

FICHE DE SYNTHÈSE

LEUCODYSTROPHIE MÉTACHROMATIQUE (LDM)

Dr Caroline Sevin

Médecin en neuropédiatrie à l'hôpital Bicêtre
et médecin coordonnateur du centre de référence
des leucodystrophies.

Définition de la LDM

La LDM est une **maladie de la myéline** qui touche à la fois le cerveau, la moelle épinière et les nerfs périphériques. Cette pathologie, héréditaire et dégénérative, appartient au groupe des maladies de surcharge lysosomale. Elle est l'une des **leucodystrophies les plus fréquentes**.

Manifestations cliniques de la LDM

En France, la forme la plus courante est la **forme infantile tardive**, dont les premiers symptômes apparaissent avant l'âge de 2 ans et demi. **Après un développement normal de l'enfant, une régression rapide des capacités motrices** (notamment de la marche) **et cognitives** survient, aboutissant en quelques mois à un **état grabataire puis à un décès précoce**. Il existe également des formes juvéniles et des formes adultes, caractérisées par un début plus tardif et une évolution moins rapide.

Diagnostic de la LDM

La **première étape est l'évaluation clinique** : le patient présente des symptômes moteurs ou comportementaux (selon la forme et l'âge de début). À ce sujet, **il est essentiel d'être attentif aux inquiétudes des parents**. L'examen neurologique conduit généralement à la réalisation d'une IRM cérébrale qui révèle des anomalies de la substance blanche, caractéristiques d'une leucodystrophie (mais elle peut être normale au début dans la forme infantile tardive). Pour confirmer le diagnostic de LDM, un **dosage sanguin de l'activité de l'enzyme arylsulfatase A**, impliquée dans la dégradation de certains lipides cérébraux et déficitaire dans cette maladie, est réalisé. Un **dosage urinaire des sulfatides**, qui s'accumulent en raison du déficit enzymatique, est également effectué. Enfin, des **mutations du gène ARSA** sont recherchées. L'étude des vitesses de conduction nerveuses permet de dépister une atteinte des nerfs périphériques (neuropathie périphérique).

Il est essentiel de dépister les petits frères et sœurs d'un enfant atteint de LDM, car aujourd'hui ils peuvent bénéficier d'un traitement par thérapie génique ex vivo.

Prise en charge de la LDM

À ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour stopper la progression de la LDM dans les formes précoces de la maladie si des symptômes sont déjà présents (ce qui est le plus souvent le cas chez les cas index). Seuls des **traitements symptomatiques** peuvent être instaurés pour soulager les douleurs, réduire la raideur, gérer les mouvements anormaux, les problèmes nutritionnels ou les complications orthopédiques. Un soutien psychologique pour les familles touchées est également essentiel. Dans les formes tardives de LDM, au début des symptômes ou juste avant leur apparition, une **greffe de moelle osseuse** peut être envisagée. Bien qu'elle puisse améliorer l'état du patient, elle ne permet pas d'arrêter complètement l'évolution de la maladie.

Un **traitement de thérapie génique ex vivo** est disponible. Il consiste à prélever des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse du patient, à les corriger grâce à un vecteur de thérapie génique, puis à les réadministrer. C'est une procédure lourde. En France, ce traitement peut être **proposé (actuellement en accès précoce) avant l'apparition des symptômes dans les formes précoces de LDM**, offrant ainsi la possibilité de prévenir le développement de la maladie. Le dépistage précoce dans la fratrie d'un enfant atteint est donc essentiel.

Les **associations de patients telles qu'ELA ou Vaincre les Maladies Lysosomales** jouent un rôle crucial en apportant un soutien global aux familles.

Perspectives d'évolution de la prise en charge de la LDM

Pour les enfants et les adultes qui sont les premiers atteints dans une famille (cas index), les options restent limitées, bien que des avancées aient été réalisées dans la gestion des symptômes. La thérapie génique ex vivo est un réel progrès, mais elle est réservée aux patients présymptomatiques. Le **dépistage néonatal, qui devrait être mis en place dans les prochaines années**, permettra de traiter un plus grand nombre de patients avant l'apparition de la maladie.