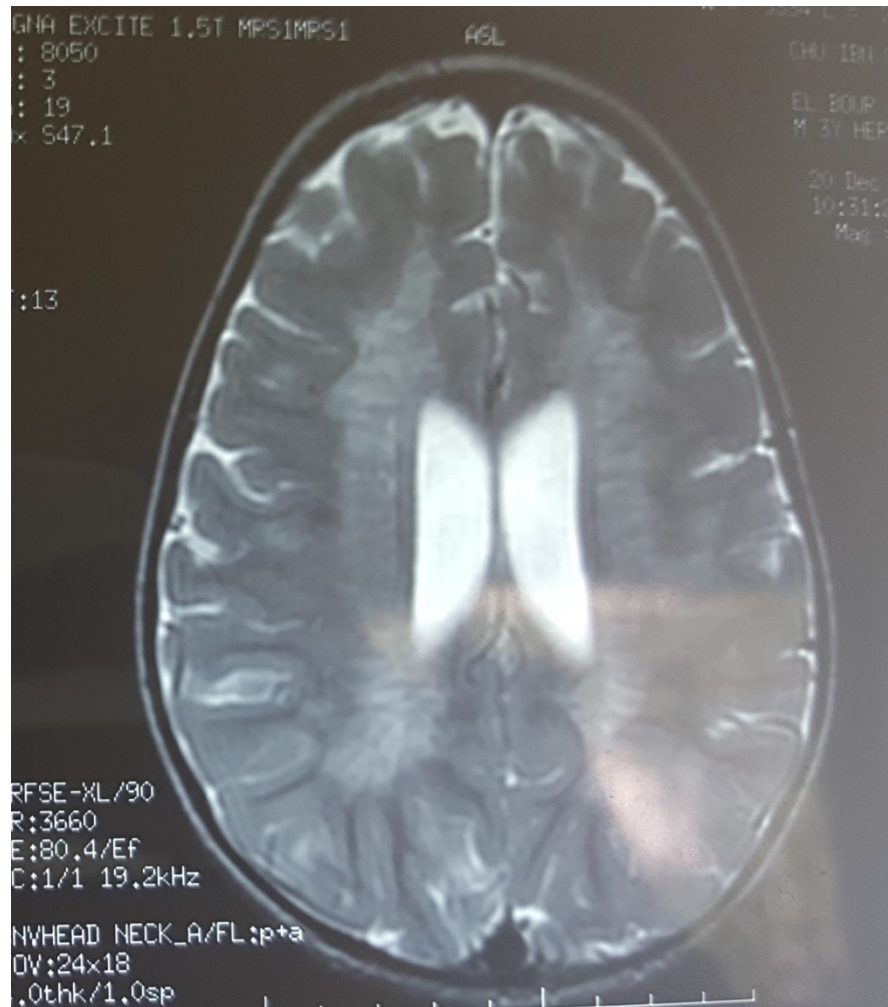


Figure n°2 : IRM cérébrale en coupe axiale T2 : hypersignal bilatéral et symétrique de la substance blanche ; avec un aspect « tigroïde » et « peigné » témoignant d’une alternance de la substance blanche normale et la substance blanche démyélinisée.

OBSERVATION N° 3

Enfant de 2 ans, de sexe masculin, originaire et habitant la région de Rabat. Admis en octobre 2011 pour régression du développement psychomoteur. Né de parents consanguins de 1^{er} degré, 3^{ème} d'une fratrie de trois ; pas de cas similaires dans la fratrie ni dans la famille. La grossesse de l'enfant s'est déroulée normalement, issu d'une grossesse à terme, accouchement en milieu médicalisé.

Le développement psychomoteur était satisfaisant selon la famille avant l'apparition des symptômes.

Depuis l'âge de 18 mois, il a présenté une régression des acquisitions psychomotrices : Apparition des troubles de la marche, il ne tient plus la position debout ni la position assise, la symptomatologie a été marquée par l'installation rapide d'une hypotonie axiale avec régression de la parole et des troubles de la déglutition à type de fausse route.

L'examen clinique trouvait un poids, une taille et un périmètre crânien correct pour son âge, une hypotonie axiale, une spasticité pyramidale périphérique avec des réflexes ostéo-tendineux vifs.

Il n'y avait pas de dysmorphie ou de viscéromégalie. Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Sur le plan paraclinique, l'imagerie par résonance magnétique cérébrale a objectivé une démyélinisation centrale diffuse. **(Figure 3)**

Le profil clinique et les signes radiologiques évoquaient fortement une leucodystrophie métachromatique. Un dosage biochimique de l'arylsulfatase A a montré un taux à 0 nM /h /mg (Normale : 10 à 20 Nm/h/mg).

Le diagnostic de LDM par déficit en arylsulfatase A a été retenu, la prise en charge initiale du patient s'est basée sur une rééducation fonctionnelle du patient.

L'évolution était marquée 4 mois après la première hospitalisation par la continuation de la régression sur le plan psychomoteur avec accentuation des troubles de la déglutition (Alimentation uniquement liquidienne)

En Aout 2013 : Il a été noté une dégradation de son état neurologique : très hypotonique avec perte de la vision et l'alimentation était exclusivement liquidienne.

L'examen clinique a objectivé un enfant peu réactif, une hypotonie axiale et périphérique avec diminution des réflexes ostéo-tendineux.

Un avis ophtalmo a été demandé : en faveur d'une pré-atrophie papillaire bilatérale avec diminution de tous les réflexes oculaires.

En Septembre 2015 : Agé de 6 ans et 1 mois s'est présenté dans un état de dénutrition sévère.

Il a été ensuite perdu de vue, le reste de l'évolution reste inconnu.

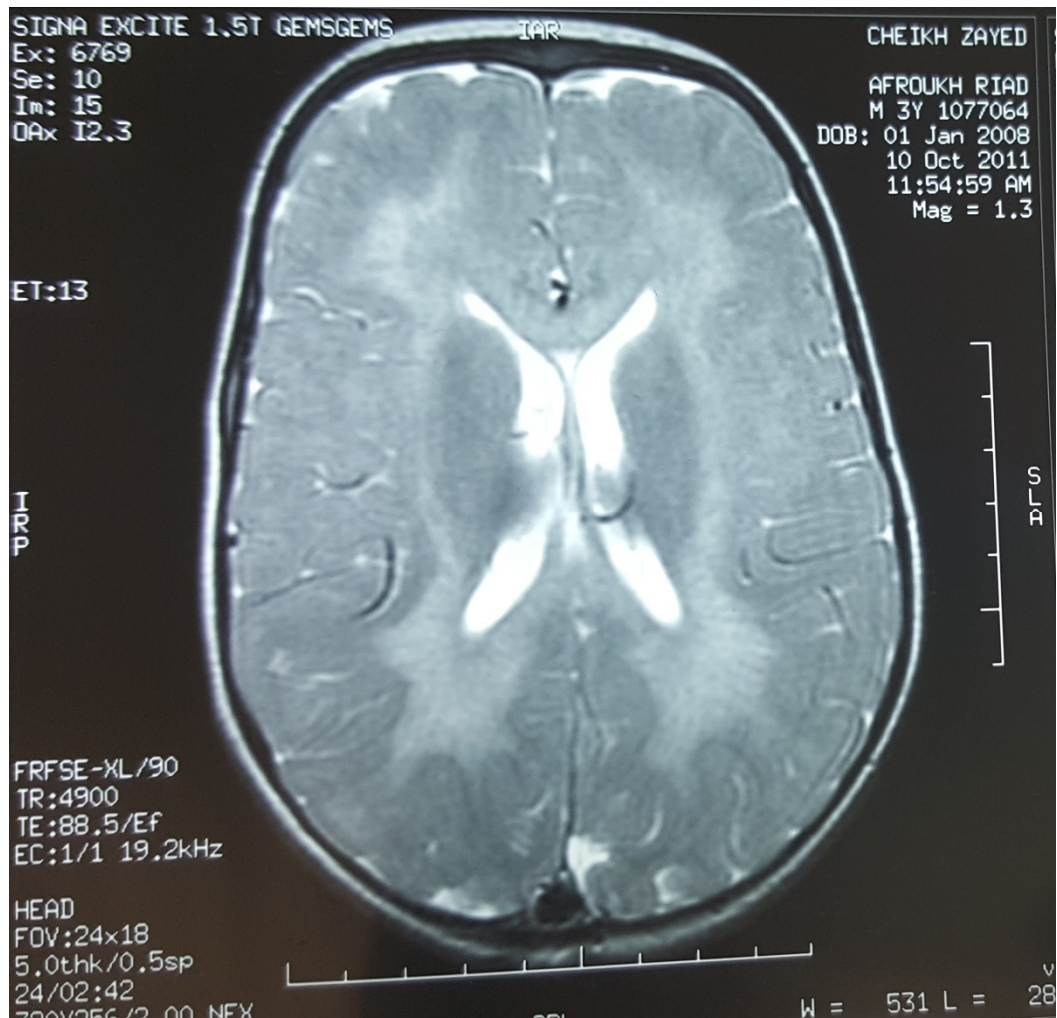


Figure n°3 : IRM cérébrale en coupe axiale T1 : hypersignal T2 de la substance blanche hémisphérique bilatéral et symétrique. Il intéresse les régions frontales et occipitales et s'étend au genou et au splenium du corps calleux ainsi qu'aux deux capsules externes.

OBSERVATION N°4

Enfant de 3 ans de sexe masculin, hospitalisé en novembre 2013 pour régression psychomotrice.

Né de parents consanguins de 1^{er} degré, unique de sa famille ; pas de cas similaire dans la famille. La grossesse de l'enfant s'est déroulée normalement de même que l'accouchement.

Le développement psychomoteur était normal jusqu'à l'âge de 2 ans ; puis une régression de la marche s'est installée, d'aggravation progressive avec des troubles de la déglutition qui se sont installés ultérieurement.

L'examen clinique trouvait un poids, une taille et un périmètre crânien correct pour l'âge. L'enfant semble entendre, avec une poursuite oculaire présente.

L'examen neurologique a objectivé un syndrome pyramidal et une hypotonie axiale ; il n'y avait pas de dysmorphie ni de visceromégalie, le reste de l'examen clinique était sans particularités.

Sur le plan paraclinique : -L'électromyogramme a objectivé l'absence d'anomalies paroxystiques ou de signes de souffrance sur le tracé.

-L'imagerie par résonance magnétique cérébrale a montré une démyélinisation cérébrale diffuse. **(Figure n°4)**

Le diagnostic de leucodystrophie métachromatique a été évoqué devant les données cliniques et l'imagerie.

Le dosage de l'arylsulfatase A était demandé montrant un taux à 0 nm/h/mg (Normale : 10 à 20 nm/h/mg)

Le diagnostic de leucodystrophie métachromatique par déficit en arylsulfatase A a été retenu. La prise en charge s'est basée sur la rééducation fonctionnelle, ainsi qu'un conseil génétique des parents en leur montrant les risques d'éventuelles nouvelles naissances pathologiques.

Le patient a été ensuite perdu de vue.

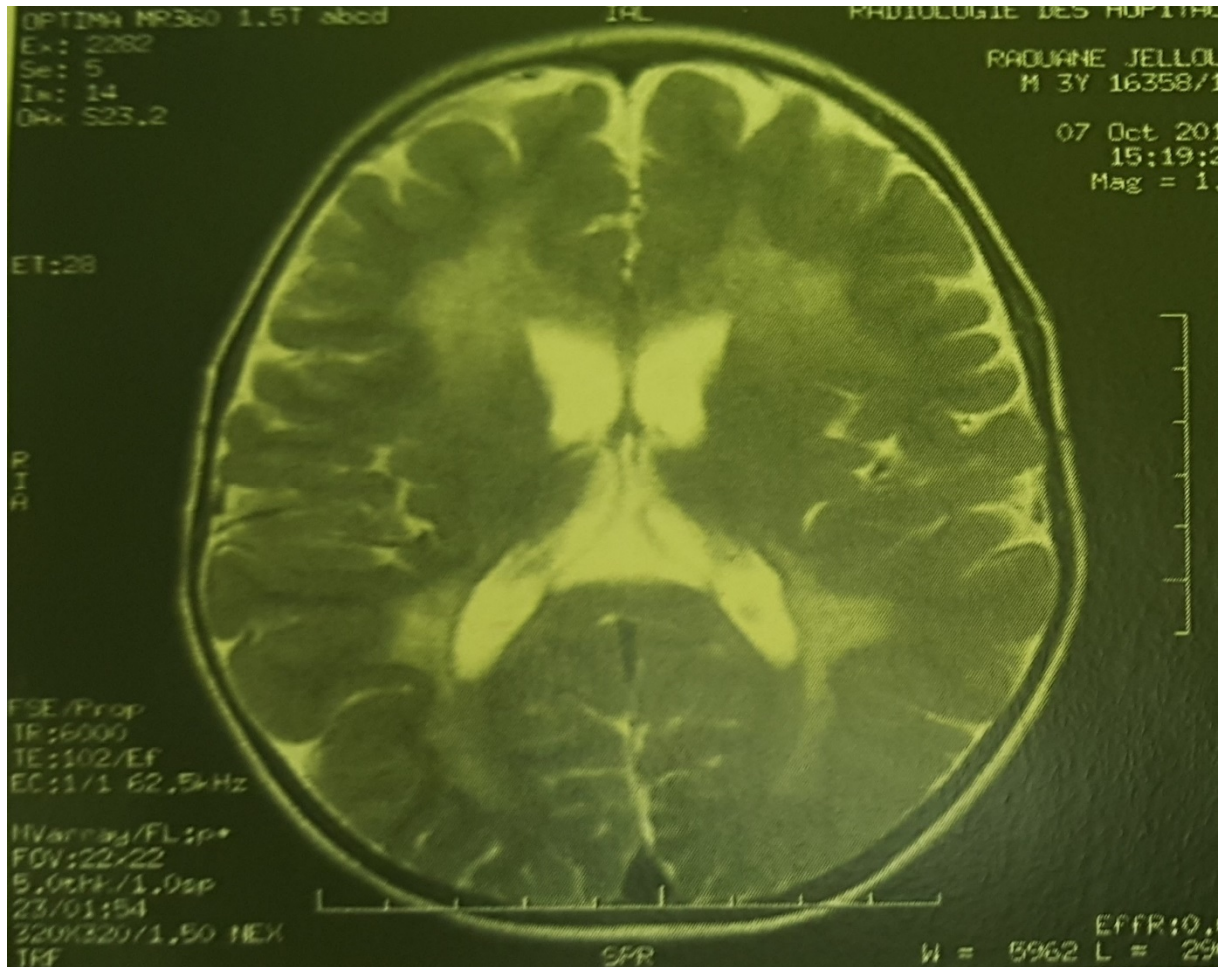


Figure n°4 : IRM cérébrale en coupe axiale T2 : anomalie de signal en plage de la substance blanche periventriculaire en hypersignal T2 symétrique à prédominance frontale et occipitale.

Les données cliniques et paracliniques de nos 4 patients sont résumées dans le tableau suivant :

	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4
Type de LDM	Déficit en arylsulfatase A	Déficit en arylsulfatase A	Déficit en arylsulfatase A	Déficit en arylsulfatase A
Forme clinique	Infantile	Infantile	Infantile	Infantile
Age de l'admission	22 mois	3 ans et 6 mois	24 mois	3 ans
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Masculin
Consanguinité parentale	Oui (2 ^{ème} degré)	Non	Oui (1 ^{er} degré)	Oui (1 ^{er} degré)
Fratrie	Unique	Ainé d'une fratrie de deux	3 ^{ème} d'une fratrie de 3	Unique
Cas similaire dans la fratrie	Non	Non	Non	Non
Cas similaire dans la famille	Non	Non	Non	Non
Souffrance néonatale	Non	Non	Non	Non
Age d'apparition des symptômes	18 mois	24 mois	18 mois	24 mois
Régression motrice et/ou cognitive	Oui	Oui	Oui	Oui

	Patient n°1	Patient n°2	Patient n°3	Patient n°4
Crise d'épilepsie	Non	Non	Non	Non
Trouble du langage	Non	Non	Oui	Non
Reflexes osteo-tendineux	Vifs Babinski positif	vifs Babinski positif	Vifs	Présents
Syndrome dysmorphique	Absent	Absent	Absent	Absent
Viscéromégalie	Absente	Absente	Absente	Absente
EEG	Non fait	Non fait	Non fait	Absence d'anomalies paroxystiques ou de signes de souffrance sur le tracé = Normal
ENMG	Signes d'une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante.	Non fait	Non fait	Non fait
TDM cérébrale	Non faite	Réduction du volume de la substance blanche sus-tentorielle dont l'hypodensité est accentuée	Non faite	Non faite
IRM cérébrale	Démyélinisation centrale diffuse	Présence d'un hyposignal T1, hypersignal T2 et T2 flair bilatéral et symétrique de la substance blanche péri ventriculaire au niveau fronto-parieto occipitale	Démyélinisation cérébrale diffuse	Démyélinisation centrale diffuse
Arylsulfatase A	Effondré	Effondré	Effondré	Effondré
Traitement	-Traitement symptomatique -Conseil génétique	Traitement symptomatique	Traitement symptomatique	-Traitement symptomatique -Conseil génétique
Evolution	-Polyhandicap sévère -Détérioration des fonctions cognitives	-Polyhandicap avec dénutrition sévère - Bronchopneumopathie à répétition	-Perte de la vision -Diminution des ROT -Dénutrition sévère	Inconnue



Discussion

I-CLASSIFICATION ET DEFINITIONS :

La leucodystrophie métachromatique est une maladie neurodégénérative qui peut être inscrite dans différentes classes de maladie.

Elle fait partie d'une part des leucodystrophies et d'autre part des maladies lysosomales plus particulièrement des sphingolipidoses.

Avant d'aborder notre sujet de thèse, il est primordial de définir quelques notions liées à notre pathologie.

1. Maladies lysosomales :

Les maladies de surcharge lysosomales constituent un groupe d'une cinquantaine d'affections génétiques distinctes, apparentées au plan biochimique, de transmission autosomique récessive pour la majorité d'entre elles.

Les premières maladies lysosomales décrites avaient en commun un déficit enzymatique d'une hydrolase acide intervenant dans le catabolisme de macromolécules complexes (glycolipides, glycoprotéines, glycosaminoglycanes ou mucopolysaccharides ...).

Le déficit enzymatique est responsable de l'absence de dégradation des substrats entraînant leur accumulation dans les lysosomes cellulaires avec en conséquence une maladie de surcharge conduisant à des altérations du métabolisme et des fonctions cellulaires, par différents mécanismes physiopathologiques incomplètement élucidés à ce jour. [3]

Néanmoins, la distribution du matériel accumulé détermine les organes qui sont atteints. Plus particulièrement, les cellules neuronales sont souvent concernées en raison de leur incapacité de renouvellement, ainsi que les cellules du réseau mononuclée-phagocytaire car elles sont particulièrement riches en lysosomes.

Les maladies lysosomales peuvent conduire à un phénotype de maladie neurodégénérative [4]. Des phénotypes atténués ou à début tardif ont été identifiés, qui sont associés à une activité enzymatique résiduelle. Dans ces sous-types et variants, le phénotype neurologique peut être plus atténué voire absent même en présence d'une activité enzymatique résiduelle faible (1–5 % de la normale).

Le diagnostic de ces maladies est aisé par des techniques immuno-enzymatiques et par biologie moléculaire. Certaines d'entre elles pourraient être accessibles au dépistage néonatal.

Le critère de classification des maladies lysosomales le plus couramment admis est basé sur la nature du substrat accumulé, du fait du déficit enzymatique et en fonction duquel les maladies lysosomales sont réparties en 6 groupes : *(Tableau I)*

Tableau I : Classification des maladies lysosomales en fonction
du déficit enzymatique [5]

Maladie	Déficit enzymatique
1- Sphingolipidoses	
Maladie d'Austin	Déficit multiple en sulfatases
Maladie de Fabry	α -galactosidase A
Maladie de Farber	Céramidase acide
Maladie de Gaucher	β -glucosidase acide
Maladie de Krabbe	Cérébroside β -galactosidase
Maladie de Landing	β -galactosidase
Leucodystrophie métachromatique	Arylsulfatase A
Maladie de Niemann-Pick A et B	Sphingomyélinase
Maladie de Schindler	α -N-acetyl-galactosaminidase
Maladie de Tay-Sachs	β -Hexosaminidase
Maladie de Sandhoff	β -Hexosaminidases A + B
Maladie de Wolman	Lipase acide
2- Mucopolysaccharidoses	
Maladie de Hurler (type IH)	α - L-iduronidase
Maladie de Scheie (type IS)	α -L-iduronidase
Maladie de Hunter (type II)	L-iduronide sulfatase
Maladie de Sanfilippo A (type IIIA)	Sulphamidase
Maladie de Sanfilippo B (type IIIB)	α -N-acetylglucosaminidase
Maladie de Sanfilippo C (type IIIC)	Acétyl CoA : aglucosaminide N-acétyltransférase
Maladie de Sanfilippo D (type IIID)	N-acétylglycine-6-sulfate
Maladie de Morquio A	6 sulfate-sulfatase
Maladie de Morquio B	β -galactosidase
Maladie de Maroteaux-Lamy (type VI)	Arylsulfatase B
Maladie de Sly (type VII)	β -glucuronidase
3- Glycoprotéinoses	
α -Mannosidose	α -Mannosidose
β -Mannosidose	β -Mannosidose
Fucosidose	α -fucosidase
Sialidose	Neuraminidase
Galactosialidose	β -galactosidase et neuraminidase
4- Glycogénoses	
Maladie de Pompe	α -glucosidase
5- Maladies du transport lysosomal	
Mucopolidose II et III	Phosphotransférase
6- Entités récemment décrites	
Pycnodysostose	Cathepsine K
Maladie de Batten	Palmitoyl protein thioestérase
Céroïde lipofuscinose classique	Tripeptidyl-peptidase I
Cystinose	Cystinosine
Syndrome de Papillon-Lefèvre	Cathepsine C
Niemann-Pick C1	
Niemann-Pick C2	HE1
Maladie de Danon	LAMP-2

Pour notre cas la leucodystrophie métachromatique, elle est due à un déficit en arylsulfatase A. Cette enzyme est responsable de la dégradation des sulfatides appelés communément cérébroside-3-sulfate ou 3-O-sulfogalactosylcéramide en galactocérébroside et sulfate.

Le succès de l'hydrolyse de ces sphingolipides par l'arylsulfatase A dépend obligatoirement de la présence de la Saposine B qui forme un complexe avec le substrat. L'accumulation pathologique des sulfatides dans le système nerveux (myéline, neurones et cellules gliales) entraîne le plus souvent une atteinte neurologique, un retard mental, des troubles nerveux, une cécité.

2. Leucodystrophies (LD) : [6]

Les leucodystrophies sont définies comme des maladies génétiques primitives, affectant la substance blanche du système nerveux central et parfois aussi du système nerveux périphérique.

Le concept de LD s'est dégagé progressivement de l'étude des scléroses cérébrales diffuses (HEUBNER 1887).

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

Au cours de ces dernières décennies, 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 restent de causes indéterminées.

Les leucodystrophies peuvent être classées en différentes catégories :

- **les leucodystrophies du groupe des maladies peroxysomales :**

- L'adrénoleucodystrophie (ALD).
- L'adrénomyélongueuropathie (AMN).
- La maladie de Refsum adulte.
- Les maladies du spectre Zellweger, aussi connues comme maladies avec défaut de formation des peroxysomes, c'est-à-dire :
 - Le syndrome de Zellweger
 - La maladie de Refsum infantile.

- **LD du groupe des maladies lysosomales :**

- **La leucodystrophie métachromatique (ou LDM)**

- La maladie de Krabbe.

- **LD de type cavitaire :**

- La maladie d'Alexander.
- La maladie de Canavan.
- **Le** syndrome CACH.
- La leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes subcorticaux (ou MLC)

- **LD hypomyélinisantes :**

- La maladie de Pelizaeus-Merzbacher (ou PMD)
- La maladie de Pelizaeus-Merzbacher-like
- La paraplégie spastique 2
- L'hypomyélinisation et cataracte congénitale (ou HCC)

- **LD non classées ou indéterminées :**

Regroupent des maladies pour lesquelles le gène responsable n'est pas encore identifié ou est en cours d'identification.

II-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :

La leucodystrophie métachromatique est considérée parmi les maladies rares. De ce fait pas beaucoup d'études épidémiologiques ont été établies sur la maladie.

Par ailleurs, Heim et coll. en 1997 [7] et grâce à une enquête des départements de pédiatrie, de neurologie et de neuropathologie en Allemagne, ont calculé l'incidence de toutes les principales formes de leucodystrophie. Les diagnostics acceptés sont ceux uniquement basés sur des tests biochimiques spécifiques en liaison avec des résultats typiques et / ou une implication de la substance blanche a été prouvée par imagerie.

Conformément à ces critères stricts, 617 cas de leucodystrophie ont été trouvés (incidence de toutes les formes : 2.0/100,000).

Une incidence minimale a été estimée à :

- 0.8/100 000 pour l'adréno-leucodystrophie /adrénomyélineuropathie
- (ALD / AMN).
- 0.6/100, 000 pour la leucodystrophie métachromatique (MLD).
- 0.6/100, 000 pour la maladie de Krabbe.

Une proportion considérable des leucodystrophies, ne pouvait être classée en dépit des procédures adéquates de diagnostic dans les centres expérimentés.

En Turquie l'incidence a été estimée à 1.45/100.000 naissances [8]

Un recensement des cas par l'association européenne des leucodystrophies (ELA) en 2008 a montré un nombre de **119 cas de LDM en France**. [9]

(Voir **Tableau II**).

Tableau II : Nombre de cas de leucodystrophies recensés par ELA en 2008 ; seuls sont comptabilisés les malades dont la pathologie a été clairement identifiée comme une leucodystrophie et qui ont eu connaissance de l'existence de l'ELA. [9]

	France	Belgique	Espagne	Lux	Suisse	Reste du Monde	TOTAL
Adrénoleucodystrophie (ALD)	182	13	5			6	206
Adrénomyélongueuropathie (AMN)	98	2				2	102
Leucodystrophie métachromatique (MLD)	119	11	1		2	5	138
Maladie de Pelizaeus-Merzbacher (PMD)	58	3	2	1	1	3	68
Leucodystrophies d'origine indéterminée (LDI)	155	7	3	1	3	10	179
Syndrome CACH	15		1			2	18
Maladie d'Alexander	15				2	2	19
Maladie de Krabbe	21	2		1	2	3	29
Maladie de Canavan	7	1	1				9
Syndrome de Zellweger	2					1	3
Maladie de Refsum	8						8
Défaut ou retard de Myéline	19	2					21
Syndrome Aicardi-Goutières	9						9
TOTAL	708	71	13	3	10		

Selon l'institut américain des maladies neurologiques, la fréquence de *LDM est estimé être 1 pour 40,000 personnes dans les USA [10].*

Par ailleurs l'incidence de la maladie pourrait être élevée chez certaines ethnies comme le cas des juifs Habbanites (familles juives venant de la région de Yémen) dont *l'incidence de LDM est de l'ordre de 1 pour 75 naissances [11].*

Sur le plan national le profil épidémiologique de la maladie reste inconnu.

On estime que la maladie est sous diagnostiquée vu le nombre important des mariages consanguins dans notre pays, la méconnaissance de la pathologie par les médecins et la non disponibilité et l'accessibilité des moyens de diagnostic.

III-DONNEES BIOCHIMIQUES :

Sur le plan moléculaire la leucodystrophie métachromatique se traduit par un défaut de métabolisme des sphingolipides plus marqué au niveau des cellules du système nerveux central et périphérique (oligodendrocytes, cellule de Schwann) et qui se traduit par une surcharge de sulfatides (variétés de sphingolipides) dans les cellules.

1. Structure des sphingolipides (SL); d'arylsulfataseA:

a .Structure des sphingolipides : [12]

Les sphingolipides représentent une classe de lipides caractérisée par une base commune, et dont les métabolites jouent un rôle important dans la signalisation intra et extracellulaire.

Les sphingolipides sont ubiquitairement retrouvés dans les membranes et les microdomaines membranaires. Ils prennent part au maintien de la structure membranaire et jouent un rôle de seconds messagers et de récepteurs. (Fasano et al. 2006).

Ces lipides présentent une base sphingoïde commune : la sphingosine, dont l'acide gras est lié à une base azotée à longue chaîne (18-20 carbones) par une liaison amide. On obtient alors une sphingosine

N-acylée ou **céramide**.

La céramide constitue la queue apolaire des sphingolipides.

La tête polaire va définir en fonction de sa composition deux types de sphingolipides :

- ✓ Les glycosphingolipides si la tête est un glucide
- ✓ Les sphingophospholipides ou sphingomyéline si un groupement phosphate est lié à l'alcool. (**Figure n°5**)

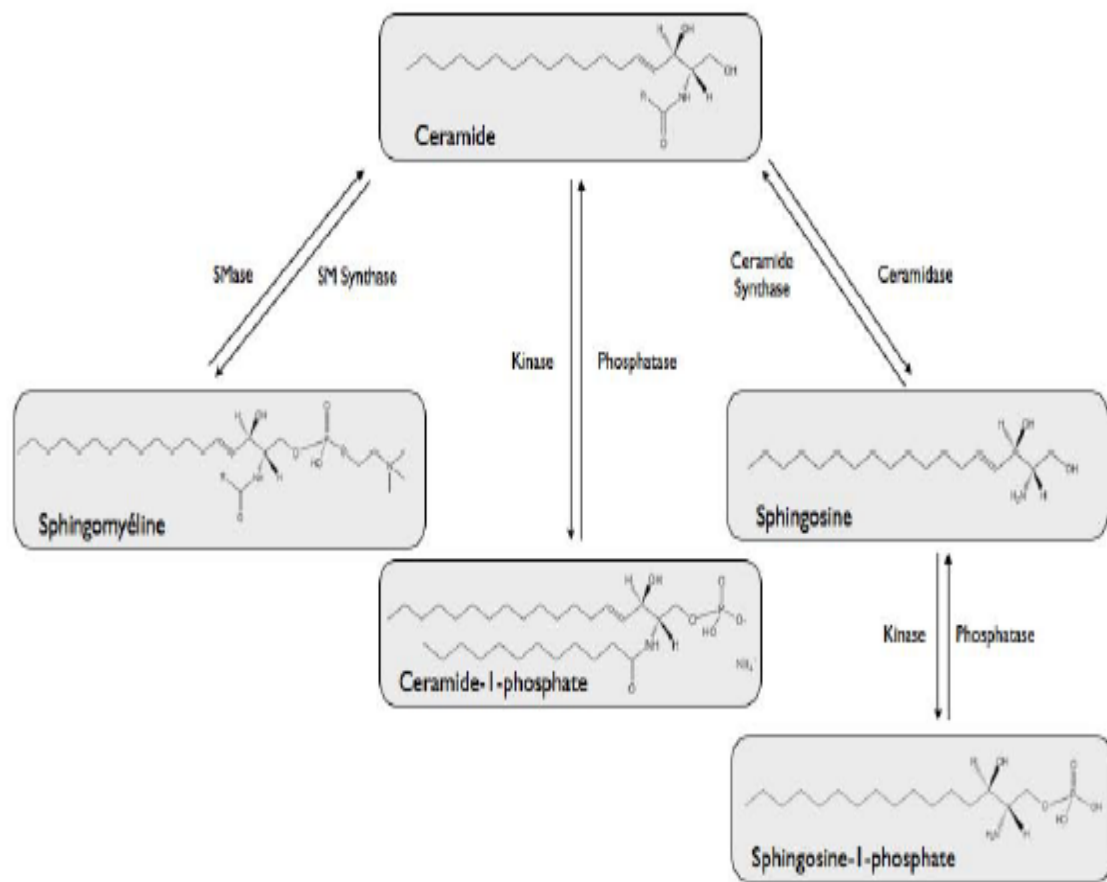


Figure n°5 : STRUCTURE DES SPHINGOLIPIDES. D'après (Pruett et al, 2008) [12]

Sur un plan physiopathologique, un dysfonctionnement du métabolisme des sphingolipides est la cause d'un certain nombre de maladies génétiques dont le tableau clinique varie en gravité en fonction de l'enzyme déficiente (**Fig. 6**).

Ces pathologies dites de « surcharge lysosomale » se transmettent sur un mode autosomique récessif [13].

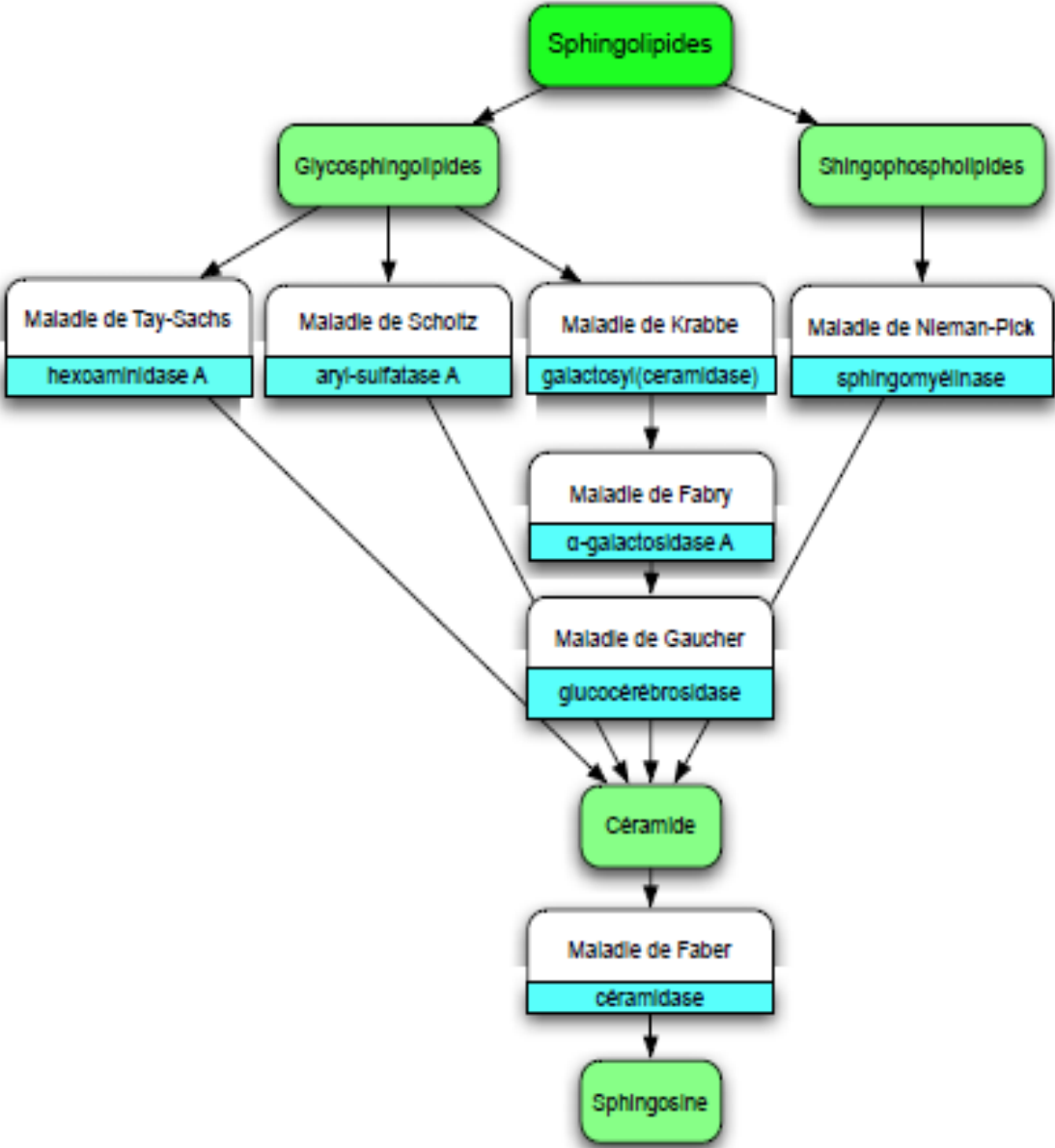


Figure n°6 : Les lipidoses selon (Fasano et al. 2006)

• **Glycosphingolipides (GSL)** : ce sont des sphingolipides ayant une partie glucidique. Il y a 3 grands groupes : Cérébrosides et Gangliosides et Sulfatides. [14]

- **Cérébrosides** : Il y en a 2 types. Une molécule de glucose ou galactose s'ajoute sur la molécule de céramide (structure de base des sphingolipides) au niveau du carbone 1 :

- ✓ Celle avec du glucose c'est le glucosylcéramide ou glucocérébroside.
- ✓ Celle avec du galactose (avec liaison osidique) est le galactosyl céramide ou galactose cérébroside. Il y'en a plusieurs molécules selon la variation de l'acide gras.

- **Gangliosides** : Les sucres sont dérivés toujours à partir du carbone 1.

On peut avoir un nombre variable de motifs glucidiques : On voit la succession glucose, galactose, N acétyl galactosamine, galactose.

Il y a différentes variétés de gangliosides : GM1 (l'ensemble de ce polyoside), GM2 (3 motifs glucidiques), GM3 (le plus court).

- **Sulfatides** : Ce sont des esters sulfates des cérébrosides précédents.

Des enzymes sulfatent le groupement hydroxyl porté par le carbone 3 du galactose. Pour aller du galactocérébroside au sulfo-galactocérébroside et pour aboutir à la forme protonné. La forme déprotonnée donne une charge négative, donc une molécule acide.

La dégradation de ces molécules se fait par un enzyme lysosomal appelé Arylsulfatase A en présence d'une protéine activatrice appelée SAP-B ou saposine B

b. Structure de l'Arylsulfatase A :

L'arylsulfatase A appartient à la famille des sulfatases. Ces sulfatases assurent l'hydrolyse des esters sulfates tels que les O-sulfates et N-sulfates avec différents substrats spécifiques. Chez l'homme, on distingue 17 sulfatases de petite taille, 500 à 800 acides aminés ; l'arylsulfatase A est constituée de 507 acides aminés.

Ces enzymes sont caractérisées par une homologie structurale sur la totalité de la séquence, particulièrement au niveau de la région N-terminale.

Elles ont aussi un site actif semblable. Le site catalytique de l'ARSA est situé dans une poche chargée positivement et il joue le rôle d'un ligand faisant intervenir le magnésium.

Le site actif de cette enzyme, contient des hélices α qui entourent un large feuillet β .

Un pont disulfure (S-S) apparent se situe entre les résidus aspartate (Asp335) et arginine (Arg370).

La structure quaternaire dépendant du Ph. A Ph neutre, la structure est dimérique ; alors qu'à pH acide lysosomal, la forme homo-octamérique est prédominante.

Sa principale fonction est la dégradation des 3-O-SulfogalactosylCeramide en GalactosylCeramide en présence active de Saposine B. [15]

L'analyse de la structure de l'ARSA est importante dans la compréhension de certaines mutations et dans l'étude de la corrélation génotype-phénotype.

L'ARSA est codée par un gène localisé sur le bras long du chromosome 22 à la position 13 (22q13). Stein et al. ont pu cloner l'enzyme humaine et séquencer son ADNc. Le gène comporte 8 exons dont la taille varie de 116 à 362 pb. Le gène ARSA est transcrit en trois espèces d'ARNm de tailles différentes. [16]

2. Rôle des sphingolipides : [14,17]

La mise en évidence des rôles de chaque sphingolipide est difficile car leur métabolisme est complexe avec des fonctions intriquées, cependant on peut schématiquement décrire :

➤ Fonctions des galactosylcéramide et des sulfatides :

Par leur concentration au niveau des structures nerveuses, principalement la myéline, ils participent à la régulation de différenciation des oligodendrocytes. Ils sont fortement impliqués dans le processus de myélinisation, le maintien des canaux ioniques Na^+/K^+ , l'interaction glio-axonale dans le système nerveux périphérique, le calibre de l'axone et la production chez d'autres espèces des séminolipides responsables en cas de déficit d'une spermatogénèse anormale.

- Rôle du glucosylCeramide dans la différenciation neuronale, ainsi que le maintien de la barrière cutanée
- Rôle des gangliosides dans la morphogénèse encéphalique ainsi que le développement du fonctionnement du système nerveux central par le maintien de la stabilité et la communication glio-axonale.
- Rôle pro-apoptotique du GM3 par médiation intracellulaire.

IV-PHYSIOPATHOLOGIE : [16,18]

La leucodystrophie métachromatique est due le plus souvent à une mutation homozygote du gène ARSA localisé sur le chromosome 22 (22q).

Ce gène code pour l'arylsulfatase A. L'insuffisance de l'ASA se traduit par l'accumulation de sulfatides dans les cellules productrices de myéline : les cellules oligodendrocytes dans le SNC et Schwann dans SNP.

L'accumulation des sulfatides dans le système nerveux central et périphérique est responsable d'un processus progressif de démyélinisation.

Le mécanisme précis conduisant à cette démyélinisation reste à élucider. Les sulfatides qui s'accumulent dans le système nerveux central et périphérique sont des composés très toxiques, ils sont retrouvés à des concentrations élevées dans les urines des patients affectés par la LDM. Il a été démontré que les granules métachromatiques s'accumulent dans de nombreux viscères : la vésicule biliaire, le foie, le pancréas, les surrénales, les ovaires, les ganglions lymphatiques.

L'épithélium tubulaire rénal est constamment atteint. Ils peuvent être également retrouvés dans la membrane conjonctivale de l'œil, dans la pulpe dentaire, etc.

La forme infantile se caractérise par un déficit très important, voire une absence d'activité de l'arylsulfatase A. Dans la forme juvénile, le déficit enzymatique et l'excès en sulfatides sont moins importants mais toujours présents. Dans la forme adulte, en revanche, il existe une activité résiduelle de l'enzyme.

Dans de rares cas, des mutations du gène SAP-B ou saposine B, localisé sur le chromosome 10 (10q21-22), ont été décrites. Le SAP-B est l'activateur de l'enzyme nécessaire à la dégradation des sulfatides.

Les mutations sont responsables d'une leucodystrophie métachromatique avec déficit en activateur, maladie dont le tableau clinique est celui d'une leucodystrophie métachromatique classique infantile ou juvénile.

Dans ce cas, l'arylsulfatase A est normale, mais la surcharge en sulfatides est présente.

V-ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE :

La leucodystrophie métachromatique tire son nom des granules métachromatiques qui résultent de l'accumulation de dépôts de substrat de sulfatides galactosyl et lactosyl. [19]

Les premiers travaux ultra-structuraux (par Gruner 1960, Webster 1962,1963 ; Aurebeck et coll. 1964) ont décrit dans le nerf périphérique, la substance blanche cérébrale et le rein, des amas lipidiques de structure plus ou moins élaborée mais d'aspect particulier permettant d'évoquer le diagnostic de la maladie sur matériel biopsique.

1. Caractérisation et distribution de la surcharge : [2]

Les cellules surchargées sont PAS positives et soudanophiles (dû à l'accumulation des cérébrosides sulfate). Leur composant sulfate est responsable de la métachromasie sur les coupes congelées et non paraffinées, et de la coloration par le bleu alcian.

La métachromasie est la transformation de la coloration bleue initiale des colorants acides (bleu de toluidine, crésyl violet) en rouge pourpre (système nerveux central) ou en une palette allant du jaune au brun (système nerveux périphérique et rein).

Les granules métachromatiques (**figure n° 7**) sont des dépôts intra et extracellulaires de 20-30 nm, qui sont liés par une membrane unique et associées à la phosphatase acide suggestive d'une origine lysosomale.

Ils donnent également une biréfringence verte en lumière polarisée. Les zones endommagées contiennent beaucoup plus de granules métachromatiques que la substance blanche intacte.

La surcharge implique :

- Dans le système nerveux central, les neurones de structures caudales (astrocytes, oligodendrocytes) et les macrophages dans la substance blanche démyélinisée.
- Dans le système nerveux périphérique, les neurones des ganglions sensitifs rachidiens, plus rarement ceux des plexus ganglionnaires digestifs, les cellules de Schwann, les macrophages des nerfs périphériques, les cellules ganglionnaires de la rétine.
- Dans les autres organes : les macrophages tissulaires mais pas ceux de la moelle osseuse, l'épithélium biliaire hépatique, les cellules médullaires de la surrénale, les cellules des îlots de Langerhans pancréatiques et celles des glandes parotides.

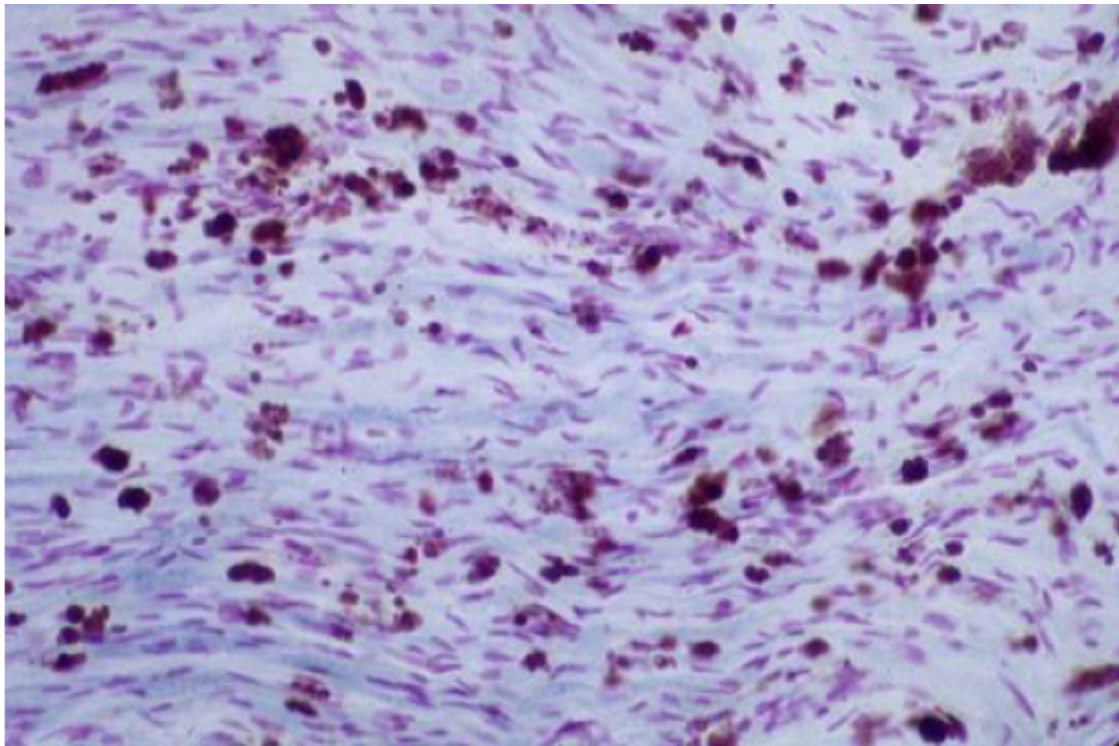


Figure N°7 : Microscopie optique d'un nerf périphérique :
dépôts métachromatiques [2]

2. Neuropathologie : [20]

a. Système nerveux central :

Le cerveau est le plus souvent d'aspect extérieur normal, mais il peut exister une discrète atrophie.

À la coupe, la substance blanche est plus sévèrement touchée que la matière grise. Elle est ferme et a un aspect crayeux signant l'atteinte de la myéline. Cet aspect est d'autant plus marqué que la forme clinique est précoce, mais qui épargne les fibres en U.

Le ruban cortical est d'aspect normal. Il existe une démyélinisation télencéphalique et cérébelleuse, associée à la présence de nombreux macrophages et d'une gliose réactive.

Les macrophages sont le siège de la surcharge ; ils sont répartis diffusément, sans regroupement en amas périvasculaires ni en cellules multinucléées (infiltrats inflammatoires).

Les neurones corticaux sont en nombre normal, sans surcharge en microscopie optique ni en ultrastructure.

En revanche, la surcharge est optiquement présente dans les neurones des ganglions de la base, du noyau dentelé et de certains noyaux du tronc cérébral.

Dans le cervelet, il existe une atrophie corticale avec perte des cellules de Purkinje.

La démyélinisation dans le tronc cérébral et la moelle épinière est importante dans les cas de LDM infantile, beaucoup moins évidentes dans les cas de LDM juvénile et peut être absente dans des cas de LDM de l'adulte.

b. Système nerveux périphérique

Le nerf périphérique est toujours impliqué. Il y a une réduction dans les fibres myélinisées avec une démyélinisation segmentaire (**figure n°8**).

Une modification hypertrophique (en bulbe d'oignons) peut se voir dans les cas prolongés.

La réduction de fibres est moins évidente dans les formes juvéniles et de l'adulte.

Les granules métachromatiques sont de 0.5 à 1 microns peuvent être vu dans la région périnucléaire du cytoplasme des cellules de Schwann et dans les macrophages.



Figure n°8 : Nerf périphérique en microscopie optique :
Absence de myéline sauf au niveau des fibres sous-corticale [20]

c. Pathologie extracérébrale

Macroscopiquement, la seule anomalie retrouvée est une papillomatose de la vésicule biliaire qui, histologiquement, est associée à une surcharge des cellules épithéliales et des macrophages du stroma biliaire.

Dans le foie, on note une surcharge dans les sinusoides (cellules de Kupffer) et dans l'épithélium des canaux biliaires.

La surcharge métachromatique est également identifiée dans l'épithélium tubulaire rénal et dans le sédiment urinaire.

Enfin, du fait de la surcharge des macrophages, la surcharge tissulaire est diffuse. La surcharge cellulaire n'est pas présente dans la moelle osseuse ou le sang périphérique.

VI-ETUDE CLINIQUE :

Cliniquement, on distingue trois phénotypes de la maladie : la forme infantile, la forme juvénile et la forme adulte. Ces phénotypes varient selon l'absence ou la présence de manifestations neurologiques et leurs degrés de progression.

1. Forme infantile : [21]

La forme infantile (maladie de Scholz-Greenfield) est la plus fréquente et concerne 60 à 80 % de cas. Elle est également la plus grave et la plus rapidement évolutive.

Elle commence habituellement entre 10 et 25 mois de la vie ; et survient après un développement psychomoteur normal dans la première année. La régression motrice procède par étapes, atteignant successivement la position debout, la position assise et la tenue de la tête.

À la période initiale, trois tableaux cliniques peuvent être rencontrés :

- Celui d'une paralysie flasque avec hypotonie et abolition des réflexes ostéotendineux ;
- Plus fréquemment une combinaison de signes pyramidaux avec abolition des réflexes ostéotendineux ;
- Une paraplégie spastique avec des réflexes vifs.

L'association de signes neurogènes périphériques à des signes pyramidaux après un développement psychomoteur initial normal évoque fortement le diagnostic.

À un stade avancé, on observe une rigidité de décérébration ou des postures de décortication avec des spasmes toniques, périodiques, favorisés par des stimulations et des signes pseudobulbaires.

Les fonctions intellectuelles restent longtemps conservées et les crises d'épilepsie sont exceptionnelles. La mort survient entre 3 et 7 ans.

Les **4 malades de notre étude** ont tous une forme infantile tardive de la maladie confirmant la prédominance de cette forme.

Ils ont présenté les troubles neurologiques entre 18 et 24 mois, ils ont eu un bon développement psychomoteur initial puis ils ont présenté une dégradation motrice progressive. Ils présentaient tous un syndrome pyramidal prédominant avec hypotonie généralisée. Les trois premiers malades présentaient des réflexes vifs, alors que le 4^{ème} avait les réflexes présents.

Les données cliniques étaient évocatrices d'une leucodystrophie métachromatique chez les 4 malades.

2. Forme juvénile : [16, 22]

L'apparition des signes de la forme juvénile (20 à 30 % des cas) survient entre 4 et 16 ans, se manifestant le plus souvent par des troubles du comportement et de la marche. Elle se caractérise par une baisse des performances intellectuelles, par des difficultés émotionnelles et des troubles de langage. La dégradation motrice est plus tardive et plus lente.

L'évolution est ralentie par rapport à la forme infantile

La majorité des patients meurent vers l'âge de 10 ans, mais la survie est parfois possible jusqu'à plus de 20 ans.

3. Forme adulte :

Elle peut débuter à l'adolescence et se prolonger, ou débuter véritablement à l'âge adulte qui peut atteindre la 6ème décade. [23]

Ces formes de l'adulte débutent souvent par des troubles psychiatriques précédant l'apparition d'un syndrome sous-cortico-frontal et de troubles moteurs : paraparésie spastique, ataxie cérébelleuse, crises convulsives, atrophie optique et polyneuropathie démyélinisante souvent asymptomatique mais caractéristique (Baumann *et al.*, 1991].

On a décrit des formes monosymptomatiques se résumant parfois à une polyneuropathie motrice isolée (Fressinaud *et al.*, 1992) ou à un tableau psychiatrique pur sans polyneuropathie (Marcão *et al.*, 2005).

Récemment, Raushka *et al.* (2006) ont rapporté l'existence de deux formes de l'adulte génétiquement distinctes ayant des modes de début différents :

- Une forme initialement motrice liée à la mutation P426L à l'état homozygote, est caractérisée par une ataxie cérébelleuse, une paraparésie, puis une détérioration cognitive progressive avec troubles psychiatriques.
- Une forme de début psychiatrique chez des patients porteurs de la mutation I179S à l'état hétérozygote au cours de laquelle des troubles comportementaux pouvant mimer une schizophrénie se complètent par un syndrome démentiel et des troubles moteurs (paraparésie, syndrome cérébelleux). La polyneuropathie, souvent asymptomatique paraît électriquement plus sévère dans les formes liées à la mutation P426L.

[24]

VII- BILAN PARACLINIQUE :

1- L'étude du liquide céphalo-rachidien :

L'étude du liquide cérébro-spinal met en évidence une hyperprotéinorrhachie isolée classique dans les formes infantiles et juvéniles.

Le profil électrophorétique du LCR est normal.

Concernant notre étude aucun de nos patients n'a bénéficié d'une ponction lombaire.

2- L'électroneuromyogramme :

Examen indispensable à l'étude du fonctionnement des nerfs périphériques et des muscles.

Il comprend trois tests : étude de la conduction motrice, de la conduction sensitive puis un enregistrement musculaire.

Il n'a pas de contre-indication formelle.

Met en évidence une diminution de la vitesse de conduction nerveuse dans toutes les variétés causée par la démyélinisation.

Cet examen peut être le seul signe d'atteinte neurogène périphérique dans le cas où elle est masquée par le syndrome pyramidal ou asymptomatique.

Pour notre étude, et pour des raisons socio-économiques, l'ENMG n'a été réalisé que chez un de nos patients montrant des signes de polyneuropathies sensitivo-motrice démyélinisante.

3- Bilan radiologique :

L'imagerie est indispensable et déterminante pour le diagnostic de la LDM.

La combinaison des signes cliniques avec les anomalies observées en IRM est souvent caractéristique.

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 2 ans et doit tenir compte du stade de la myélinisation [25].

(Tableau III et IV)

La tomodensitométrie cérébrale (TDM) montre des images d'hypodensité au niveau de la SB, mais parfois elle peut être normale ; elle est peu indiquée chez le petit enfant étant trop peu sensible pour l'étude de la myéline et de ses pathologies. L'IRM cérébrale est plus sensible pour détecter les anomalies de la SB. [26]

Tableau III : Repère des structures myélinisées en T1 [25]

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 : Repère des structures myélinisées en T2. [25]

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

a. Stratégie diagnostique :

On rappelle que la myéline est en hyperT1 et hypoT2 (+/- flair) en IRM en raison de la présence des composants : – Lipidiques : sphingomyéline

– Protéiques. [27]

L'analyse des images pathologiques doit être rigoureuse et anatomique.

Les anomalies du signal sont souvent non spécifiques avec :

- Hyposignal en T1
- Hypersignal en T2 et FLAIR

Ces anomalies traduisent schématiquement la diminution du contenu myélinique normal.

L'atrophie cérébrale et/ou cérébelleuse est de règle en fin d'évolution et toutes les maladies à ce stade ont un aspect similaire.

b. Sémiologie radiologique de la Leucodystrophie métachromatique :

L'aspect en IRM n'est pas spécifique mais tout de même évocateur.

Les atteintes les plus précoces concernent la substance blanche périventriculaire postérieure ainsi que le cervelet [28].

L'atteinte est symétrique marquée par des plages d'hypersignal en T2. **(Figure n°9)**

La présence de stries en hyposignal, de dispositions radiaires, visibles au sein des plages en hypersignal, est très évocatrice d'une maladie lysosomale, en particulier la LDM. Cet aspect est appelé « aspect tigre ou en peau de leopard » peut aussi s'observer dans d'autres maladies lysosomales (maladie de Krabbe, gangliosidose à GM1). **(Figure 10 ; 11)**

Ces stries radiaires de bas signal pourraient traduire des zones périventriculaires de myélinisation préservée, et/ou une accumulation anormale de cellules gliales et de macrophages contenant des lipides [29].

Le corps calleux et les capsules internes sont en général atteints. Les fibres sous-corticales sont longtemps épargnées. Il n'y a pas de prise de contraste après l'injection intraveineuse de gadolinium [30].

L'imagerie par résonance magnétique faite pour nos cas du service était évocatrice chez tous les patients et correspondait fortement aux données neuroradiologiques de la littérature confirmant le grand intérêt diagnostique apporté par ce moyen d'investigation.

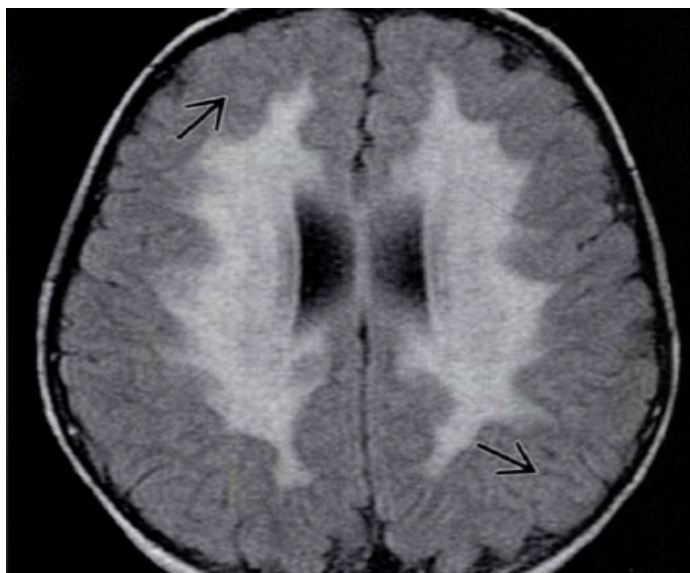


Figure 9 : IRM cérébral coupe axiale montrant un hypersignal en incidence T2 FLAIR avec aspect en papillon et atteinte diffuse de la substance blanche périventriculaire à prédominance postérieure.

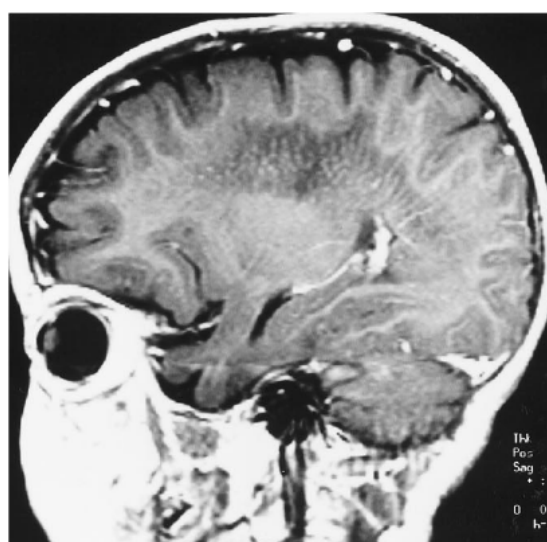
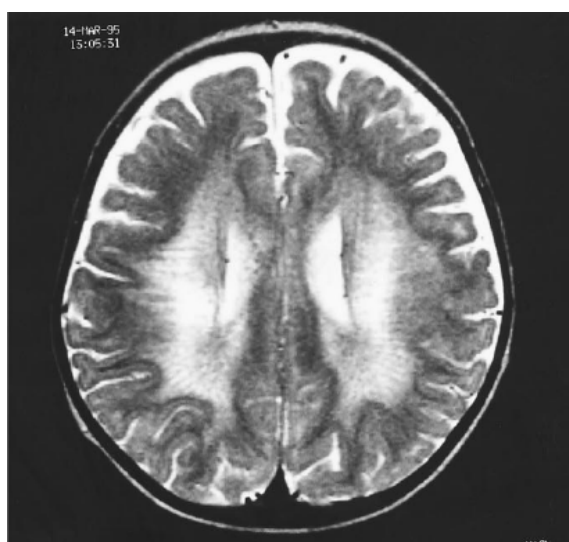


Figure 10 : IRM cérébrale en coupe axiale **Figure 11**: IRM cérébrale en coupe sagittale

Figure 10 ,11: montrant l'aspect « tigroïde » de la substance blanche.

4- Bilan biochimique :

a- Dosage enzymatique de l'arylsulfatase A :

Le diagnostic de confirmation repose sur la mise en évidence du déficit enzymatique en ARSA.

Le déficit de l'activité de l'enzyme ARSA a pu être démontré chez les sujets atteints de leucodystrophie métachromatique dans le sérum, les urines, la culture de fibroblastes, de lymphocytes ainsi que les cellules de moelle osseuse. Cependant, en pratique courante, le dosage se fait dans le sérum, les leucocytes et/ou la culture de fibroblastes. [31]

La mesure se fait par méthode colorimétrique en utilisant comme substrat synthétique le sulfate paranitrocathéchol [32]. Toutefois, un taux d'ARSA effondré n'est pas un facteur prédictif de la sévérité clinique de la LDM.

On constate que l'activité est très diminuée dans les formes infantiles de LDM, alors qu'elle est moins dans les formes juvéniles et beaucoup moins chez les adultes atteints.

Remarque : 10 à 20% de la population peuvent avoir une activité arylsulfatase A diminuée sans développer la maladie, on les appelle des cas de pseudo-déficience lié à un polymorphisme de l'allèle du gène arylsulfatase A, ce qui exige d'autres moyens de diagnostic surtout si le profil clinique et /ou radiologique est atypique. [16]

Bien que le diagnostic de certitude associé à une clinique évocatrice repose toujours sur la mise en évidence du déficit enzymatique, les études moléculaires permettent de mieux comprendre l'hétérogénéité de cette neuropathologie [33].

b- L'analyse des sulfatides urinaires : [34]

C'est une méthode nécessaire en 1ère intention pour objectiver la surcharge en sulfatides, surtout dans les cas atypiques difficiles à diagnostiquer ou par existence de polymorphisme bénin avec activité ARSA diminuée.

Le principe de la technique est le suivant :

1. Les glycolipides sont extraits des urines.
2. Les sulfatides sont séparées des lipides à base de glycérol par hydrolyse alcaline.
3. Isolées par chromatographie par échange d'ions (**figure n° 12**)
4. Hydrolysées en galactosylceramide qui est perbenzoylé et quantifié par HPLC (*high performance liquid chromatography*).

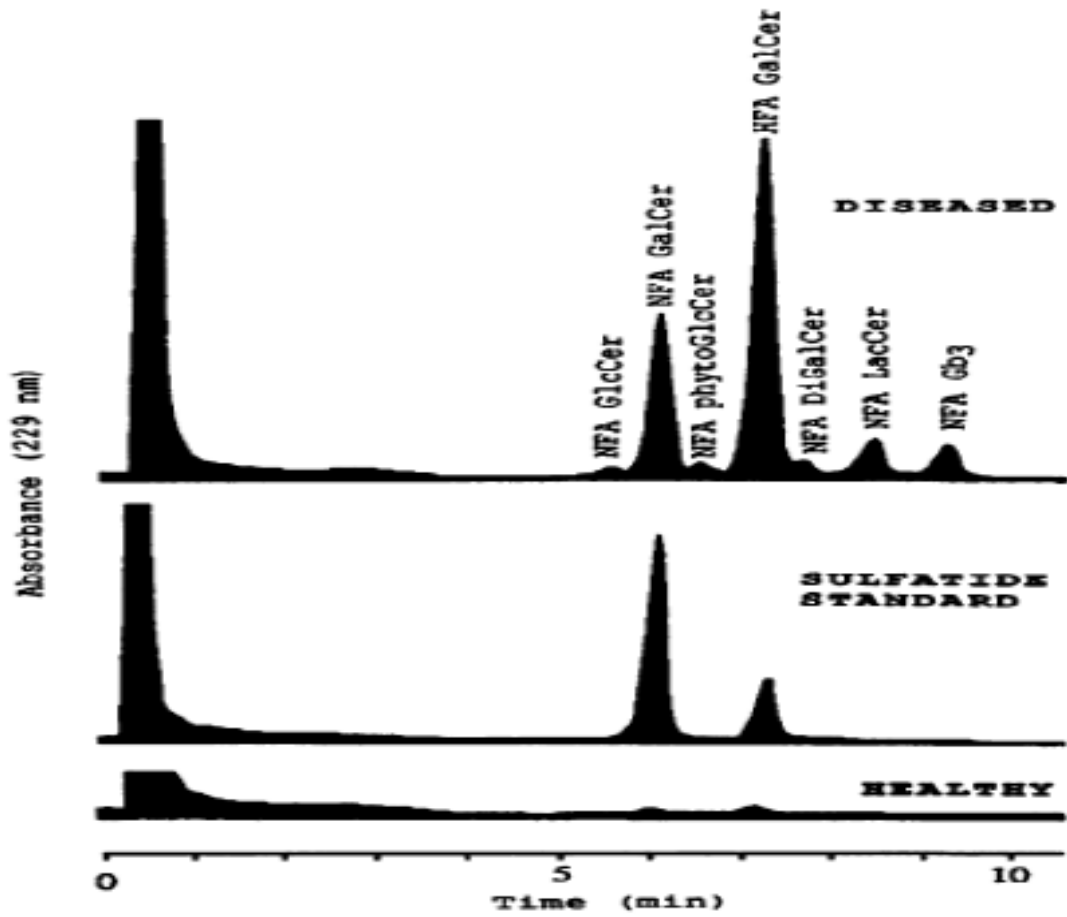


Figure 12: Chromatogrammes représentatifs des sulfatides urinaires : (en haut) urines du patient avec LDM, (milieu) sulfatide standard, (en bas) urines d'un témoin sain.[34]

5. Biopsie du nerf périphérique :

Se fait pratiquement sur le nerf sural pour une étude anatomopathologique afin d'objectiver en ultrastructure la surcharge en lipides au niveau de la myéline du nerf périphérique. (Voir chapitre : « Aspect anatomopathologique »).

C'est un moyen d'aide diagnostique dans les cas atypiques ou par défaut de moyens de laboratoire.

6. Etude moléculaire :

La leucodystrophie métachromatique est une affection génétiquement transmise sur le mode autosomique récessif.

On distingue 2 atteintes génétiquement distinctes:

1) Celle la plus fréquente est le défaut en gène arylsulfatase A (ARSA) responsable d'un déficit en activité de l'enzyme.

L'intérêt de la biologie moléculaire dans cette forme en plus de la confirmation du diagnostic, est la détection accrue des hétérozygotes, ainsi que le diagnostic prénatal dans les familles à risque de LDM. Surtout que le diagnostic enzymatique peut être compliqué car l'activité arylsulfatase A qui peut être diminuée chez environ 9% de la population saine caractérise le phénomène de pseudo-déficience en arylsulfatase A (ARSA-PD).

2) La 2ème forme, est l'atteinte du gène PSAP dans le locus saposine B qui est responsable de la synthèse du segment B des protéines saposines et, est spécifique lors de sa carence de la maladie de LDM.

La biologie moléculaire permet le diagnostic de cette forme qui reste très rare.

1.1 LDM par défaut en gène ARSA :

a. Gène ARSA :

❖ Définition :

Le nom officiel de ce gène est l'arylsulfatase A ; ARSA est le symbole officiel du gène, connu aussi par d'autres noms : ARSA humain, cérébroside 3-sulfatase, cérébroside 3-3 sulfate sulfohydrolase, sulfatidase.

❖ Localisation et cartographie [35] [36] :

Le gène se situe dans le bras long (q) du chromosome 22 entre la position 13.31 et le terminus (fin) du bras.

Plus précisément : du 49.410.314 des paires de bases à 49.413.441 des paires de bases sur le chromosome 22. (Figure 13)

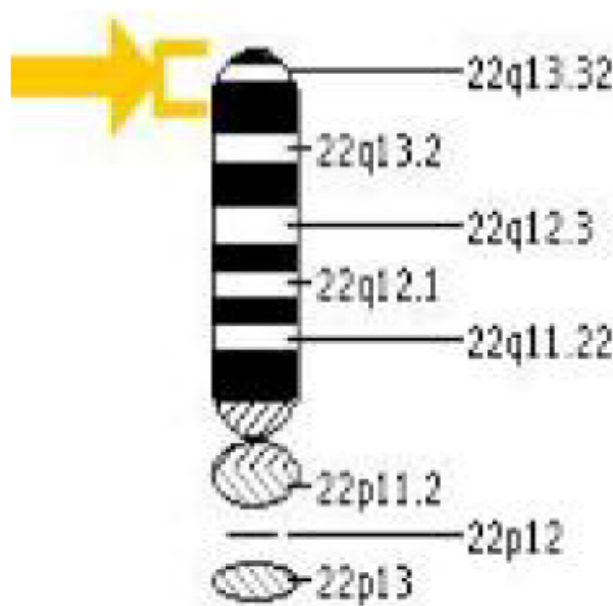


Figure 13 : localisation du gène ARSA.[35]

b. Corrélation génotype /phénotype :

La leucodystrophie métachromatique se transmet sur le mode autosomique récessif. Elle se déclare quand des mutations touchent les allèles du gène ARSA à l'état homozygote. (Seul le génotype ARSA-/ARSA- a été associée à une symptomatologie d'une LDM. [37])

Depuis que le gène codant pour l'ARSA a été identifié, plus de 118 mutations ont été décrites jusqu'à ce jour. Il s'agit de mutations ponctuelles (non-sens et faux sens), de nombreuses substitutions, de mutations d'épissage, et quelques délétions et insertions [38].

Toutefois, les mutations les plus fréquentes dans la population générale sont : [39]

- La mutation IVS2 + 1G > A associée à la forme infantile tardive.
- La mutation P426L est fréquemment associée à la forme juvénile.
- La mutation I179S associée à la forme adulte et les deux pseudodéficits : N350S et 1524 + 95 A→G (poly A-).

La distinction entre les trois phénotypes déjà décrits dans la littérature (forme infantile, forme juvénile et adulte) posait un grand problème chez les cliniciens, car ils ne disposaient que de l'âge de l'apparition des premiers signes cliniques pour typer les différentes formes.

Récemment, selon l'étude de Biffi et al., il est possible d'établir des corrélations génotype-phénotype. Ces auteurs ont proposé une classification des formes cliniques de la LDM en se basant sur le génotype, l'activité enzymatique résiduelle et l'étude de l'expression des protéines mutées [40].

c. Variantes alléliques :

Plusieurs variantes alléliques sont décrites, sur les tableaux ci-dessous on va citer quelques exemples

Tableau V : Des mutations faux-sens rapportées dans le gène ARSA. [41]

Mutation	Exon	Sequence alteration	Population	Reference
Missense mutations proved by expression studies				
R84Q ^a	Exon 2	400G>A	European	Kappler, 1992; Berger, 1997
G86D	Exon 2	406G>A	Muslin Arab	Heinisch, 1995; Hermann, 2000
S96F ^a	Exon 2	436C>T	European	Gieselmann, 1991; Berger, 1997
S96L	Exon 2	435/436TC>CT	Muslin Arab	Heinisch, 1995
G99D	Exon 2	445G>A	Japanese	Kondo, 1991; Eto, 1993
G122S	Exon 2	513G>A	Japanese/ European	Honke, 1993; Kappler, 1994
L135P	Exon 2	553T>C	European	Gomez-Lira, 1998
P136L	Exon 2	559C>T	Jewish	Kafert, 1995
R143G	Exon 2	576C>G	Vietnam	Arbour, 2000
Q153H	Exon 2	608G>C	Japanese	Tsuda, 1996
G154D	Exon 3	724G>A	European	Kappler, 1994
P167R	Exon 3	763C>G	European	Kappler, 1994
I179S	Exon 3	799T>G	European	Fluharthy, 1991
Q190H	Exon 3	833G>C	Muslin Arab	Heinisch, 1995
Y201C	Exon 3	865A>G	European	Hermann, 2000
A212V	Exon 3	898G>T	European	Barth, 1993b; Coulter-Mackie, 1997a
A224V	Exon 3	934C>T	European	Barth, 1993b
G245R	Exon4	1070G>A	Japanese	Hasegawa, 1993
E253K	Exon4	1094G>A	European	Regis, 2002
D255H	Exon4	1100G>C	European	Lissens, 1996 ; Hermann, 2000
T274M	Exon4	1158C>T	Lebanese	Harvey, 1993; Hess, 1996a
S295Y	Exon 5	1533C>A	European	Barth, 1993b
L298S	Exon 5	1542T>C	Japanese	Kurosawa, 1998
G308V	Exon 5	1572G>T	Japanese	Tsuda, 1996
G309S	Exon 5	1574G>A	European	Kreysing, 1993
E312D	Exon 5	1585G>T	European	Hermann, 2000
D335V ^b	Exon 6	1743A>T	European	Hess, 1996a; Schestag, 2002
R370W ^b	Exon 7	2093C>T	Christian Arab	Heinisch, 1995; Schestag, 2002
R370Q ^b	Exon 7	2094G>A	Jewish	von Figura, 2001; Schestag, 2002
P377L ^a	Exon 7	2119C>T	Habbanite Jewish	Zlotogora, 1995
D381V	Exon 7	2131G>A	European	von Figura, 2001
E382K	Exon 7	G2133>A	European	Barth, 1993b
R390Q	Exon 7	2158G>A	unknown	Coulter-Mackie, 1998
H397Y	Exon 7	2178C>T	unknown	Coulter-Mackie, 1998
T409I	Exon 8	2330C>T	Japanese	Hasegawa, 1994
P426L	Exon 8	2381C>T	European	Polten, 1991

Tableau VI : Des mutations délétions et insertions rapportées dans le gène ARSA [41]

Small deletions and insertions

5delG	Exon 1	ATGGgGGCA	European	Berger, 1999
102del8pb	Exon 1	GGGgacctgggCTG	European	Draghia, 1997
386delC	Exon 2	GGCcTGCCC	European	Gort, 1999
447delC	Exon 2	GGCcTG	European	Kreysing, 1993
540del12pb	Exon 2	TGagggggccttcTG	European	Luyten, 1995
2180del3pb	Exon 7	CACtcTTC	European	Gieselmann, 1994
2320del9pb ^a	Exon 8	CACagtataccACT	European	Regis, 1998
2324delAT	Exon 8	AGTGatACC	European	Regis, 1995
2504del11pb	Exon 8	TTAGAcgcagctgtgaCC	European	Bohne, 1991
435TC-CT	Exon 2	TC-CT	Arab	Heinish, 1995

Cependant aucun malade de notre étude n'avait bénéficié d'analyse de mutations génétiques par défaut de moyens.

6.2. LDM due au déficit en saposine B :

a. Définition; symboles :

Le nom officiel de ce gène est "prosaposine."

PSAP est le symbole officiel du gène

b. Fonction normale du gène PSAP [42] :

Le gène PSAP code pour une protéine appelée prosaposine. Cette protéine est impliquée dans un certain nombre de fonctions biologiques, y compris le développement du système nerveux et le système reproducteur.

Prosaposine est le précurseur de quatre protéines plus petites appelées saposine A, B, C et D, qui sont produites lorsque prosaposine est clivée.

c. Localisation et structure du gène PSAP (figure 14) [43] :

Lieu cytogénétique: 10q21-q22 Lieu moléculaire sur le chromosome 10 : 73.246.063 des paires de bases à 73.281.014

Le gène PSAP est situé sur le long (q) du bras de chromosome 10 entre les positions 21 et 22.

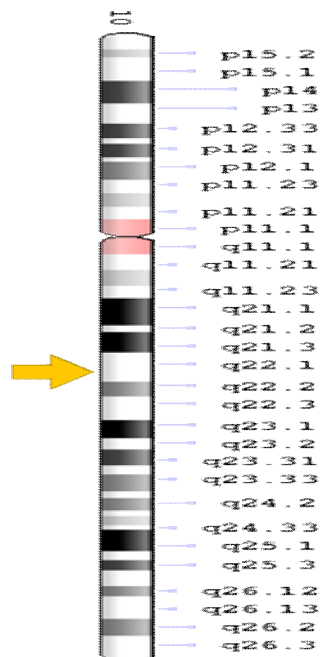


Figure 14: localisation du gène PSAP. [43]

7. Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal reste le meilleur moyen posé chez un couple hétérozygote à la maladie, notamment chez un couple ayant déjà eu un enfant atteint.

Deux méthodes sont proposées, la choriocentèse et l'amniocentèse.

La biopsie des villosités choriales est pratiquée dès la 8^e semaine ou la 9^e semaine de grossesse. Cette technique fournit des résultats rapides (maximum 3 jours).

L'amniocentèse est réalisable à la 14^e semaine de gestation. La confirmation diagnostique sera toujours réalisée après mesure de l'activité enzymatique dans les cellules amniotiques cultivées, ce qui va retarder les résultats 3 à 4 semaines.

Actuellement, l'identification du génotype du fœtus et la prédiction du type de la maladie même en absence d'une histoire familiale sont devenues plus faciles, avec l'utilisation des techniques moléculaires [44].

VIII DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Au stade clinique :

Se fait pour la forme infantile de la LDM avec les maladies ayant un tableau de régression psychomotrice ou motrice progressive :

- ✧ *maladies inflammatoires subaiguës et maladies transmissibles dusystème nerveux central.*
- ✧ **certaines épilepsies s'associent à une détérioration psychomotrice** notamment les syndromes de West et Lennox-Gastaut.
- ✧ *certaines tumeurs cérébrales.*
- ✧ *certaines hydrocéphalies obstructives.*
- ✧ *certaines pathologies vasculaires*: maladie de Moya-Moya, AVC itératifschez l'enfant drépanocytaire homozygote.
- ✧ *certaines intoxications chroniques* : plomb, mercure...
- ✧ *autres maladies métaboliques* :

– Pathologies du métabolisme intermédiaire : très diverses, le déficit enzymatique peut s'exprimer par une carence de production énergétique (pathologie mitochondriale) avec une atteinte souvent pluriviscérale. Une intoxication endogène (aciduries organiques, aminoacidopathies) chronique (la phénylcétonurie) ou aiguë (savoir l'évoquer à tout âge lorsqu'un nouveau-né, un nourrisson, ou un enfant présente une dégradation neurologique avec coma et souvent des signes digestifs associés (favorisés par le stress, le jeûne)). Une interférence avec la synthèse de neurotransmetteurs.

– Pathologie du métabolisme des métaux, surtout le cuivre.

2. Au stade radiologique :

Les anomalies du signal en IRM de la substance blanche :

- *Substance blanche profonde* : atteinte souvent symétrique et bilatérale :
 - Adrénoleucodystrophie
 - Leucodystrophie de Krabbe
 - Lésions post radiques

- *Atteinte non systématisée, bilatérale et symétrique* :
 - Maladies métabolique : hyperhomocystéinémies, sialidoses, céroïde
 - lipofuscinose, gangliosidoses, phénylcétonurie.
 - Muccopolysaccharidoses (espaces de virchow-robin franchements élargis)
 - Syndrome de Lowe
 - Leucomalacie périventriculaire

- *Substance blanche sous-corticale* :
 - Galactosémie
 - Acidurie L2 hydroxyglutarique (atrophie cérébelleuse associée)
 - Maladie de Kern et Sayre
 - Maladie d'Alexander (atteinte frontale, kyste du septum, macrocrânie)

3. Au stade biochimique : La pseudodéficiência en arylsulfatase

A : [45, 46, 47]

C'est un phénomène estimé chez 10% de la population caractérisé par une diminution de l'activité enzymatique de l'arylsulfatase A sans développer la maladie. Il complique le diagnostic précoce chez la famille atteinte d'une LDM.

Il est dû à 2 mutations alléliques de type transition de la base A par G :

- une mutation asn 350 ser ou N350S, causant la perte d'un site de N-glycosilation,
- l'autre se produit dans l'exon 8 à la première extrémité 3 du gène,
- entraînant la perte d'un signal de polyadénilation (c2723 A>G).

IX. PRISE EN CHARGE :

Aucun traitement à visée curative n'existe actuellement.

Dans le cas des maladies lysosomales, il est difficile, voire impossible, d'intervenir pour limiter la quantité de substrat car ces substrats qui s'accumulent ne proviennent pas directement de l'alimentation, et les mécanismes métaboliques qui gouvernent leur synthèse dans l'organisme sont d'une grande complexité.

En revanche, il est possible d'intervenir pour corriger le déficit enzymatique, et depuis une date récente, on envisage l'apport d'un gène normal.

La prise en charge de la LDM repose essentiellement sur le traitement symptomatique et la prise en charge psychologique.

Par ailleurs ; chez les individus atteints d'une forme infantile ou d'une forme juvénile de la maladie asymptomatique, une greffe de moelle osseuse peut être envisagée pour stabiliser les fonctions neurocognitives, mais sans garantie d'efficacité. La thérapie enzymatique substitutive et la thérapie génique sont à l'étude.

Le traitement préventif impose de faire un conseil génétique et éventuellement un diagnostic prénatal, ces derniers sont les seuls moyens pour éviter la maladie surtout dans notre contexte marocain.

1. Prise en charge des symptômes :

Indispensable pour essayer d'améliorer la qualité de vie du malade ; impliquant les médecins pédiatres, neurologues, généticiens, ophtalmologues, spécialistes d'orthopédie et de rééducation.

Elle repose essentiellement sur la lutte contre la douleur, la raideur, la spasticité, l'épilepsie, traitement des complications orthopédiques et broncho-pulmonaires et l'alimentation entérale pour permettre un apport nutritionnel suffisant.

2. Prise en charge psychologique :

Cette prise en charge doit concerner non seulement le patient, mais également les frères et sœurs des garçons atteints, les parents, le conjoint et bien souvent plusieurs membres de la même famille.

3. Greffe de la moelle osseuse :

C'est le seul traitement qui permet, lorsqu'il est effectué au tout début de la maladie, avant l'apparition de signes de dégradation neurologique, de stabiliser ou de faire régresser les lésions cérébrales de démyélinisation.

Par la greffe de moelle osseuse (GMO), on vise à reconstituer le système hématopoïétique d'un malade à l'aide des cellules souches d'un donneur sain et immuno-compatible. C'est une thérapie lourde et risquée, consiste à détruire la moelle osseuse par chimiothérapie avant de lui injecter le greffon provenant d'un donneur compatible. Ce processus dure 18 mois en moyenne.

Les nouvelles cellules sanguines circulantes et les histiocytes qui peuplent les organes deviendront une source d'enzymes à vie. L'enzyme sécrétée dans la circulation pourra être internalisée par endocytose dans des cellules à distance.

[48]

Cette thérapeutique peut, chez certaines personnes avec LDM, stopper les dégâts du système nerveux central (avec preuves électrophysiologiques), prévenir la détérioration mentale et améliorer le QI (quotient intellectuel) verbal et moins fréquemment une amélioration de la conduction nerveuse périphérique surtout chez l'adulte. Ces résultats sont reportés au cas par cas et aucune large étude clinique n'est encore établie.

Cependant, en raison de la quasi-impossibilité de trouver un donneur 100% compatible, les risques de rejet sont importants ; et pendant plusieurs semaines le patient reste très vulnérable aux infections et doit vivre sous bulle stérile.

3.1 Résultats cliniques :

a. Résultats de la transplantation pour la forme infantile de LDM :[49,50]

Plusieurs cas de malades atteints de leucodystrophie métachromatique, de forme infantile, ont reçu une GMO. Malgré l'obtention de concentrations enzymatiques comparables à celles des donneurs, aucune régression des signes n'a été rapportée et, dans la majorité des cas, la maladie a évolué progressivement.

La GMO ne semble donc pas être efficace dans les maladies avec signes neurologiques sévères déjà installés, à l'exception du cas publié en 1990 par W. Krivit *et al.*, d'un enfant qui a eu une amélioration neurologique post-GMO.

Concernant la mortalité post-transplant, l'étude européenne des soixante-trois enfants transplantés a montré qu'elle était de 10% dans les cas ayant reçu une moelle identique dans le système HLA et de 20% à 25% si elle provenait de donneurs extérieurs à la famille.

Par ailleurs, il faut mentionner le rejet qui est à l'origine de l'insuccès de certaines greffes.

b. Transplants pour LDM juvénile et de l'adulte [51, 52, 53, 54] :

Ces deux formes de la maladie évoluent à un rythme plus lent.

Des meilleurs résultats ont été publiés chez les gens qui ont reçu une greffe avant que les symptômes de la maladie apparaissent ou à un stade précoce de la maladie.

Dans les rapports publiés de greffes pour les enfants plus âgés et les jeunes adultes, la greffe a réussi à arrêter des détériorations du système nerveux chez certains patients. La capacité mentale de ces patients est restée la même ou dans certains cas peu améliorée. Chez d'autres patients, la greffe n'a pas empêché la maladie et les dommages ont continué après la transplantation.

4. Enzymothérapie substitutive :

L'enzymothérapie de substitution est un traitement qui consiste à administrer une enzyme fabriquée artificiellement (par génie génétique) pour remplacer l'enzyme naturelle manquante (du fait d'une maladie génétique).

4.1 Résultats expérimentaux : [55]

Précédemment, des études sur des souris déficientes en ASA ont montré que l'enzymothérapie substitutive pouvait être un traitement prometteur.

La souris déficiente en ASA présentant une forme de LDM atténuée, n'a pas permis d'étudier les réponses thérapeutiques liées aux symptômes neurologiques graves qui dominent dans la LDM. Des souris présentant une forme aggravée de LDM avec une démyélinisation progressive ont alors été générées puis traitées par enzymothérapie pendant 16 semaines, à raison d'une injection de 20 mg/kg d'enzyme humaine ASA normale par voie intraveineuse chaque semaine.

Afin d'analyser les effets du traitement en fonction du stade de la maladie, l'enzymothérapie a été injectée aux souris à 3 âges différents : 4 mois (stade pré-symptomatique), 8 mois (stade précoce de la LMD) et 12 mois (stade tardif de la maladie).

L'accumulation de sulfatides dans le cerveau, la vitesse de conduction nerveuse et les troubles du comportement sont améliorés seulement chez les souris traitées au stade précoce de la maladie démontrant ainsi que l'efficacité du traitement est âge-dépendant. Plus le traitement est commencé tôt, plus la maladie des souris s'améliore.

4.2 Résultats cliniques :

En 2007, le laboratoire Zymenex au Danemark a conduit un essai d'enzymothérapie substitutive avec l'enzyme arylsulfatase A humaine (appelée **Metazym**) pour la leucodystrophie métachromatique. [56]

Durant cet essai poursuivi par le laboratoire Shire HGT, l'enzyme était administrée aux patients par voie intraveineuse toutes les 2 semaines.

Vu l'inefficacité du traitement, le développement de cette formulation d'enzyme dérivée de cellules non humaines a été arrêtée.

Une nouvelle formulation de l'enzyme dérivée, cette fois, de cellules humaines a ensuite été développée par Shire sous le nom d'enzyme HGT-1110.

Celle-ci est actuellement testée au Danemark et en France chez des patients atteints de leucodystrophie métachromatique dans le cadre d'un essai clinique au cours duquel l'enzyme est injectée directement dans le système nerveux central du malade (voie intrathécale) une semaine sur deux.[57]

L'essai thérapeutique comprend une phase I pour l'étude de la sécurité et de la tolérance. Les patients sont ensuite suivis dans une étude de phase II pour l'étude de la dose-réponse.

Comme tout essai, des critères d'inclusion et d'exclusion sont imposés comme celui de ne pas avoir bénéficié d'une greffe de moelle osseuse, d'être dans une certaine tranche d'âge (moins de 8 ans) avec des premiers symptômes ayant débuté avant 30 mois ou encore d'être en capacité d'effectuer certains gestes (station debout et quelques pas aidés).

5. Thérapie génique : [57 ,58 ,59 ,60]

La thérapie génique (TG) peut être définie comme l'utilisation de l'ADN en tant que médicament.

Elle repose sur l'introduction dans l'organisme atteint, de la version normale du gène défectueux responsable de cette maladie.

Les premières expériences de transfert génétique ont été conduites début 2010 en Italie (San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Milan).

Huit enfants atteints de leucodystrophie métachromatique ont été greffés avec leurs propres cellules de la moelle osseuse génétiquement corrigées à l'aide d'un vecteur-médicament dérivé du virus du SIDA, transportant le gène humain *ARSA* normal.

L'objectif de l'étude a consisté à évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement.

EN 2012 les premiers résultats étaient publiés :

- Au vu de l'évolution de la maladie chez ses 2 frères malades non traités : le premier patient traité aurait dû développer les premiers symptômes de la maladie à l'âge de 18 mois et finir en chaise roulante à l'âge de 30 mois. Ce patient à l'âge de 28 mois avait la possibilité de se mettre debout de façon indépendante et avait seulement besoin d'une aide pour marcher et courir.
- Trois malades avec une forme infantile tardive pré-symptomatique de la maladie ont été traités.
- Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté.

En 2013 un deuxième essai de thérapie génique pour la leucodystrophie métachromatique devrait démarrer en France.

Comme l'essai précédent, il étudie l'innocuité et l'efficacité d'un vecteur-médicament AAV10 avec le gène humain *ARSA* normal qui sera délivré au malade par injection intracérébrale simultanée dans 12 sites différents du cerveau.

Jusqu'à ce jour, les résultats de cet essai sont indisponibles.

Pour nos patients, aucun traitement n'a été prodigué hormis un traitement symptomatique posé sur la rééducation et la prise en charge des complications orthopédiques et broncho-pulmonaires.

6. Conseil génétique :

Les familles affectées par la leucodystrophie métachromatique doivent bénéficier d'un conseil génétique pour dépister les sujets hétérozygotes, discuter les chances d'avoir à posteriori un enfant atteint et faire un diagnostic précoce de la maladie afin de discuter un traitement éventuel, avant l'apparition des symptômes, qui serait relativement plus efficace.

X. PRONOSTIC : [61]

En 2010 une analyse de survie regroupée de 303 cas de leucodystrophie métachromatique a été réalisé aux États-Unis, et publiée sous les rapports de cas simples et de petites séries sur une période de près de 80 ans.

Elle avait estimé que l'âge moyen de décès à :

- 4,2 ans pour la forme infantile
- 17,4 ans pour la forme juvénile
- 43,1 ans pour la forme adulte
- La survie à 5 ans après apparition des symptômes était de :
 - 24,9% pour la forme infantile
 - 70,3% pour la forme juvénile
 - 88,6% pour la forme adulte.

On a constaté aussi qu'au fil du temps la survie à 5 ans après 1990 est significativement meilleure que celle des cas rapportés avant 1970 et cela pour tous les sous-types de LDM ; malgré le fait qu'aucun changement dans le traitement ne s'est produit, probablement en raison de l'amélioration des soins de soutien (*Tableau VII*).

Tableau VII: l'âge moyen de décès et survie dans les différents types de LDM [61]

	Forme infantile tardive de LDM	Forme juvénile de LDM	Forme adulte de LDM
Age moyen de décès (ans)	4.2	17.4	43.1
Survie à 5 ans (en %)	24,9	70,3	88,6
Survie à 5 ans depuis 1990 (en %)	52	100	95
Survie à 5 ans (en %) avant 1970	14	46	67



Conclusion

La leucodystrophie métachromatique est une sphingolipidose rare. Elle est héréditaire à transmission autosomique récessive.

Elle peut survenir à tout âge, mais la forme infantile est la plus fréquente.

Le diagnostic de la maladie a bénéficié du progrès d'une part de l'imagerie par résonance magnétique qui garde un intérêt considérable dans l'orientation causale et d'autre part de la biologie moléculaire qui reste le seul examen capable d'affirmer le diagnostic prénatal, ainsi que le diagnostic des sujets hétérozygotes et d'éliminer les pseudo-déficiences en arylsulfatase A.

Cependant, la LDM reste une maladie relativement peu connue chez les médecins, de ce fait elle constitue un réel problème de santé dans notre pays vu la fréquence élevée des mariages consanguins.

Alors que plusieurs projets thérapeutiques à visée curative sont pratiqués à l'étranger, le traitement dans notre pays est essentiellement symptomatique ; il est onéreux car il nécessite l'intervention de différents spécialistes : psychologues, neurologues, neuropédiatres, kinésithérapeute

Le conseil génétique et le diagnostic prénatal sont essentiels pour aider à éviter la maladie.



Résumés

RESUME

Titre : Leucodystrophie métachromatique : à propos de quatre cas et revue de littérature.

Auteur : Reguig Nezha

Mots clés : Leucodystrophie métachromatique- Maladie lysosomale- Arylsulfatase A- Démyélinisation - Régression psychomotrice.

La leucodystrophie métachromatique est une maladie de surcharge lysosomale héréditaire à transmission autosomique récessive. Elle est due au déficit de l'enzyme arylsulfatase A ou de sa protéine activatrice la saposine B.

Le tableau clinique varie en fonction de l'âge de l'installation des signes neurologiques. Ainsi on distingue trois formes dont la plus fréquente est la forme infantile. Le diagnostic paraclinique repose essentiellement sur les données de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale et le dosage de l'arylsulfatase A.

Des approches thérapeutiques ont été développées pour avoir une thérapie efficace de cette maladie, qui reste toujours létale. Cependant, le conseil génétique et le diagnostic prénatal sont les seuls moyens pouvant aider à éviter la transmission de la maladie.

Dans ce travail, et à travers une étude de 4 cas diagnostiqués au service de pédiatrie PII à l'hôpital d'enfant de Rabat, nous faisons connaître les caractéristiques cliniques et paracliniques de la maladie, ainsi que l'actualité dans le domaine de recherche thérapeutique.

SUMMARY

Title: Metachromatic leukodystrophy: about four cases and review of literature.

Author: Reguig Nezha

Keywords: Metachromatic leukodystrophy; Lysosomal disease; Arylsulfatase A; Demyelination; Psychomotor regression.

Metachromatic Leukodystrophy is a storage lysosomal disorder with an autosomal recessive transmission.

It is due to a deficiency of the enzyme arylsulfatase A or his activator protein known as SAP-B or saposin B.

The clinical presentation and disease course of MLD can be classified into three clinical forms; which are determined on the basis of the age of onset of first symptoms however the late infantile form is the most common form.

Paraclinical diagnosis is based on the brain magnetic resonance imaging and the dosage of the arylsulfatase A.

Many therapeutic projects have been developed to obtain an efficient therapy for this lethal disease. However, genetic counselling and prenatal diagnosis are the only means that can help to avoid the disease.

In this work, and through a study of 4 cases diagnosed in the paediatric department PII at the child hospital of Rabat , we demonstrate the clinical and paraclinical characteristics of the disease, the news in the field of therapeutic research.

الملخص

العنوان: حثل المادة البيضاء المتبدل اللون: بصدد أربع حالات ودراسة الادبيات

المؤلفة: الركيك نزهة

الكلمات الأساسية: حثل المادة البيضاء المتبدل اللون – الداء اليحلولي – أرييل سيلفاتاز أ- تحلل الميالين – تقهقر حركي نفسي.

يعتبر حثل المادة البيضاء المتبدل اللون مرضا وراثيا للتحميل اليحلولي ذا انتقال صبغي متنح، ينتج عن عوز أنزيم أرييل سيلفاتاز أ أو عن بروتينه المنشط السابوزين ب.

الأعراض السريرية تختلف حسب سن ظهور العلامات العصبية، بحيث تميز ثلاثة أشكال ويعتبر الشكل الطفلي الأكثر ترددا. بينما ينبنى التشخيص اللاسريري بالأخص على التصوير بالرنين المغناطيسي الدماغى وعلى تقدير جرعات الأرييل سيلفاتاز أ.

طورت حاليا مقاربات علاجية من أجل الحصول على علاج فعال لهذا المرض الذي يظل مميتا، لكن لا بد من اتخاذ وسائل لتجنبه كالاستشارة الوراثية والتشخيص السابق للولادة.

من خلال هذا العمل، وعبر دراسة لأربع حالات مشخصة في مصلحة طب الأطفال بمستشفى الأطفال بالرباط، سنتعرف الخصائص السريرية واللاسريرية لهذا المرض، وكذلك مستجدات البحث العلاجي.



Références



- [1] Powers J.M Rubio A. Selected leukodystrophies Semin. *Pediatr.Neurol.*1995,2(3): 200-210.
- [2] M.Toga, M. berard-badier, N.Pinsard, D.Gambarelli, J.Hassoun et M.F.Tripler Etude Clinique, histologique et ultrastructurale de quatres cas de leucodystrophie métachromatique infantile et juvenile. *Acta neuropath.(berl.)* 21, 23-38 (1972)
- [3] D.P. Germaina,b,c,* , C. Bouclyb,c, R.Y. Carlierd, E. Caudronb, P. Charliere, F. Colasd, F. Jabbourc, V. Martinezf , S. Mokhtarid, D. Orlikowskia,g, N. Pellegrinig, C. Perronnea,h, H. Prigenti , R. Rubinsztajnj , K. Benistanb Therapies enzymatiques substitutives des maladies lysosomales *La Revue de Médecine interne* 31 (2010) S279-S288.e3 : 13
- [4] SOUTHERN E.M : Detection of specific sequences Among DNA fragments separated by gel electrophoresis: *J. Mol. Biol.*, 1975, n°98, p.503-517.
- [5] Bellettato CM, Scarpa M. Pathophysiology of neuropathic lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:347–62.
- [6] Turpin J.-C., Gray F. et Baumann N. Leucodystrophies Editions Techniques-Ency.Méd.Chir.(Paris-France) Neurologie 1994 ; 17-076-D-10, 16p.
- [7] Heim P, Claussen M, Hoffmann B, et al. Leukodystrophy incidence in Germany. *American journal of medical genetics* 1997;71:475-8.

- [8] Ozkara H.A., Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey Brain Dev. 2004;26: 363-366.
- [9] Recensement de l'association européenne de leucodystrophies « ELA » en 2008. www.ela.com
- [10] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (March 4, 2004).available on <http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/disorders/meta_leu_doc.htm>
- [11] J Zlotogora, G Bach, Y Barak, and E Elian Metachromatic leukodystrophy in the habbanite Jews: high frequency in a genetic isolate and screening for heterozygotes. Am J Hum Genet. 1980 September; 32(5): 663–669.
- [12] Futerman, A.H. and Riezman, H. (2005) The ins and outs of sphingolipid synthesis. Trends Cell Biol, 15, 312-318
- [13] Caroline Fasano, Abel Hiol, Jean-Pierre Miolan, Jean-Pierre Niel S n° 4, vol. 22, avril 2006 Les sphingolipides : vecteurs d'agents pathogènes et cause de maladies génétiques. MEDECINE/SCIENCES 2006 ; 22 : 411-5
- [14] Futerman AH1, van Meer G; The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 Jul;5(7):554-65.

- [15] Lukatela, G., Krauss, N., Theis, K., Selmer, T., Gieselmann, V., von Figura, K., Saenger, W. Crystal structure of human arylsulfatase A: the aldehyde function and the metal ion at the active site suggest a novel mechanism for sulfate ester hydrolysis. *Biochemistry* vol. 37, 3654-3664, 1998. [PubMed: 9521684]
- [16] Ilhem Barboura, Salima Ferchichi, Azza Dandana, Zaineb Jaidane, Souhaira Ben Khelifa, Hinda Chahed, Rachida Ben Mansour, Saber Chebel, Irène Maire, Abdelhedi Miled. La leucodystrophie métachromatique: Aspects clinique, biologique et thérapeutique. *Ann Biol Clin* 2010 ; 68 (4) : 385-91
- [17] Frédérique Sabourdy, Blandine Kedjouar, S. Caroline Sorli, Sandra Colié, Delphine Milhas, Yahya Salma, Thierry Levade □ Functions of sphingolipid metabolism in mammals - Lessons from genetic defects *Biochimica et Biophysica Acta* 1781 (2008) 145–183
- [18] Whitfield PD, Sharp PC, Johnson DW, Nelson P, Meikle PJ. Characterisation of urinary sulfatides in metachromatic leukodystrophy using electrospray ionisation-tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab* 2001 ; 73 : 30-7.
- [19] Shilpa A Patil, Gustavo HB Maegawa. Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. *Drug Design, Development and Therapy* (2013):17
- [20] Muhammad Saad Ali Mallick, Ansab Godil, Akash Khetpal, Ather Hasan Rizvi, Fahad Khan Infantile metachromatic leukodystrophy in an 18 month old girl. *J Pak Med Assoc* Vol. 66, No. 9, September 2016

- [21] Grégoire, Anne M.D; Périer, Olivier M.D.; Dustin, Pierre Jr. MD. Metachromatic Leukodystrophy, An Electron Microscopic Study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*: October 1966 - Volume 25 - Issue 4
- [22] M.A. Rafai, S. Oumari, F.Z. Boulaajaj, S. Manaf, B. El Moutawakkil, H. Fadel, I. Slassi. Leucodystrophie métachromatique de l'enfant à révélation inhabituelle ; *Feuillets de radiologie* 2011;51:9-12
- [23] M Safi, Y Asmama, H Talbaoui, L Chabraoui, Y Kriouile. Leucodystrophie métachromatique : à propos de quatre cas et revue de littérature. *Research fr* 2014;1:886
- [24] J Bosch Ep, Hart MN. (1978). Late adult-onset metachromatic leucodystrophy. Dementia and polyneuropathy in a 63 year-old-man. *Arch Neurol*, 35: 475-7.
- [25] Neurological presentations of lysosomal diseases in adult patients. F. Sedel, J.-C. Turpin, N. Baumann, *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163: 10, 919-929.
- [26] 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
- [27] Ponsot G., Arthuis M., Dulac O. *Neurologie Pédiatrique* 2^e Edition, édition Flammarion, Paris, 1998 :735-742

- [28] A Ladoux, M zo'o, C Cellier, M Brasseur, D eurin, J thiébot, P Ledosseur . IRM de la myélinisation cérébrale normale et application au diagnostic des leucodystrophies. JFR 2008
- [29] B. Husson. Anomalies du signal en IRM de la substance blanche cérébrale chez l'enfant. Interpretation et diagnostic. Elsevier masson 2006 31-628-A-10
- [30] Kim TS et al. MR of childhood metachromatic leukodystrophy. AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18:733-8
- [31] Kendall BE. disorders of lysosomes, peroxysomes and mitochondria. AJNR Am j neuroradiol 2000; 21:1099-109
- [32] Percy, A.K. and Brady, R.O. (1968) Metachromatic leukodystrophy: Diagnosis with samples of venous blood. Science 161,594-595.
- [33] Diez-Roux G, Ballabio A. Sulfatases and human disease. Ann Rev Genomics Hum Genet 2005 ; 6 : 355-79.
- [34] Maire I, Caillaud C, Froissart R, Vanier M. Diagnostic biologique et moléculaire des maladies de surcharge lysosomale. Atlas des maladies de surcharge lysosomales. VML, 2007. www.vml-asso.org.
- [35] Marvin R. Natowicz, Urine sulfatides and the diagnosis of metachromatic leukodystrophy. Clinical Chemistry 42:2 232-238 (1996)
- [36] Geurts van Kessel, AHM, Westerveld, A., de Groot, PG, Meera Khan, P., Hagemeyer, A. Regional localization of the genes coding for human ACO2, ARSA, and NAGA on chromosome 22. Cytogenet. Cell Genet. vol. 28, 169-172, 1980. [PubMed: 7192199]

- [37] Hors-Cayla, MC, Heuertz, S., Van Cong, N., Weil, D., Frezal, J. Confirmation of the assignment of the gene for arylsulfatase A to chromosome 22 using somatic cell hybrids. *Hum. Genet.* vol. 49, 33-39, 1979. [PubMed: 38202]
- [38] Kappler, J., Leinekugel, P., Conzelmann, E., Kleijer, WJ, Kohlschutter, A., Tonnesen, T., Rochel, M., Freycon, F., Propping, P. Genotype phenotype relationship in various degrees of arylsulfatase A deficiency. *Hum. Genet.* vol. 86, 463-470, 1991. [PubMed: 1673113]
- [39] Cesani M, Capotondo A, Plati T, Sergi LS, Fumagalli F, Roncarolo MG, et al. Characterisation of new arylsulfatase A gene mutations reinforces genotype-phenotype correlation in metachromatic leukodystrophy. *Hum Mutat* 2009 ; 30 : 936-45.
- [40] Clouter-Mackie MB, Gagnier L. Spectrum of mutations in the arylsulfatase A gene in a Canadian collection including two novel frameshift mutations, a ion (C488R) and an MLD mutation (R84) in cis with a pseudodeficiency allele. *Mol Genet Metab* 2003 ; 79:918.
- [41] Biffi A, Cesani M, Fumagalli F, Del Carro U, Baldoli C, Canale S, et al. Metachromatic leukodystrophy – mutation analysis provides further evidence of genotype–phenotype correlation. *Clin Genet* 2008 ; 74 : 349-57.
- [42] Ana Maria Lopes Marcão; Arylsulfatase A: Genetic Epidemiology and Structure / Function Studies. Porto, 2003

- [43] Hiraiwa, M., Soeda, S., Kishimoto, Y., O'Brien, J. S. Binding and transport of gangliosides by prosaposin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*89: 11254-11258, 1992. [PubMed: 1454804]
- [44] Rorman, E. G., Scheinker, V., Grabowski, G. A. Structure and evolution of the human prosaposin chromosomal gene. *Genomics* 13: 312-318, 1992. [PubMed: 1612590]
- [45] Maire I. Diagnostic prénatal (DPN) des maladies héréditaires du métabolisme (MHM). *Biotribune* 2004 ; 12 : 56-9.
- [46] Prevalence of arylsulfatase A pseudodeficiency allele in metachromatic leukodystrophy patients from Poland. Lugowska A, Czartoryska B, Tyłki- Szymańska A, Bisko M, Zimowski JG, Berger J, Molzer B. *Eur Neurol.* 2000;44(2):104-7.
- [47] Nelson, PV, Carey, WF, Morris, CP Population frequency of the arylsulphatase A pseudo-deficiency allele. *Hum. Genet.* vol. 87, 87-88, 1991. [PubMed: 1674719]
- [48] Barth, ML, Ward, C., Harris, A., Saad, A., Fensom, A. Frequency of arylsulphatase A pseudodeficiency associated mutations in a healthy population. *J. Med. Genet.* vol. 31, 667-671, 1994. [PubMed: 7815433]
- [49] Bou-Gharios G, Abraham D, Olsen I. Lysosomal storage diseases : mechanisms of enzyme replacement therapy. *Histochem J* 1993 ; 25 : 593-605.

- [50] Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni R, Ringden O, Kapaun P, *et al.* Allogenic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. *Lancet* 1995 ; 345 :1398-402.
- [51] Malm G, Ringdén O, Winiarski J, *et al.* Clinical outcome in four children with metachromatic leukodystrophy treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(6):1003-1008.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8807106>
- [52] Kapaun P, Dittmann RW, Granitzny B, *et al.* Slow progression of juvenile metachromatic leukodystrophy 6 years after bone marrow transplantation. *Journal Child Neurol.* 1999; 14(4):222-228.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10334395>
- [53] Navarro C, Fernández JM, Domínguez C, Fachal C, Alvarez M. Late juvenile metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplantation; a 4-year follow-up study. *Neurology.* 1996; 46(1):254-256.
- [54] Kidd. Long term stabilization after BMT in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Arch neurol* 1998; 55:98
- [55] Solders G, Celsing G, Hagenfeldt L, Ljungman P, Isberg B, Ringden O. Improved peripheral nerve conduction, EEG and verbal IQ after bone marrow transplantation for adult metachromatic leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(11):1119-1122.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9877277>

- [56] F. Matthes, S. Stroobants, D. Gerlach, C. Wohlenberg, C. Wessig, J. Fogh, V. Gieselmann, M. Eckhardt, R. D’Hooge, U. Matzner. Efficacy of enzyme replacement therapy in an aggravated mouse model of metachromatic leukodystrophy declines with age. *Hum Mol Genet.* 2012, 21(11):2599-609.
- [57] Dali C, Lund AM. thérapie enzymatique substitutive par intraveineuse pour la leukodystrophie metachromatique (MLD). Congrès “Annual Clinical Genetics Meeting”, Tampa, Floride (USA), 25-29 mars 2009.
- [58] 20 ans de recherche sur les leucodystrophies. ELA association Available on <http://ela-asso.com/wp-content/uploads/2012/12/ELA-Bilan-20-ans-recherche-sur-les-leucodystrophies.pdf>
- [59] Kahn A. Thérapie génique, l’ADN médicament. Paris : John Libbey Eurotext, 1993 :135-9.
- [60] Clinical trial of gene therapy in metachromatic leukodystrophy. Available on www.sanraffaele.org/msessa_eng.html
- [61] Asif Mahmood, Metachromatic Leukodystrophy: A Case of Triplets With the Late Infantile Variant and a Systematic Review of the Literature. *Journal of Child Neurology*, Vol. 25, No. 5, 572-580 (may 2010)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- œ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- œ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- œ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- œ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- œ Les médecins seront mes frères.*
- œ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- œ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- œ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- œ Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - و أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - و أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
 - و أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - و أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف و التقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - و أن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - و أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - و أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - و أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.
- و الله على ما أقول شهيد.

حثل المادة البيضاء المتبدل اللون:
بصدد أربع حالات ودراسة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: نزهة الركيك

المردادة في: 05 أكتوبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: حثل المادة البيضاء المتبدل اللون - الداء اليحلولي - أريبل سيلفاتاز أ -
تحلل الميالين - تقهقر حركي نفسي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: العياشي الشبراوي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

مشرف

السيدة: بدر السعود بنجلون الضخامة

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: لياء كربوبي

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ مبرز في طب الأطفال