

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Adrénoleucodystrophie

Texte du PNDS

Septembre 2021

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

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



Table des matières

Liste des abréviations	5
1 Synthèse à destination du médecin traitant	7
▶ Quels sont les symptômes de l'ALD ?.....	7
▶ Prise en charge diagnostique : quand suspecter une ALD ?.....	7
▶ Prise en charge diagnostique : confirmation du diagnostic	7
▶ Prise en charge thérapeutique et suivi.....	8
▶ Conclusion	8
▶ Rôle du médecin traitant ou du pédiatre dans la prise en charge du patient.....	8
▶ Les "contacts utiles"	8
2 Introduction.....	9
▶ L'adrénoleucodystrophie : maladie génétique héréditaire.....	9
▶ Prévalence de l'ALD.....	9
▶ Formes cliniques du spectre phénotypique de l'adrénoleucodystrophie	9
▶ Traitements	10
▶ Particularités liées à l'ALD	10
3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	11
4 Diagnostic et évaluation initiale du patient symptomatique	12
4.1 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic	12
4.1.1 Épidémiologie	12
4.1.2 Classification et phénotypes.....	12
4.1.3 Signes cliniques, examen physique.....	14
▶ ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD) et de l'adolescent (Ado-CALD).....	14
▶ ALD cérébrale de l'adulte (A-CALD).....	15
▶ ALD cérébrale arrêtée ou chronique.....	16
▶ Atteinte médullaire et du nerf périphérique, adrénomyéloneuropathie (AMN)	17
▶ Atteinte cognitive et psychiatrique	17
▶ Insuffisance surrénalienne	18
▶ Insuffisance testiculaire.....	18
4.2 Examens paracliniques et confirmation du diagnostic	18
4.2.1. IRM cérébrale	18
▶ Aspect IRM chez l'enfant (C-CALD).....	18
▶ Aspect IRM chez l'adulte (AMN et A-CALD)	19
4.2.2 Electrophysiologie.....	20
4.2.3 Bilan hormonal.....	21
▶ Bilan surrénalien.....	21
▶ Bilan des fonctions testiculaires.....	21
4.2.4 Diagnostic biochimique	21
▶ Dosage des acides gras à très longues chaînes	21
▶ Dosage de C26 :0-Lysophosphatidyl-CoA.....	22
4.2.5 Diagnostic moléculaire	22
▶ Études fonctionnelles sur cellules	23
▶ Enquête familiale	23
▶ Diagnostic prénatal	23
4.2.6 Dépistage néonatal	24
4.3 Diagnostics différentiels selon le type de présentation.....	24
▶ Insuffisance surrénalienne basse	24
▶ Forme cérébrale d'ALD.....	24

▶ AMN	25
4.4 Physiopathologie	25
4.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic.....	26
4.6 Annonce du diagnostic information du patient, conseil génétique.....	28
▶ Annonce du diagnostic	28
▶ Conseil génétique.....	29
▶ Diagnostic présymptomatique	29
▶ Mode de transmission	30
▶ Probabilités évolutives du spectre clinique de l'ALD.....	30
▶ Diagnostic prénatal	31
5 Prise en charge thérapeutique	31
5.1 Objectifs	31
5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination	32
5.3 Prise en charge thérapeutique et suivis clinique et pharmacologique	33
5.3.1 Traitement symptomatique.....	33
5.3.1.1 Chez l'enfant.....	33
▶ Douleur	34
▶ Spasticité	34
▶ Troubles de l'oralité et troubles de déglutition	35
▶ Convulsions	35
▶ Évaluation du polyhandicap et de son évolutivité	36
▶ Accompagnement du patient et de la famille en situation de fin de vie	38
5.3.1.2 Chez l'adulte	39
▶ Spasticité	39
▶ Douleurs neuropathiques.....	40
▶ Troubles vésico-sphinctériens	40
5.3.2 Prise en charge endocrinienne	40
▶ Insuffisance surrénalienne	40
▶ Insuffisance testiculaire.....	42
5.3.3 Greffe de cellules souches hématopoïétiques	42
5.3.3.1 Rationnel	42
5.3.3.2 Indications.....	43
5.3.3.3. Complications et limites	44
5.3.3.4 Suivi post-greffe	45
▶ Résultats long terme (CALD)	45
▶ Effet de la greffe sur l'AMN et l'insuffisance surrénalienne.....	47
5.3.4 Autres thérapeutiques	47
▶ Thérapie génique.....	47
▶ Huile de Lorenzo.....	48
5.4 Éducation thérapeutique	48
5.5 Transition enfant adulte	49
5.6 Recours aux associations de patients	49
6 Suivi.....	50
7 Prise en charge médico-sociale.....	51
7.1 Accès aux soins et aux droits.....	51
▶ Une Affection Longue Durée	51
▶ Le maintien à domicile	51
▶ Les soins de rééducation	52
▶ Le congé de proche aidant	52
▶ La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)	52

▶ La Carte Mobilité Inclusion (CMI)	53
7.2 Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants	53
▶ Le congé pour enfant malade	53
▶ Le congé de présence parentale	53
▶ L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)	53
▶ Les soins de rééducation pédiatriques	54
▶ Les Instituts Médico-Éducatifs (IME) ou les Instituts d'Éducation motrice (IEM)	54
▶ La scolarité adaptée	54
7.3 Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants	55
▶ Dispositifs dans les études supérieures	55
▶ Le Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires (CROUS)	55
7.4 Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes.....	55
▶ L'Allocation d'Adulte Handicapé (AAH)	55
▶ La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)	55
▶ La Pension d'invalidité	56
▶ L'Allocation Personnalisée d'Autonomie à domicile ou en établissement (APA)	56
▶ Les services d'aide et d'accompagnement	56
▶ Les Maisons d'Accueil Spécialisées (MAS)	56
▶ Orientation et insertion professionnelles adaptées	57
▶ L'accompagnement pour le maintien dans l'emploi	57
7.5 Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico-sociales et scolaires.....	57
7.6 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte d'ALD	58
▶ Recommandations pour le certificat médical du dossier MDPH	58
▶ Recommandations pour le formulaire administratif de demande à la MDPH/MDA	58
7.7 Contacts et autres informations utiles.....	58
Annexe 1 Liste des participants	60
Annexe 2 Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients.....	62
Annexe 3 Exemples d'imagerie de garçons avec CALD (C-CALD)	66
Annexe 4 Exemples d'imagerie d'hommes avec CALD (A-CALD)	67
Annexe 5 Algorithme du diagnostic d'ALD chez les garçons/hommes et les femmes symptomatiques.....	68
Annexe 6 Algorithme décisionnel pour la prise en charge endocrinienne des enfants ALD.....	69
Annexe 7 Score radiologique de Loes.....	70
Annexe 8 Score NFS (Neurologic Function Scale).....	71
Annexe 9 Cartographie des principales consultations de génétiques françaises.....	72
Références.....	73

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adulte Handicapé
ABM	Agence de la Biomédecine
A-CALD	Adult Cerebral Adrenoleukodystrophy
aCALD	Arrested CALD
ACTH	Adrenocorticotropic hormone
Ado-CALD	Adolescent Cerebral Adrenoleukodystrophy
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
AGTLC	Acide Gras à Très Longues Chaines
AJPH	Allocation Journalière de Proche Aidant
AJPP	Allocation Journalière de Présence Parentale
ALD	Adrénoleucodystrophie
ALDP	ALD Protein
ALD-ISRN	Adrénoleucodystrophie limitée à une Insuffisance Surrénale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMN	Adrénomyéloneuropathie
APA	Allocation Personnalisée d'Autonomie
CAF	Caisse d'Allocation Familiale
CALD	Cerebral Adrenoleukodystrophy
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
C-CALD	Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy
CCAS	Centre Communal d'Actions Sociales
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CMD	Consultation Multidisciplinaire
CMI	Carte Mobilité Inclusion
CMP	Centre Médico-Psychologique
CPAM	Caisse Primaire de l'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
DMO	Densité Minérale Osseuse
DPN	Diagnostic Prénatal
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ERG	Electrorétinogramme
ERRSPP	Equipe Régionale Ressource de Soins Palliatifs Pédiatriques
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GVHD	Graft Versus Host Disease
HAS	Haute Autorité de Santé

HLA	Human Leukocyte Antigen
IEM	Instituts d'Education Motrice
IME	Instituts Médico-Educatifs
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LS	Loes Score
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDA	Maison Départementale de l'Autonomie
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MFDs	Major Functional Disabilities
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NFS	Neurologic Function Scale
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAP	Plan d'Accompagnement Personnalisé
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SAAD	Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile
SAMETH	Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés
SAMSAH	Services d'Accompagnement Médico-Social pour Adultes Handicapés
SAVS	Services d'Accompagnement à la Vie Sociale
SESSAD	Services d'Education Spéciale et de Soins à Domicile
SPASAD	Services Polyvalents d'Aide et de Soins à Domicile
SSIAD	Services de Soins Infirmiers à Domicile
TDAH	Troubles Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire
VSI	Variant de Signification Inconnue

1 Synthèse à destination du médecin traitant

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

► Quels sont les symptômes de l'ALD ?

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

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

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

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

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

► Prise en charge diagnostique : quand suspecter une ALD ?

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

► Prise en charge diagnostique : confirmation du diagnostic

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

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

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

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

► Prise en charge thérapeutique et suivi

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

Ils vont pouvoir proposer :

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

► Conclusion

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

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

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

► Les "contacts utiles"

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

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

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

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

2 Introduction

► L'adrénoleucodystrophie : maladie génétique héréditaire

L'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X (ALD ou X-ALD, OMIM # 300100) est une maladie métabolique d'origine génétique causée par des mutations sur le gène *ABCD1*, lequel est localisé sur le chromosome X. Cette maladie associe une démyélinisation du système nerveux central et périphérique et une insuffisance surrénalienne. Elle est le résultat d'une accumulation des acides gras à très longues chaînes dans tous les tissus mais en particulier dans le cerveau, la moelle épinière, les glandes surrénaliennes et les cellules de Leydig testiculaires.

► Prévalence de l'ALD

L'ALD est la leucodystrophie démyélinisante héréditaire la plus fréquente avec une incidence de 1/17 000 nouveau-nés.

► Formes cliniques du spectre phénotypique de l'adrénoleucodystrophie

Des études rétrospectives de l'histoire naturelle de la maladie ont pu déterminer que les variants pathogènes du gène *ABCD1* donnent lieu à un large spectre de maladies. L'ALD est caractérisée par une pénétrance incomplète et une expressivité variable des différents phénotypes de la maladie.

- **La forme cérébrale de la maladie (CALD)** est la manifestation la plus grave, caractérisée par une démyélinisation cérébrale (leucodystrophie) inflammatoire dévastatrice, responsable d'une dégradation motrice et cognitive souvent rapide pouvant conduire à un état grabataire en quelques mois et à un décès prématuré en l'absence de traitement. La CALD évolue en trois phases : (1) phase latente : apparition des lésions de démyélinisation sans signe clinique évident (ou avec des signes cliniques mineurs) ; (2) phase active : majoration des lésions qui deviennent inflammatoires et apparition des premiers signes cliniques francs moteurs, cognitifs ou comportementaux ; et (3) phase avancée : dégradation très rapide des fonctions motrices, cognitives et neurosensorielles. Les symptômes associés peuvent se manifester de manière progressive, séquentielle ou brutale. La CALD peut survenir à tous les âges, de l'enfance – C-CALD, childhood cerebral adrenoleukodystrophy, débutant le plus souvent entre 3 et 12 ans, touchant 35 à 40 % des garçons – à l'âge adulte – A-CALD, adult cerebral adrenoleukodystrophy, débutant le plus souvent entre 20 et 55 ans, dont la fréquence varie selon les études de 20 à 50 % sur 10 ans. Au total, la majorité des patients de sexe masculin sont à risque de développer une atteinte cérébrale. Les formes cérébrales sont exceptionnelles chez les femmes (<1 % des femmes).

- **L'adrénomyéloneuropathie (AMN)**, se caractérise par une paraparésie spastique d'évolution lentement progressive avec trouble de la marche du fait de la spasticité et de l'ataxie propioceptive. Elle est associée à des troubles vésico-sphinctériens et possiblement une neuropathie périphérique. L'AMN affecte de manière différente les hommes (avec une pénétrance complète au-delà de 60 ans), et les femmes conductrices (environ 30-35 % des femmes présentent une AMN semblable aux hommes, 30-35 % des symptômes modérées et 30 % pas de symptôme ou des symptômes minimes). Classiquement, les premiers symptômes d'AMN apparaissent entre 20 et 40 ans chez les hommes et entre 40 et 60 ans chez les femmes.

- **L'atteinte surrénalienne** est quasi uniquement présente chez les hommes (< 1 % chez les femmes conductrices). Elle est caractérisée par la destruction plus ou moins progressive des glandes surrénales, ce qui peut compromettre la production des trois hormones corticostéroïdiennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et stéroïdes sexuels). Le premier signe visible d'une atteinte surrénalienne est la mélanodermie (« bronzage »). Des épisodes d'insuffisance surrénalienne aiguë sont souvent retrouvés à l'interrogatoire.

► Traitements

CALD (forme cérébrale) : Si elle est réalisée suffisamment tôt, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) permet d'arrêter le processus démyélinisant chez le garçon ou l'homme atteints. Dans les années à venir, l'autogreffe de CSH génétiquement corrigées devrait être une alternative disponible. Malheureusement, le plus souvent, au moment du diagnostic, il est trop tard pour proposer une greffe de CSH. Le patient doit alors bénéficier d'une prise en charge symptomatique et de soins palliatifs.

AMN : Il s'agit essentiellement de traitements symptomatiques consistant à la prise en charge de la spasticité (kinésithérapie, baclofène, toxine botulinique, etc.), des troubles vésico-sphinctériens et des douleurs neuropathiques.

Insuffisance surrénalienne : Le traitement consiste en une supplémentation hormonale par gluco ± minéralo-corticoïdes et un suivi endocrinologique régulier pour dépister l'insuffisance surrénalienne et adapter le traitement.

► Particularités liées à l'ALD

L'ALD est une maladie rare souvent mal diagnostiquée. Les symptômes développés par les patients ALD altèrent progressivement leur qualité de vie et peuvent mettre en jeu leur pronostic vital. La recherche systématique et au long cours d'une atteinte cérébrale débutante et d'une insuffisance surrénalienne est essentielle. Aucun marqueur génétique ou biochimique

ne permet de prédire l'évolution de la maladie ou le développement d'une atteinte cérébrale létale, même au sein d'une même famille. La greffe de CSH n'est efficace que si les lésions de démyélinisation sont minimales chez l'enfant ou modérées chez l'adulte, ce qui est très rarement le cas au moment du diagnostic du cas index dans une famille. Le suivi préventif des individus asymptomatiques, dépistés dans le cadre d'une enquête familiale rigoureuse, permet de détecter la survenue de lésions minimales et de proposer une greffe pour stopper le processus de démyélinisation. Ce suivi se fait par des IRM répétées tous les 6 à 12 mois selon l'âge du patient. Une évaluation et un suivi réguliers de la fonction surrénalienne sont également très importants pour instaurer puis adapter le traitement au long cours.

3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ALD. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'une ALD. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet des filières de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>).

4 Diagnostic et évaluation initiale du patient symptomatique

4.1 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

4.1.1 Épidémiologie

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD), causée par des mutations du gène *ABCD1*, est la maladie péroxysomale la plus fréquente. C'est également la leucodystrophie la plus fréquente chez les individus de sexe masculin (enfant et adulte confondus). Son mode de transmission est lié au chromosome X. Cette pathologie rare est sans doute mal diagnostiquée, ce qui rend difficile la détermination de sa fréquence réelle dans la population générale. Elle est retrouvée dans le monde entier et dans tous les groupes ethniques avec des fréquences similaires. Dans les années 1990, l'incidence estimée était de 0,5 à 1,6/100 000 garçons à la naissance (1/100 000 en France), probablement très sous-estimée du fait de la méconnaissance de formes peu symptomatiques ou des formes tardives de l'adulte. Actuellement, l'incidence estimée est d'environ 1/17 000 naissances (hommes et femmes) et 1/21 000 hommes aux États-Unis et des fréquences similaires sont retrouvées dans la plupart des pays. Il n'y a pas eu d'étude épidémiologique récente en France. L'avènement du dépistage néonatal dans certains pays en particulier les États-Unis montre que cette fréquence est sans doute encore très sous-estimée : par exemple 1/4 845 naissances sur une étude récente dans l'état du Minnesota, soit plus de cinq fois l'incidence rapportée jusqu'alors. Globalement, la prévalence de l'ALD est de 1 personne sur 20 000 à 50 000 dans le monde.

4.1.2 Classification et phénotypes

Le terme de X-ALD ou ALD représente le nom de la maladie, toutes formes confondues. Six phénotypes cliniques ont été décrits, avec la nomenclature suivante qui sera utilisée dans ce document : ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD), de l'adolescent (Ado-CALD), de l'adulte (A-CALD) adrénomyéloneuropathie (AMN, hommes et femmes adultes confondus), ALD limitée à une insuffisance surrénale (ALD-ISRN) et ALD présymptomatique (aucun symptôme neurologique ou endocrinien).

Table 1 : Spectre phénotypique des patients atteints d'adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Forme	Fréquence	Age de survenue	Évolution	Traitement
C-CALD	Garçons : 35-40 %	4-10 ans, pic 6-7 ans	Rapidement progressive (85-90 %) Arrêt spontané (10-15 %)	Greffe de CSH (+/- selon stade de la maladie)
Ado-CALD	Garçons : 4-7 %	11-21 ans		Greffe de CSH (+/- selon stade de la maladie)
A-CALD	Hommes : 20 % à 50 % sur 10 ans Femmes < 1 %	> 18 ans		Greffe de CSH (+/- selon stade de la maladie)
AMN	Hommes : 100 % Femmes : 30-35 % formes sévères / 30-35 % formes modérées / 30 % sans symptôme ou minimales	> 21 ans	Lentement progressive	Symptomatique (spasticité, troubles urinaires, douleurs neuropathiques)
ALD-ISRN	Hommes > 80 % Femmes < 1 %	Anomalies biologiques possibles dès 4-6 semaines Incidence maximale entre 3 et 10 ans		Glucocorticoïdes +/- minéralocorticoïdes

L'absence de corrélation génotype-phénotype ou d'autres biomarqueurs (même au sein d'une même famille) n'a pas permis à ce jour d'identifier les patients à risque de développer une CALD.

4.1.3 Signes cliniques, examen physique

► ALD cérébrale de l'enfant (C-CALD) et de l'adolescent (Ado-CALD)

Environ 35 % des garçons et 4-7 % des adolescents atteints d'ALD (porteurs d'une mutation du gène *ABCD1*) vont développer une forme cérébrale de la maladie, caractérisée par une démyélinisation cérébrale (leucodystrophie) inflammatoire dévastatrice, responsable d'une dégradation motrice et cognitive rapides conduisant à un état grabataire en quelques mois puis au décès. L'ALD cérébrale infantile (C-CALD) survient entre 2,5 et 10 ans, avec un pic d'apparition vers l'âge de 6-7 ans. Elle n'est pas rapportée avant l'âge de 2 ans-2 ans ½. Une méta-analyse incluant au total 1285 patients entre 1970 et 2019 a été publiée récemment. L'âge moyen global du diagnostic de C-CALD est estimé à 7,9 ans, l'âge médian à 7,0 ans. Quatre-vingt-dix pour cent des patients ont été diagnostiqués entre 3 et 12 ans. La forme de l'adolescent (Ado-CALD) survient entre 11 et 21 ans.

Les premiers signes sont insidieux, avec une altération des fonctions visuo-spatiales et visuo-motrices et/ou une altération de l'attention et du raisonnement. Il en résulte une baisse des performances scolaires (au pic de fréquence de la maladie de la maladie, cela correspond à l'entrée en CP), les symptômes conduisant souvent au diagnostic erroné de trouble déficitaire de l'attention (TDAH) – avec ou sans hyperactivité – qui peut retarder le diagnostic de CALD. La myélinisation se met en place normalement et il n'y a pas de retard psychomoteur dans l'ALD avant l'apparition des premiers symptômes conduisant à une régression.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, des déficits neurologiques plus manifestes deviennent apparents, incluant un comportement retiré ou hyperactif, une apraxie, une surdité verbale, une altération de l'acuité visuelle (amputation du champ visuel, difficultés visuo-spatiales), une hémiparésie ou une tétraparésie spastique, des convulsions (20 % des cas, révélant parfois la maladie), des troubles de déglutition. À ce stade, la progression est extrêmement rapide et dévastatrice, du fait du processus inflammatoire sévère de démyélinisation, conduisant en quelques mois à un état grabataire avec cécité, absence de communication, nécessité d'une alimentation entérale, problèmes respiratoires et orthopédiques sévères. Le décès survient le plus souvent dans les 2-5 ans suivant cette dégradation rapide. Cependant, du fait de la variabilité clinique et de l'optimisation de la prise

en charge des complications et du confort de l'enfant, la durée de vie est souvent plus prolongée.

Ce tableau de démyélinisation inflammatoire dévastatrice rapidement progressive est le plus fréquent (85-90 % des cas chez l'enfant). Cependant, 10 %-15 % des patients auront un arrêt spontané de la maladie (forme cérébrale arrêtée), sans signe d'inflammation cérébrale, avec une relative stabilité clinique. Néanmoins, une reprise inflammatoire peut survenir à tout moment. Un nouveau front de démyélinisation semble plus fréquent chez les jeunes enfants avec forme cérébrale arrêtée que chez les enfants plus âgés.

D'un point de vue clinique, chez l'enfant, une ALD doit être suspectée (liste non exhaustive) :

- Chez un garçon présentant une mélanodermie ou tout autre signe d'insuffisance surrénale, même isolée (sans signe neurologique).
- Chez un garçon, en particulier dans la tranche 4-8 ans (typiquement autour de l'entrée en CP) présentant des symptômes récents évocateurs de TDAH, des difficultés scolaires récentes, des troubles du comportement, d'autant que leur survenue est inattendue (aucun signe prémonitoire) et qu'ils se majorent.
- Chez un garçon qui développe des troubles de la vision/de l'audition, des difficultés progressives de marche et de coordination, une spasticité.
- Chez un garçon présentant des anomalies typiques de la substance blanche, confluentes à l'imagerie cérébrale, même sans signe neurologique (l'apparition des lésions peut précéder les symptômes cliniques).

► ALD cérébrale de l'adulte (A-CALD)

Il n'est pas possible d'estimer précisément aujourd'hui le pourcentage d'hommes à risque de développer une forme cérébrale (A-CALD) car cette maladie reste encore assez mal connue des neurologues d'adultes et d'autres diagnostics sont souvent considérés à tort, notamment des maladies inflammatoires ou tumorales du système nerveux. Dans une étude américaine publiée en 2001 et incluant 68 hommes avec AMN, 13 ont développé une A-CALD sur une période moyenne de 10 ans, soit 19 %, à un âge moyen de 26 ± 10 ans. Dans une étude plus récente publiée en 2014 de 27 patients AMN suivis aux Pays-Bas, 17 ont développé une atteinte cérébrale démyélinisante sur une période moyenne de 10 ans dont 13 une A-CALD, soit 48 %, entre l'âge de 25 et 66 ans. La survie de ces patients était en moyenne de 3,4 ans, soit un pronostic aussi sévère que les C-CALD.

Les formes cérébrales de l'adulte peuvent soit survenir d'emblée chez des hommes asymptomatiques sur le plan neurologique, mais présentant souvent une atteinte surrénalienne, soit chez des hommes présentant une AMN. L'atteinte démyélinisante cérébrale peut donc se manifester soit par une atteinte motrice et/ou cognitive inaugurale rapidement progressive, soit par une aggravation motrice ou une détérioration psychiatrique et/ou cognitive chez un patient AMN.

Chez un homme porteur d'un variant pathogène du gène *ABCD1*, les signes d'alerte devant notamment faire rechercher en urgence une forme cérébrale et donc réaliser une IRM en urgence sont (liste non exhaustive) :

- L'apparition de troubles du comportement, y compris un syndrome dépressif et des conduites addictives ;
- Un déclin cognitif pouvant débuter par des troubles dyséxécutifs avec difficultés professionnelles nouvelles et/ou retentissement dans la vie quotidienne noté par la famille ;
- Des troubles moteurs non évocateurs d'une AMN, en particulier un syndrome cérébelleux et/ou des manifestations extrapyramidales ;
- Une aggravation rapide de l'atteinte pyramidale, inhabituelle pour une AMN ;
- Des troubles auditifs ou visuels.

La progression lésionnelle des A-CALD peut être moins rapide que chez l'enfant et la prise de contraste semble moins fréquente.

Les formes cérébrales chez la femme sont exceptionnelles (< 1 % des femmes) et en général expliquées soit par la présence de deux variants du gène *ABCD1* (un sur chacun des chromosomes) soit un biais complet d'inactivation du chromosome X. Il n'est pas recommandé de réaliser d'IRM cérébrale systématique chez les femmes, mais celle-ci est indiquée en cas d'évolution neurologique inhabituelle pour une AMN.

► ALD cérébrale arrêtée ou chronique

Des formes cérébrales dites arrêtées (arrested CALD ou aCALD) ou chroniques existent chez les enfants et les adultes. Le diagnostic de aCALD peut être établi en cas de lésions cérébrales – score radiologique de démyélinisation de Loes $\geq 0,5$ (voir paragraphe 4.5 et Annexe 7) – stables sur au moins 2 IRM consécutives à 6 mois d'intervalle, sans prise de gadolinium.

Parmi les 35 % de patients en âge pédiatrique qui vont développer une CALD, 85-90 % d'entre eux présenteront une forme cérébrale inflammatoire évolutive alors que 10-15 % d'entre eux auront une forme arrêtée. La présence d'une aCALD chez un enfant implique une

surveillance neurologique accrue et rapprochée, à la fois clinique et radiologique, du fait de son association à un risque majoré de développer une forme cérébrale inflammatoire avec une progression rapide de la maladie. Plus le patient est jeune lors de l'apparition des premières lésions cérébrales et plus le risque d'évolution vers une forme cérébrale inflammatoire est important.

Le devenir des formes cérébrales arrêtées de l'adulte n'est pas connu à ce jour mais une surveillance stricte de ces patients est également recommandée.

► Atteinte médullaire et du nerf périphérique, adrénomyéloneuropathie (AMN)

L'AMN se manifeste par une atteinte spastique et des troubles proprioceptifs avec possibilité de déficit musculaire associé et/ou de douleurs des membres inférieurs. La présence de troubles vésico-sphinctériens est fréquente. L'âge de début est en général entre 20 et 40 ans, avec un âge médian de 28 ans, chez les hommes ; et au moment de la ménopause chez les femmes mais des débuts dès l'âge de 20 ans peuvent être observés dans les deux sexes.

La pénétrance de l'AMN chez les hommes est quasiment de 100 % alors qu'elle est incomplète chez les femmes : environ un tiers des patientes développent des signes similaires à ceux des hommes, un tiers des patientes des atteintes plus modérées et plus tardives, et un tiers des patientes sont asymptomatiques ou présentent des signes minimes. Au total, environ deux tiers des femmes développent des signes de myélopathie et plus de la moitié une neuropathie périphérique. À noter une fréquence importante d'incontinence fécale (28 % dans une étude) chez les femmes. Les femmes présentent également plus souvent que les hommes des atteintes neuropathiques avec douleurs et dysesthésies : 20 % chez les femmes avant 40 ans, mais près de 90 % chez les femmes après 60 ans.

► Atteinte cognitive et psychiatrique

Les troubles cognitifs et psychiatriques sont caractéristiques des formes cérébrales de l'enfant et l'adulte et doivent être un signal d'alerte majeure pour la réalisation d'une IRM cérébrale en urgence. Des atteintes dyséxécutives sont par ailleurs fréquentes dans l'AMN chez l'adulte. La place du bilan neuropsychologique n'est pas entièrement établie à ce jour. En dehors des formes rapidement progressives avec détérioration cognitive et motrice globale, un changement dans les fonctions cognitives ou des troubles psychiatriques peuvent constituer des signes précoces de démyélinisation cérébrale. Même si le bénéfice n'est pas encore démontré à ce jour, il paraît raisonnable de réaliser un bilan neuropsychologique annuel

avec une attention particulière sur la dissociation des scores de WAIS (baisse des indices de mémoire de travail ou de vitesse de traitement).

► Insuffisance surrénalienne

Chez les garçons et les hommes adultes, l'incidence de l'insuffisance surrénalienne au cours de la vie dans l'ALD est d'environ 80 %. Elle survient dans environ la moitié des cas entre 1 mois et dix ans, puis entre 10 et 40 ans (29 %) et rarement plus tard (5 %). L'insuffisance surrénalienne précède souvent les manifestations neurologiques. Elle se manifeste par une mélanodermie et des signes souvent peu spécifiques : asthénie, infléchissement staturopondéral, nausées, douleurs abdominales et perte de l'appétit, hypoglycémies, hypotension. Un tableau d'insuffisance surrénale aiguë révèle le diagnostic d'insuffisance surrénalienne dans l'ALD dans 8 % des cas. Moins de 1 % des femmes hétérozygotes développent une insuffisance surrénalienne.

► Insuffisance testiculaire

L'incidence de l'insuffisance testiculaire symptomatique dans l'ALD est mal connue et très variable (de 2,5 % à 77 %) selon les cohortes. Elle se manifeste par des testis non descendus à la naissance, et/ou à l'âge adulte, une atrophie testiculaire avec gynécomastie, un faible développement de la pilosité, des troubles de la libido, et une dysfonction érectile. Cette insuffisance testiculaire participe au fait que les patients AMN ont de manière fréquente un aspect particulier des cheveux qui sont fins et clairsemés, ainsi qu'une calvitie précoce.

4.2 Examens paracliniques et confirmation du diagnostic

4.2.1. IRM cérébrale

L'IRM cérébrale permet de mettre en évidence les lésions de démyélinisation. En l'absence de contre-indication allergique, l'injection intraveineuse de gadolinium doit être réalisée systématiquement si des lésions sont observées pour la première fois et/ou si les lésions ont évolué sur 2 IRM successives. Une prise de contraste témoigne de la présence d'une activité inflammatoire.

► Aspect IRM chez l'enfant (C-CALD)

Les premiers signes visibles en IRM concernent le plus souvent le corps calleux, au niveau du splénium ou du genou. Les lésions, initialement limitées, s'étendent progressivement dans la substance blanche périventriculaire adjacente pariéto-occipitale

(radiations optiques) ou frontale, selon la localisation initiale, puis à l'ensemble de la substance blanche. L'atteinte fasciculaire des lésions est très caractéristique, au niveau des capsules internes, des voies auditives et/ou des voies optiques.

L'atteinte de la substance blanche, en hyposignal T1, hypersignal T2 (ou FLAIR) a une progression caractéristique, centrifuge, du corps calleux vers la substance blanche périventriculaire adjacente, les centres semi-ovales, puis les fibres en U. Elle est très souvent bilatérale et symétrique, parfois asymétrique. Plus rarement, les lésions débutent dans les faisceaux cortico-spinaux ou les voies auditives, au niveau du tronc cérébral. La substance blanche du cervelet peut également être atteinte, mais rarement initialement chez l'enfant. Quelques exemples d'IRM cérébrale de patients C-CALD sont présentées à titre indicatif en **Annexe 3**.

Les lésions très précoces peuvent ne pas présenter de rehaussement après gadolinium. Pendant la phase active de la maladie, une prise de contraste est souvent observée au niveau des lésions les plus évolutives, en rapport avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique, correspondant à la réaction inflammatoire observée sur les études neuropathologiques. Dans de rares cas (10-15 %), la lésion précoce peut s'arrêter spontanément, mais le plus souvent, une prise de gadolinium apparaît (si elle n'était pas présente) et les lésions s'étendent.

Les lésions ont été classées en 5 modèles selon leur distribution anatomique initiale : (1) substance blanche du lobe pariéto-occipitale ; (2) substance blanche frontale ; (3) voies pyramidales ; (4) substance blanche cérébelleuse ; et (5) lésions simultanées de la substance blanche pariéto-occipitale et frontale. Les modèles (1), (2) et (5) sont caractérisés par une évolution plus rapide. Le modèle 4 (atteinte cérébelleuse) est très rare chez l'enfant. Une étude récente réalisée chez 47 garçons asymptomatiques au moment du diagnostic et qui ont développé une C-CALD, a permis d'évaluer la répartition suivante des lésions initiales dans les groupes (1) à (5) : 60 % ; 17 % ; 17 % ; 0 % ; 6 %, respectivement.

► Aspect IRM chez l'adulte (AMN et A-CALD)

L'AMN présente un profil peu spécifique mais assez stéréotypé en imagerie. On observe un hypersignal diffus, peu intense de la substance blanche en séquence FLAIR, parfois plus marqué au niveau des faisceaux cortico spinaux – du bras postérieur des capsules internes jusqu'au tronc cérébral. Ces lésions ne prennent pas le contraste après injection. Les patients présentent par ailleurs une atrophie médullaire progressive.

L'atteinte A-CALD peut débuter au niveau du corps calleux (genou ou splenium), de la substance blanche frontale ou pariéto-occipitale, des faisceaux cortico-spinaux (en particulier au niveau du mésencéphale) ou des pédoncules cérébelleux. Quelques exemples d'IRM cérébrale de patients A-CALD sont présentées à titre indicatif en **Annexe 4**. Comme chez l'enfant, un front de démyélinisation en hypersignal en séquence de diffusion est généralement observé. La prise de contraste est en revanche très inconstante. L'évolutivité des lésions est également imprévisible, avec la possibilité de formes arrêtées où le tableau IRM va être stable durant, parfois, plusieurs années. Dans ces formes, la prise de contraste, lorsqu'elle était présente, peut persister.

Le protocole d'exploration des patients doit comprendre des séquences 3DT1 et 3DFLAIR, une séquence de susceptibilité magnétique, une séquence de tenseur de diffusion (ou de diffusion si cette dernière n'est pas disponible), une séquence d'IRM fonctionnelle de repos (si disponible) et une séquence T2 axiale et coronale.

4.2.2 Electrophysiologie

L'étude électrophysiologique n'est pas réalisée dans la pratique courante du suivi chez l'enfant. Elle peut être nécessaire pour confirmer ou explorer une atteinte auditive (PEA) ou visuelle (PEV-ERG), ou pour rechercher une neuropathie périphérique (exceptionnelle chez l'enfant).

Chez l'adulte, les potentiels évoqués montrent des réponses retardées, d'abord au niveau du tronc cérébral, puis des membres inférieurs (motrices puis somato-sensorielles). Les réponses visuelles évoquées sont généralement normales ou montrent une augmentation modérée de la latence de P100. La présence de l'atteinte neurologique centrale peut rendre difficile l'évaluation d'une atteinte périphérique, mais l'étude des vitesses de conduction nerveuse peut mettre en évidence une polyneuropathie axonale et/ou démyélinisante des membres inférieurs – selon une étude environ 75 % des hommes AMN et 40 % des femmes AMN. Cependant, les femmes présentent plus souvent que les hommes des douleurs et dysesthésies en rapport avec l'atteinte neuropathique – près de 90 % chez les femmes après 60 ans. L'identification d'une neuropathie périphérique chez un patient présentant une paraparésie spastique peut être utile dans le cadre du diagnostic différentiel avec une paraparésie spastique héréditaire.

4.2.3 Bilan hormonal

► Bilan surrénalien

Le déficit surrénalien touche d'abord les glucocorticoïdes, le déficit en minéralocorticoïdes, quand il existe, est plus tardif. Il est conseillé un dosage d'ACTH et de cortisol de base dans le sang dans les 6 premiers mois de vie, puis tous les 4-6 mois jusqu'à l'âge de 10 ans, puis un suivi annuel. Le dépistage d'un éventuel déficit en minéralocorticoïdes est réalisé par un ionogramme sanguin et un dosage de rénine tous les 6 mois après le démarrage du traitement glucocorticoïde.

► Bilan des fonctions testiculaires

Les concentrations de testostérone peuvent être basses et les taux de gonadotrophines élevés. Il n'existe pas de données sur les concentrations d'inhibine B et seulement de rares cas rapportés concernant le spermogramme ou la paternité des patients ALD.

4.2.4 Diagnostic biochimique

► Dosage des acides gras à très longues chaînes

Depuis les années 1980, le diagnostic biochimique repose sur le dosage plasmatique des acides gras à très longues chaînes (AGTLC) :

- C26:0 - acide hexacosanoïque ou acide cérotique
- C24:0 - acide tetracosanoïque ou acide lignocérique
- C22:0 – acide docosanoïque ou acide béhénique

Du fait du déficit en transporteur ABCD1, le C26:0 et le C24:0 ne peuvent pas pénétrer dans le péroxysome pour y être catabolisés par la bêta-oxydation péroxysomale et produire du C22:0 et des acides gras de plus courtes chaînes. La conséquence est donc une accumulation de ces deux AGTLC et une baisse de production de C22:0. Ainsi, un garçon atteint d'ALD présentera principalement une augmentation dans le plasma du taux de C26:0 et du ratio C26:0 / C22:0 ainsi que, de façon secondaire, de C24:0 et du ratio C24:0 / C22:0. Le dosage des AGTLC plasmatiques est réalisé par différentes techniques séparatives : principalement par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et parfois par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

Une augmentation des AGTLC témoigne d'une atteinte péroxysomale affectant la bêta-oxydation des acides gras telle que l'ALD mais peut également se voir dans les défauts de

biogénèse des peroxysomes et les déficits isolés de cette voie métabolique (déficit en acyl-coA oxydase ou déficit en protéine bi-fonctionnelle). Néanmoins, les autres biomarqueurs classiquement analysés devant une suspicion de pathologie péroxysomale (acide phytanique, acide pristanique, plasmalogènes, précurseurs des acides biliaires) sont normaux dans l'ALD.

La sensibilité analytique des AGTLC est proche de 100 % chez les garçons atteints et autour de 80 à 85 % chez les femmes conductrices. En revanche, des augmentations des AGTLC peuvent être observées dans d'autres situations pathologiques comme dans des dyslipidémies (hypertriglycéridémies majeures) ou des atteintes hépatiques sévères mais également lors de traitements diététiques comme les régimes cétogènes. Les taux d'AGTLC plasmatiques sont peu influencés par le sexe et l'âge. A noter qu'au plan purement analytique, l'hémolyse peut entraîner une fausse augmentation des AGTLC liés à la lyse cellulaire et il sera nécessaire de contrôler cette augmentation sur un nouveau prélèvement. Un algorithme diagnostic est présenté dans l'**Annexe 5**.

► Dosage de C26 :0-Lysophosphatidyl-CoA

L'augmentation de C26:0 se retrouve dans tous les compartiments et notamment dans la composition des lipides complexes. Ainsi, les développements de la chromatographie liquide couplée à la MS-MS appliqués au dépistage néonatal systématique ont permis de mettre en évidence une accumulation spécifique d'une espèce particulière de phospholipide : le C26:0-lysophosphatidyl-CoA (C26:0-LysoPC). Ce nouveau biomarqueur est intéressant car il permet d'étendre le diagnostic des pathologies péroxysomales au sang déposé sur buvard. Dans le cadre de l'ALD, le C26:0-LysoPC présente des performances analytiques comparables aux AGTLC pour les garçons mais meilleures pour le dépistage de femmes conductrices. Le dosage de C26:0-LysoPC semble donc pouvoir améliorer le dépistage et le diagnostic de ces pathologies et il est certainement intéressant d'envisager son déploiement dans les laboratoires spécialisés de biochimie métabolique.

4.2.5 Diagnostic moléculaire

L'étude moléculaire du gène *ABCD1* est indispensable pour la confirmation diagnostique des patients présentant un profil biochimique anormal. Le gène *ABCD1* est porté par le bras long du chromosome X en position Xq28 et comporte 10 exons (19,9 Kb) codant pour la protéine ALDP de 745 acides aminés. La base de données « ALD Mutation Database - <https://adrenoleukodystrophy.info/mutations-and-variants-in-abcd1> » rapporte plus de 3200 variants pathogènes répartis sur tout le gène, le plus souvent des variations ponctuelles ou de

courtes délétions/insertions mais de grandes variations du nombre de copies emportant parfois plusieurs gènes ont été décrites (< 5 %). Comme dans de toutes les maladies liées à l'X, il est indispensable de déterminer si la mère du cas index est conductrice afin d'envisager une enquête familiale pour identifier les garçons potentiellement atteints et les autres femmes conductrices. Les néomutations sont fréquentes mais il faut savoir évoquer de rares cas de mosaïques germinales ou somatiques devant l'absence du variant chez la mère d'un patient.

► Études fonctionnelles sur cellules

Les études fonctionnelles sont basées sur la mesure de plusieurs activités enzymatiques ou d'exploration de voies métaboliques péroxysomales sur des fibroblastes cultivés obtenus à partir d'une biopsie de peau. Ces tests peuvent permettre d'étudier la pathogénicité de variants de signification inconnue (VSI) identifiés lors du séquençage du gène *ABCD1*. Certains laboratoires peuvent aussi proposer d'étudier l'expression de la protéine ALDP sur des cellules (leucocytes, fibroblastes) par immunomarquage mais cette approche n'est pratiquement plus utilisée en diagnostic.

► Enquête familiale

Lors du diagnostic d'un cas index dans une famille, il est indispensable de réaliser une enquête familiale afin d'identifier toutes les femmes conductrices et de pouvoir diagnostiquer précocement d'autres garçons ou hommes porteurs du variant pathogène et non encore symptomatiques. La méthode de choix pour réaliser l'étude familiale est la recherche du variant familial du gène *ABCD1*. Le profil des AGTLC, bien que potentiellement pathologique chez 80 à 85 % des femmes hétérozygotes n'est pas recommandé. En revanche, le profil d'AGTLC peut permettre une détection plus rapide des sujets masculins à risque, avec confirmation par l'analyse moléculaire.

► Diagnostic prénatal

La réalisation d'un diagnostic prénatal (DPN) est possible lorsque le fœtus est de sexe masculin. Le DPN est en général réalisé, après détermination du sexe fœtal sur prise de sang chez la mère, par un prélèvement de villosités choriales en vue de la recherche du variant du gène *ABCD1* identifié dans la famille. Le fœtus atteint d'ALD ne présente pas de signes d'appels échographiques particuliers.

4.2.6 Dépistage néonatal

Actuellement, le traitement de l'ALD n'est efficace que s'il est instauré avant l'atteinte cérébrale chez les patients et la place d'un diagnostic précoce et présymptomatique est fondamentale. La question d'un dépistage néonatal a rapidement été posée et est actuellement possible grâce à la quantification du C26:0-LysoPC. En effet, ce biomarqueur est élevé dès la naissance chez les enfants atteints d'ALD et est quantifiable assez simplement sur du sang déposé sur buvard. Bien que de nombreux états américains et quelques pays à travers le monde aient mis en place des programmes de dépistage néonatal, plusieurs questions éthiques se posent : faut-il dépister tous les nouveau-nés ou seulement les garçons ? quand mettre en place un traitement chez les garçons ? que faire devant un enfant présentant une élévation de C26:0-LysoPC mais ayant un VSI dans le gène *ABCD1* ? que faire des découvertes incidentes d'autres pathologies péroxysomales non traitables ? Cette question de la mise en place d'un programme de dépistage néonatal en France pourra être posée dans le futur mais elle soulève encore de nombreux problèmes éthiques et médicaux.

4.3 Diagnostics différentiels selon le type de présentation

► Insuffisance surrénalienne basse

Devant une insuffisance surrénalienne basse aiguë ou chronique (maladie d'Addison) chez un garçon ou un homme, l'ALD est une cause à rechercher systématiquement comme les autres causes d'insuffisance surrénalienne : auto-immune, hyperplasie congénitale des surrénales, causes infectieuses, tumorales, iatrogènes.

► Forme cérébrale d'ALD

Chez l'enfant, à la phase débutante de la maladie, les difficultés attentionnelles, les troubles du comportement ou les troubles visuo-spatiaux peuvent faire poser à tort un diagnostic de TDAH ou de dyspraxie.

A la phase active de la maladie, n'y a pas à proprement parler de diagnostic différentiel dans les formes cérébrales de l'enfant comme de l'adulte. On peut évoquer les autres types de leucodystrophies (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe entre autres), une encéphalite sclérosante subaiguë, une sclérose en plaques ou une autre pathologie inflammatoire démyélinisante du cerveau, une lésion tumorale ou infectieuse. Cependant, dans la quasi-totalité des cas, l'aspect des lésions de démyélinisation à l'IRM cérébrale est

évocateur du diagnostic. Chez l'adulte, trop souvent, le diagnostic de CALD évoqué par défaut est celui de maladie inflammatoire du système nerveux.

► AMN

Le diagnostic différentiel est celui de toute paraparésie spastique progressive incluant, entre autres, les différentes formes de paraparésies spastiques héréditaires progressives, les formes progressives de sclérose en plaques, la sclérose latérale primitive, la xanthomatose cérébrotendineuse, la maladie de Krabbe, les causes carencielles (dont carence en vitamine B12, acide folique), les causes tumorales ou compressives de la moelle épinière, les causes vasculaires, post-traumatiques, inflammatoires ou infectieuses. Le dosage systématique des AGTLC devant toute paraparésie spastique progressive chez l'homme à IRM normale ou ne montrant qu'une atrophie non spécifique permet de confirmer le diagnostic. Chez les femmes conductrices, les AGTLC pouvant être normaux, la recherche d'une mutation du gène *ABCD1* doit être associée si le diagnostic est suspecté.

4.4 Physiopathologie

La variabilité phénotypique dans l'ALD est importante, en particulier chez les sujets de sexe masculin allant d'une démyélinisation inflammatoire cérébrale de l'enfance (C-CALD) à une axonopathie lentement progressive affectant la moelle épinière pouvant rester asymptomatique pendant des décennies chez l'adulte (AMN). Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype (les différentes formes coexistent au sein d'une même famille) et les taux d'AGTLC dans le plasma ne prédisent pas l'évolution de la maladie. L'existence d'un variant pathogène du gène *ABCD1* conduisant à l'accumulation d'AGTLC est donc nécessaire mais pas suffisante pour qu'une démyélinisation inflammatoire se produise. Bien que l'accumulation d'AGTLC soit sans doute le phénomène déclenchant initial, des mécanismes moléculaires sous-jacents sont impliqués.

Dans l'AMN, une altération dans les cellules gliales du métabolisme énergétique mitochondrial et une neuro-inflammation sont probablement impliquées dans le mécanisme de l'axonopathie (dégénérescence axonale). Le transporteur ALDP est en effet surtout exprimé dans les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et microglie).

L'activation microgiale et la neuro-inflammation jouent un rôle majeur dans les CALD, corroboré par l'arrêt de l'inflammation après greffe de CSH. L'initiation de la démyélinisation cérébrale est peut-être liée à la quantité d'AGTLC dans les lipides complexes au sein des

oligodendrocytes, entraînant une déstabilisation progressive des gaines de myéline et une démyélinisation. En faveur de cette hypothèse, les quantités d'AGTLC sont plus élevées dans la substance blanche des patients CALD par rapport aux patients AMN.

S'agissant de la neuro-inflammation, les macrophages des patients ALD ont une orientation préférentielle vers un profil pro-inflammatoire (M1) et une capacité réduite à adopter le profil anti-inflammatoire (M2) lors de la phagocytose de la myéline, ce qui pourrait contribuer à l'absence d'arrêt spontané de l'inflammation dans les lésions cérébrales. La présence d'une infiltration de lymphocytes T (principalement cytotoxiques) et, moins fréquemment, de lymphocytes B dans la substance blanche, au-delà de la lésion active de démyélinisation, est fortement évocatrice d'une altération de la barrière hémato-cérébrale et d'une « attaque immunitaire ». Dans ce sens, il existe plusieurs observations indiquant qu'un traumatisme crânien, entraînant une modification transitoire de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, peut initier la conversion vers une démyélinisation inflammatoire rapidement progressive, soulignant l'importance de l'intégrité cette barrière dans la CALD.

L'invasion de macrophages/monocytes fonctionnels, permettant un remplacement à long terme des macrophages/cellules microgliales altérés du patient sont supposés être le fondement du succès de la greffe de CSH, bien que d'autres mécanismes puissent également être en jeu.

Même si des progrès importants ont été réalisés, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition d'une CALD est nécessaire pour le développement de thérapies alternatives à la greffe de CSH, en particulier quand les lésions sont déjà avancées et que ce traitement n'est plus une option thérapeutique.

4.5 Évaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/ évaluation du pronostic

L'ALD, quelle qu'en soit son phénotype, affecte la santé et la qualité de vie du patient à tous les âges de la vie du patient en raison de ses nombreuses manifestations et comorbidités. Lors de la découverte de la maladie, puis lors du suivi, il importe de faire une évaluation et un bilan des anomalies observées et de leur évolutivité, incluant :

- **Un bilan de la situation de handicap et de son retentissement** : anomalies motrices et installations adaptées, spasticité, douleur, bilan nutritionnel et des troubles de déglutition,

bilan respiratoire, orthopédique (scoliose, luxation de hanches), troubles vésico-sphinctériens, retentissement psychologique et social ;

- **Une anticipation des situations d'urgence** : décompensation surrénalienne, crises convulsives, décompensations respiratoires (inhalation, fausse-route), épisodes douloureux.

Selon la forme de la maladie, les situations suivantes sont à évaluer :

- 1) Insuffisance surrénalienne isolée (ou associée à une atteinte neurologique) : surveillance de la fonction surrénale et prise en charge de l'insuffisance surrénalienne aiguë.

- 2) Prise en charge neurologique :

- Enfant asymptomatique sur le plan neurologique, IRM normale (soit dépisté sur une insuffisance surrénale ou enquête familiale) : suivi IRM (cf. recommandations).

- Enfant présentant des lésions minimales à l'IRM, candidat à une greffe allogénique ou à la thérapie génique : l'évaluation et le suivi seront ceux de la greffe, puis suivi neurologique pour détecter la possibilité de séquelles et l'apparition d'une AMN à l'âge adulte.

- Enfant présentant des lésions avancées à l'IRM, non candidat à une greffe. C'est la situation la plus fréquente chez les cas index dans des familles dans lesquelles la maladie n'est pas encore connue. L'évolution se fait vers une dégradation et le suivi est celui d'un polyhandicap.

- Suivi et prise en charge chez l'adulte : évaluation du retentissement de l'AMN, suivi IRM (cf. recommandations), évaluation du polyhandicap lié à l'AMN ou à une atteinte cérébrale.

Des scores spécifiques à l'ALD ont été développées chez l'enfant pour évaluer son retentissement, son évolution et l'effet d'éventuelles thérapeutiques.

- **Score radiologique de démyélinisation de Loes (Annexe 7)** : Un score de démyélinisation spécifique à l'ALD a été développé par Loes et collaborateurs il y a plus de 25 ans. Ce score de Loes (LS) reste le score de référence pour localiser et estimer l'extension des lésions de démyélinisation sur l'IRM cérébrale, et pour suivre leur évolution. Le LS s'étend de 0 (absence de démyélinisation) à 34 points, augmentant avec la sévérité de la maladie, en fonction des zones du cerveau affectées et de la présence d'une atrophie survenant à un stade avancé de la maladie cérébrale. Les limites du LS sont notamment son manque de sensibilité

pour quantifier la charge lésionnelle totale, en particulier chez l'adulte. En effet, le LS peut rester stable alors que les lésions progressent si celles-ci ne touchent pas de nouvelles régions cérébrales.

- **Score neurologique fonctionnel pour évaluer les déficits neurologiques dans la CALD (Annexe 8) :** Pour évaluer les fonctions neurologiques (cognitives, motrices, neurosensorielles entre autres) et leur évolution dans la CALD, le score le plus fréquemment utilisé est le score NFS (Neurologic Function Scale). Il est composé de 15 items et s'étend de 0 à 25 points (plus le score est élevé, plus l'atteinte neurologique est importante). Ce score est spécifique à la CALD. Il est très utilisé pour le suivi des enfants, les critères d'indication de greffe et le suivi thérapeutique. Parmi les 15 items, 6 sont identifiés comme des déficits fonctionnels majeurs (MFDs pour Major Functional Disabilities), témoins d'une perte d'autonomie avec un impact sur la qualité de vie. Il s'agit de la perte de toute communication, la cécité corticale, la nutrition entérale, l'incontinence fécale ou urinaire totale, la dépendance au fauteuil roulant, et la perte totale des mouvements volontaires.

Le score NFS est très peu utilisé chez l'adulte du fait de la coexistence de signes d'AMN qui peuvent l'altérer en l'absence d'atteinte cérébrale. Ainsi, le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) est préféré chez l'adulte.

4.6 Annonce du diagnostic information du patient, conseil génétique

► Annonce du diagnostic

L'annonce d'un diagnostic de maladie neurodégénérative comme l'ALD est un moment déterminant dans la vie du patient (enfant ou adulte) et des parents ou accompagnants. La situation est différente selon que la maladie est ou non déjà connue dans la famille, selon qu'il s'agit d'un enfant ou d'un adulte, selon qu'il existe une atteinte cérébrale ou pas au moment de l'annonce du diagnostic.

La consultation d'annonce doit être réalisée selon un dispositif dédié (L.1131-1-3 du CSP code de santé publique), par un médecin expérimenté, connaissant la pathologie, et suivre les recommandations de bonne pratique existantes. Il s'agit de délivrer au patient en présence d'un accompagnant ou d'un proche, s'il le souhaite, une information claire sur la maladie, sa physiopathologie, son mode d'évolution et son mode de transmission. Le médecin explique également les grandes lignes de la prise en charge ultérieure (médicale, paramédicale et sociale) et se doit d'insister sur l'importance du conseil génétique familial.

Pour l'enfant, il est préférable que les deux parents et l'enfant soient présents au début de la consultation. Les parents peuvent souhaiter un moment de consultation sans la présence de leur enfant, pour être plus libre d'exprimer leurs émotions ou de poser certaines questions. Dans tous les cas, une annonce sera faite spécifiquement à l'enfant, en utilisant un discours adapté à son âge et son niveau de compréhension.

Il est recommandé de proposer un second rendez-vous pour revenir sur les grandes lignes de l'annonce avec le patient et/ou ses parents, afin de pouvoir répondre aux questions pouvant survenir suite à l'annonce diagnostique. Un accompagnement psychologique est conseillé pour le patient et/ou ses apparentés afin de soutenir les stratégies adaptatives suite à cette annonce.

► Conseil génétique

Le conseil génétique est le processus par lequel des patients ou des apparentés à risque d'une maladie héréditaire sont informés de la nature et des conséquences de la maladie en question, de la probabilité de la développer et/ou de la transmettre à leur descendance, et des options qui se présentent à eux de manière à éviter la transmission de la maladie s'ils le souhaitent ou permettre leur prise en charge.

Dans le cadre de l'ALD, il s'agit en particulier d'expliquer l'importance et de faciliter (voir **Annexe 9**) la démarche de diagnostic génétique chez les femmes à risque d'être conductrices et les individus de sexe masculin à risque de développer une forme cérébrale et justifiant un suivi clinique et paraclinique rapproché dans un centre de référence ou de compétence. A son tour, le patient devra informer ses apparentés concernés, en s'aidant éventuellement de documents rédigés par le médecin spécialiste et le conseiller en génétique – voir décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 sur l'information à la parentèle, qui en précise les différentes modalités. Cette information est médico-légale.

► Diagnostic présymptomatique

Comme toute démarche de diagnostic présymptomatique, celle-ci doit être réalisée selon les recommandations nationales – directives du décret 2000-570 du 23 juin 2000, fixant les conditions de prescription des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales – y compris, dans la mesure du possible et fonction de la maturité psychologique, chez les garçons mineurs qui vont bénéficier d'un diagnostic précoce et d'un suivi multidisciplinaire systématique. Les filles mineures peuvent également être confrontées à la problématique du diagnostic présymptomatique en cas de projet de greffe de CSH pour leur(s)

frère(s) atteints d'une C-CALD. En dehors de ce contexte, il n'y a en revanche pas de bénéfice pour une fille mineure à risque de connaître son statut avant sa majorité.

La prescription d'un examen génétique chez un sujet asymptomatique doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire (dont un médecin généticien) de prise en charge des patients asymptomatiques, déclarée à l'Agence de la Biomédecine (ABM). Le recours à un accompagnement psychologique est requis.

► Mode de transmission

L'ALD se transmet selon un mode d'hérédité lié à l'X. Un homme porteur ou atteint de la maladie transmettra l'anomalie génétique obligatoirement à toutes ses filles car transmettra son unique chromosome X qui est porteur de celle-ci. Un homme porteur ou atteint de la maladie ne transmettra la maladie aucun de ses fils car transmettra son chromosome Y où le gène *ABCD1* est absent. Une femme porteuse ou atteinte de la maladie aura un risque de 50 % de transmettre l'anomalie génétique à chaque grossesse ou pour chaque enfant (transmettra aléatoirement un de ses deux chromosomes X).

Pour environ 95 % des « cas index » (premier patient dans une famille chez qui le diagnostic est réalisé) porteurs d'une anomalie génétique du gène *ABCD1*, celle-ci est héritée d'un parent. Pour au moins 4,1 % des « cas index », l'anomalie génétique est de survenue « de novo » c'est-à-dire non héritée d'un parent.

► Probabilités évolutives du spectre clinique de l'ALD

Il n'y a aucune corrélation intra- ou interfamiliale entre le phénotype clinique, le génotype ou le phénotype biochimique. Les probabilités de développer une maladie du spectre ALD sont indiquées ci-dessous.

CALD : La forme cérébrale est la plus sévère et létale si elle n'est pas décelée précocement. Elle affecte 35 à 40 % des garçons mineurs diagnostiqués avec une ALD. Il est estimé que 20 à 50 % des hommes diagnostiqués avec une AMN peuvent développer une forme cérébrale sur une période de 10 ans. Il est considéré que les femmes ne développent que très exceptionnellement (probabilité < 1 %) une CALD.

AMN : Les enfants ne développent pas d'AMN. En revanche, tous les hommes adultes porteurs de l'anomalie génétique développeront une AMN, d'expressivité variable. Chez les femmes porteuses, l'AMN a une pénétrance incomplète et une expressivité variable. Il est estimé que 30-35 % des femmes présentent des symptômes AMN comparables aux hommes

(paraparésie spastique, troubles sphinctériens et neuropathie périphérique), 30-35 % présentent des symptômes modérés, et 30 % sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques.

Insuffisance surrénalienne : Il est estimé que 80 % des patients du sexe masculin développeront une insuffisance surrénale au cours de leur vie. Il est considéré que les femmes ne développent que très exceptionnellement (probabilité < 1 %) une insuffisance surrénale.

► Diagnostic prénatal

Un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire est possible, à la demande des couples, afin d'éviter la transmission de la maladie à un fœtus de sexe masculin. Ces demandes sont soumises à approbation du CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal).

5 Prise en charge thérapeutique

5.1 Objectifs

Les progrès dans la prise en charge symptomatique des patients ont permis d'améliorer le pronostic de l'ALD, même s'ils n'empêchent pas son évolution inexorable en l'absence de traitement. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable, débutée le plus tôt possible, personnalisée et évolutive en fonction de la sévérité, de l'âge du patient et de l'évolution de la maladie. Un suivi régulier est essentiel pour permettre l'adaptation de cette prise en charge, et favoriser au maximum le bien-être et le confort du patient. Ce suivi permettra de repérer précocement les atteintes (respiratoires, neuro-orthopédiques, nutritionnelles) et réaliser des interventions préventives ou thérapeutiques, avant que les complications ne soient fixées ou irréversibles.

Une surveillance de la tolérance et du confort des appareillages est aussi nécessaire. Le projet thérapeutique défini le plus rapidement possible, sera personnalisé et réajusté en fonction de l'évolution. Ses objectifs sont les suivants :

- Traiter les symptômes existants ;
- Maintenir l'autonomie et compenser les incapacités, en adaptant au mieux la vie quotidienne ;
- Instaurer une rééducation pour maintenir les capacités fonctionnelles et éviter les complications liées à l'immobilité ;

- Améliorer la qualité de vie en prenant en charge les symptômes moteurs et non moteurs ;
- Favoriser l'information du patient et de sa famille sur la maladie, les complications ;
- Évaluer le retentissement psychologique et les conséquences socio-professionnelles de la maladie.

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La coordination par un médecin référent permet de mieux définir le projet thérapeutique et facilite la mise en place et l'articulation des interventions thérapeutiques. Les équipes soignantes ou les familles peuvent bénéficier de la collaboration et assistance d'associations de malades sur des aspects spécifiques.

Personnes impliquées :

Suivi médical :

- Neurologue/neuropédiatre
- Endocrinologue
- Urologue
- Médecin rééducateur/orthopédiste
- Ophtalmologiste
- Gastro-entérologue/chirurgien digestif
- Pneumologue
- Hématologue/hématologue pédiatre (en cas de greffe)

Suivi paramédical :

- Assistante sociale
- Psychologue
- Neuropsychologue
- Conseiller en génétique
- Diététicien
- Kinésithérapeute
- Orthophoniste
- Ergothérapeute
- Psychomotricien

5.3 Prise en charge thérapeutique et suivis clinique et pharmacologique

5.3.1 Traitement symptomatique

5.3.1.1 Chez l'enfant

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que la prescription de la spécialité est possible^[1], en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a (ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée^[2].

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation^[3].

[1] Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

[2] Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

[3] Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

Chez l'enfant, la prise en charge thérapeutique, en dehors du suivi de l'insuffisance surrénalienne et du suivi d'une éventuelle greffe de CSH en cas de C-CALD débutante, est principalement celle d'un polyhandicap en cas de C-CALD évolutive. En effet, en l'absence de traitement ou en cas de greffe tardive ou d'échec de la greffe, l'évolution se fait inexorablement vers un polyhandicap nécessitant une surveillance et une prise en charge adaptées, comme dans les autres causes de polyhandicap dû à des maladies neurodégénératives.

La mise en place de traitements symptomatiques, d'une prise en charge rééducative et d'un soutien psychologique est nécessaire pour lutter contre les symptômes (douleur, spasticité, troubles nutritionnels, troubles de déglutition, complications orthopédiques). Différentes classes de traitements pharmacologiques peuvent être proposés :

► Douleur :

Les accès douloureux sont fréquents dans le cadre du polyhandicap, et particulièrement dans les leucodystrophies. Il est toujours essentiel d'essayer d'en identifier la cause et d'en évaluer l'intensité et la périodicité (aigüe, récidivante, chronique). Elle peut être liée à la pathologie neurologique elle-même (spasticité, dystonie, douleur neuropathique) ou avoir une autre cause dans le cadre du polyhandicap (constipation, douleurs abdominales, douleurs dentaires ou ORL, douleurs osseuses ou liées aux complications orthopédiques). Le traitement de l'étiologie, quand elle est identifiée, est essentiel.

Les antalgiques utilisés peuvent inclure, selon l'intensité de la douleur : paracétamol, tramadol ou, si nécessaire, dérivés morphiniques (pour les douleurs résistantes aux antalgiques de paliers I et II). Les antalgiques peuvent être prescrits en « si besoin » et/ou en traitement de fond.

Pour les douleurs neuropathiques, les traitements les plus souvent utilisés sont la gabapentine (dose d'entretien 10 à 30 mg/kg/jour), l'amytriptiline (dose d'entretien 0,3 à 1mg/kg/jour), les myorelaxants comme le baclofène (dose d'entretien 0,75 à 2 mg/kg/jour) ou les benzodiazépines (rivotril, valium). Ces traitements doivent être instaurés à petites doses, augmentés par paliers de quelques jours et adaptés à l'évolution clinique.

► Spasticité :

La spasticité est un symptôme majeur et constant chez les patients atteints de C-CALD évolutive. Elle nécessite une prise en charge en kinésithérapie dès son apparition, la mise en place d'orthèses (attelles de chevilles, de poignet) et d'un appareillage adapté (matelas, siège-coque) pour éviter les déformations et la fixation des articulations. Un traitement anti-spastique

est le plus souvent nécessaire. La spasticité est souvent douloureuse et des médicaments antalgiques peuvent être associés aux médicaments anti-spastiques. Les médicaments antispastiques le plus souvent utilisés sont le baclofène et les benzodiazépines.

En cas d'accès de spasticité aiguë, des manœuvres physiques douces (massages du membre concerné en cas d'accès focal, flexion lente et douce de la tête, puis du tronc en cas d'accès généralisé) peuvent améliorer la crise. Si nécessaire, des interdoses de benzodiazépines peuvent être prescrites. En cas d'accès aigu prolongé (>10 minutes), l'administration de midazolam par voie buccale permet le plus souvent de soulager le patient.

Un suivi et une évaluation régulière par le MPR et/ou l'orthopédiste évaluera l'indication éventuelle d'un traitement par injection intramusculaire de toxine botulique (chevilles, adducteurs, membres supérieurs), ou d'une approche chirurgicale (ténotomie).

► Troubles de l'oralité et troubles de déglutition :

Les enfants atteints d'une forme cérébrale évolutive d'ALD vont développer des troubles de l'oralité, puis des troubles de déglutition entraînant une stagnation pondérale/dénutrition et l'apparition de fausse-route mettant en danger l'enfant (encombrement respiratoire chronique, risque de pneumopathie d'inhalation).

Une prise en charge nutritionnelle adaptée (diététicienne) et des troubles de déglutition (rééducation orthophonique, repas mixés, eau gélifiée) doit être instaurée dès le début des symptômes.

Une nutrition entérale complémentaire ou exclusive (via une sonde nasogastrique ou une gastrostomie) est dans la majorité des cas nécessaire dans l'évolution de la maladie, afin de préserver l'état nutritionnel et d'éviter les complications respiratoires.

En cas d'encombrement salivaire ou respiratoire, la prescription de patchs de scopolamine peut être utile. La posologie sera adaptée en fonction des effets indésirables du médicament (constipation, rétention d'urines).

► Convulsions :

Les crises convulsives sont un symptôme fréquent de la C-CALD, surtout à mesure que la maladie progresse. Selon le type de crise (partielle, généralisée), un traitement antiépileptique adapté sera prescrit. Souvent, le choix se porte sur le valproate de sodium ou le lévétiracétam.

► Évaluation du polyhandicap et de son évolutivité

Au moment de la phase de dégradation rapide, l'état clinique du patient peut changer très rapidement (en quelques semaines à mois), nécessitant une adaptation des traitements, des orthèses, des aides à la mobilité et, plus globalement, du projet de vie. Cela nécessite une grande réactivité des professionnels de santé, médicaux et paramédicaux et une augmentation de la fréquence des bilans selon la clinique.

Après la phase de dégradation rapide, le patient reste plusieurs années dans une situation de polyhandicap sévère, la maladie continuant d'évoluer plus lentement, conduisant à l'apparition de déficits neurologiques, orthopédiques et respiratoires mettant en jeu le pronostic vital.

L'évaluation du polyhandicap dans la C-CALD doit donc tenir compte de ces particularités, *a contrario* des pathologies fixées entraînant un polyhandicap. Cependant, les problématiques du quotidien et les solutions pour assurer une bonne qualité de vie restent le plus souvent communes. Nous exposons dans les paragraphes suivants les grandes lignes de la prise en charge du polyhandicap dans la C-CALD.

Un bilan d'évaluation globale doit être réalisé régulièrement, si possible dans le cadre d'une consultation multidisciplinaire (CMD) au sein du Centre de Référence des Leucodystrophies ou d'un service de neuropédiatrie. Ce bilan sera réalisé au moins une fois par an, plus fréquemment au moment de la dégradation neurologique rapide (tous les 3 à 6 mois selon l'évolutivité). Il permettra d'adapter et d'optimiser la prise en charge et de s'assurer, avec la famille ou les accompagnants, que le patient polyhandicapé bénéficie d'une prise en charge adaptée.

De manière essentielle, cette évaluation doit être réalisée en coordination avec les différents professionnels de santé qui suivent le patient au quotidien et ont un rôle essentiel : médecin traitant (pédiatre ou médecin généraliste), médecins et rééducateurs des établissements médico-sociaux de recours (CAMSP, SESSAD, CMP, IME) doivent être impliqués au maximum. Lors du bilan multidisciplinaire, l'interaction entre les professionnels de santé suivant le patient en ville et à l'hôpital permet le partage des informations (en particulier compte-rendu des évaluations déjà réalisées) et la concertation sur d'éventuelles modifications de la prise en charge.

L'évaluation en CMD doit comprendre notamment :

- Un bilan neurologique, pour évaluer l'évolution de la maladie (score fonctionnel neurologique, apparition de signes majeurs de handicap), de la spasticité, de la dystonie (ou autres mouvements anormaux) et de l'épilepsie (si elle existe). Il permettra d'ajuster les traitements symptomatiques.
- Un bilan orthopédique et ostéo-articulaire (rétractions, déformations corporelles, recherche de scoliose et de luxation de hanches, ostéopénie liée à l'immobilisation et risque de fractures spontanées), réalisé par le kinésithérapeute et l'ergothérapeute en concertation avec le neurologue, le médecin physique et de réadaptation (MPR) et éventuellement l'orthopédiste, pour adapter les besoins en rééducation/réadaptation fonctionnelle.
- Un bilan du confort du patient (douleurs, qualité de vie, qualité du sommeil), par le neurologue et éventuellement un médecin de la douleur et/ou l'équipe de soins palliatifs.
- Un bilan des troubles alimentaires, digestifs (constipation) et de déglutition, nécessitant une coordination entre diététicien, orthophoniste et, si nécessaire gastro-entérologue (état nutritionnel, croissance staturo-pondérale, trouble de déglutition).
- Un bilan ophtalmologique et orthoptique (en cas de suspicion d'un trouble visuel, adresser le patient à une équipe spécialisée pour réaliser une évaluation globale de la vision).
- Un bilan auditif avec évaluation dès le diagnostic de CALD et suivi régulier.
- Un bilan respiratoire (encombrement respiratoire chronique et risque d'inhalation liée aux troubles de déglutition, infections répétées nécessitant une antibiothérapie alternée, syndrome restrictif lié à la scoliose, insuffisance respiratoire, apnées, nécessité d'une oxygénothérapie).
- Un bilan de l'état bucco-dentaire (caries, gencives, nécessité d'extraction dentaire), fait par le stomatologue.
- Un bilan psychologique et des troubles comportementaux (psychologue, éventuellement pédopsychiatre).
- Si nécessaire un bilan du retentissement cognitif pour adapter la scolarité ou le projet professionnel.
- Un bilan social par l'assistante sociale (situation familiale, aides financières pour les parents, adaptation du certificat MDPH).

- Le bilan clinique sera complété par un bilan biologique (signes biologiques de dénutrition, de carences, de signes infectieux éventuels, dosages de médicaments antiépileptiques).

Pour plus de détails sur la prise en charge du polyhandicap, nous suggérons au lecteur de se référer au PNDS rédigé spécifiquement sur cette thématique Générique Polyhandicap, filière DéfiScience publié sur le site de l'HAS en mai 2020, disponible sur le lien suivant : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202005/11_mai_2020_texte_pnds_generique_polyhandicap.pdf

► Accompagnement du patient et de la famille en situation de fin de vie

Le recours à l'Équipe Régionale Ressource de Soins Palliatifs Pédiatriques (ERRSPP) doit être le plus précoce possible si une perspective de dégradation neurologique irrémédiable est anticipée, ce qui est malheureusement le cas pour les enfants atteints de C-CALD qui ne peuvent pas bénéficier d'une greffe de CSH. Les équipes mobiles de soins palliatifs peuvent également intervenir pour des enfants si l'équipe régionale pédiatrique est éloignée ou inaccessible.

Dans le cadre du suivi par l'équipe de soins palliatifs, et en concertation avec le médecin référent hospitalier, lorsque la maladie évolue défavorablement avec un risque de complications vitales, la rédaction de directives anticipées peut permettre d'évaluer la conduite à tenir en cas d'événement mettant en jeu le pronostic vital et d'évaluer la notion de « soins déraisonnables » avec les représentants légaux de l'enfant qui sont habituellement les parents.

En ce qui concerne l'arrêt des soins, c'est la loi Claeys-Leonetti qui s'applique : le médecin doit informer les parents le mieux possible et en cas de procédure collégiale. Dans la suite de cette réunion collégiale, les parents/représentants légaux doivent être informés des décisions de l'équipe, leurs consentements éclairés doit être obtenu chaque fois que possible. En cas de désaccord, un recours en justice est possible dans les quelques jours pour s'opposer à la décision contestée. Cependant, l'encadrement et le dialogue permanent entre les parents et les soignants durant l'évolution péjorative de la maladie permettent le plus souvent une prise de décision partagée.

5.3.1.2 Chez l'adulte

S'agissant de l'AMN, la mise en place de traitements symptomatiques et d'un soutien psychologique est nécessaire chez l'adulte pour les troubles moteurs, les troubles vésico-sphinctériens, les douleurs, et les troubles psychiatriques. Un avis spécialisé peut être nécessaire auprès d'un médecin de rééducation fonctionnelle, un médecin urologue, un médecin algologue. Différents traitements pharmacologiques symptomatiques et de prise en charge rééducative peuvent être proposés. Le patient doit par ailleurs être conscient de l'importance de son implication au quotidien dans la gestion de sa maladie, notamment par le biais d'une alimentation équilibrée, du maintien de son poids de forme, d'une quantité de sommeil et de repos suffisante, et, dans la mesure du possible, d'une activité physique régulière ainsi que d'exercices quotidiens d'auto-étirements (enseignés par le kinésithérapeute).

► Spasticité

- **La prise en charge éducative/rééducative** et l'appareillage visent à éviter les positions prolongées néfastes et favoriser la motricité. Le premier traitement de la spasticité est la kinésithérapie motrice, à réaliser au long cours.

- **Traitements médicamenteux :**

- Les traitements médicamenteux de la spasticité ont une efficacité partielle et inconstante (baclofène, benzodiazépines) et une tolérance variable.
- Le traitement par injection de toxine botulique intramusculaire peut être efficace pour diminuer la spasticité dans le muscle injecté. Il a également un effet antalgique. La tolérance est le plus souvent bonne. A forte dose, il existe un risque de faiblesse musculaire généralisée. Ce traitement a des indications multiples, il peut diminuer les douleurs, faciliter les soins de nursing, diminuer le risque de rétraction ou d'enraidissement, favoriser un mouvement volontaire au niveau des membres inférieurs, améliorer une posture (flession de genoux ou varus équin de chevilles par exemple).

- **Traitements chirurgicaux :**

Leur mise en place impose une évaluation pluridisciplinaire (MPR, neurologue, neurochirurgien) pour poser les indications et gérer au mieux la phase péri-opératoire.

On cite parmi ces traitements : la pompe à baclofène intrathécale, la ténotomie, la neurotomie.

► Douleurs neuropathiques

Les traitements médicamenteux les plus fréquemment utilisés sont :

- la gabapentine ou la prégabaline ;
- les antidépresseurs type amytriptiline ;
- les myorelaxants : benzodiazépines, baclofène ;
- l'emploi des morphiniques n'est indiqué qu'en cas de douleurs mixtes.

► Troubles vésico-sphinctériens

Dans un premier temps, il convient de prévoir un bilan clinique avec un médecin MPR, spécialisé dans la prise en charge des troubles vésico-sphinctériens, ou un urologue. Dans certains cas peut être envisagé un examen urodynamique afin de préciser la nature des troubles urinaires. L'électromyogramme du sphincter anal peut être envisagé en cas d'incontinence anale. Cependant, cet examen nécessite des compétences spécifiques et il est très dépendant des compétences de l'examineur.

Parmi les traitements des troubles vésicaux, on cite :

- les anticholinergiques : par exemple le chlorure de trospium ou la fésotérodine ;
- les autosondages vésicaux ;
- les injections intradétrusoriennes de toxine botulique.

Dans les formes cérébrales de l'adulte, si la greffe n'est pas possible (absence de donneur) ou plus indiquée (forme trop avancée), la prise en charge est avant tout symptomatique (spasticité, nutrition, douleur) comme détaillé ci-dessus dans le PNDS Générique Polyhandicap. Comme chez l'enfant, un relai auprès des équipes de soins palliatifs doit être mis en place dès que la maladie évolue défavorablement avec un risque de complications vitales.

5.3.2 Prise en charge endocrinienne

► Insuffisance surrénalienne

Les critères de traitement sont discutés mais la prescription d'hydrocortisone doit être « facile ».

Chez l'enfant, l'insuffisance surrénalienne est certaine si les taux d'ACTH sont > 300 pg/ml et la cortisolémie < 18 µg/dl le matin. Un taux d'ACTH > 100 pg/ml et une cortisolémie < 10 µg/dl le matin sont évocateurs d'insuffisance surrénalienne. Il n'y a pas de consensus concernant l'attitude à avoir devant un taux d'ACTH < 100 pg/ml avec une cortisolémie < 5

µg/dl ou un taux d'ACTH entre 100-299 pg/ml et une cortisolémie > 10 µg/dl : un contrôle basal peut être alors proposé ou bien un test au synacthène. Un algorithme décisionnel pour la prise en charge surrénalienne pédiatrique est proposé en **Annexe 6**. La substitution hormonale consiste en la prescription d'hydrocortisone à la dose de 8-10 mg/m²/jour en 2 à 3 prises (et fludrocortisone si besoin).

Chez l'adulte, le diagnostic de déficit en glucocorticoïdes se base sur le dosage du cortisol sérique matinal (8h/8h30) à distance de toute prise de corticoïdes. Le dosage de l'ACTH à 8h est une aide diagnostique si le résultat est franchement élevé.

- le diagnostic biologique sera certain si la cortisolémie à 8h est inférieure à 140 nmol/l (soit 50 ng /ml = 50 µg/l = 5 µg/dl).
- très peu probable si la cortisolémie à 8h est supérieure à 360nmol/l (soit 130 ng/ml = 130 µg/l = 13 µg/dl).
- possible si la cortisolémie à 8h est supérieure à 140nmol/l et inférieure à 360 nmol/l. Le dosage pourra alors être complété par la réalisation d'un test au synacthène voire un test de stimulation en service d'Endocrinologie (hypoglycémie insulinique ou test à la métopirone « court »).

Le test au synacthène (analogue de l'ACTH) consiste à injecter IM ou IV, 0,25mg de synacthène ordinaire et à doser la cortisolémie 60 minutes après. La fonction surrénalienne périphérique est normale si la cortisolémie dépasse alors 550 nmol/l (soit 200 ng/ml = 200 µg/l = 20 µg/dl).

Le traitement substitutif consiste en la prise quotidienne d'hydrocortisone à raison de 20 à 30 mg par jour, réparti le plus classiquement en deux tiers de la dose le matin au réveil et un tiers le midi ou en début d'après-midi.

Que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, les mesures de prévention de l'insuffisance surrénalienne aiguë sont indispensables comme dans les autres causes d'insuffisance surrénalienne : notamment, doubler voire tripler les doses d'hydrocortisone et bien les répartir tout au long de la journée (y compris le soir), en cas de fièvre, de stress, de chirurgie ; porter une carte d'insuffisant surrénalien, apprendre les injections d'hydrocortisone sous-cutanées et former l'entourage proche à ce geste.

La fonction minéralocorticoïde sera évaluée cliniquement et par la réalisation d'un ionogramme sanguin et du dosage de la rénine plasmatique et sa substitution se fera par fludrocortisone 50 à 150 µg/j en 1 ou 2 prises.

Les patients traités par hydrocortisone doivent être éduqués aux signes cliniques (hypotension) et biologique (hyponatrémie, hyperkaliémie, rénine élevée) de déficit minéralocorticoïde. La moitié des patients ont un taux ACTH élevé et parfois une cortisolémie basse avant d'avoir des symptômes, ce qui justifie une évaluation régulière de la fonction surrénalienne chez tous les patients ALD de sexe masculin. Chez l'adulte non encore insuffisant surrénalien, il conviendra de monitorer annuellement les dosages de cortisol sérique à 8h et de l'ACTH.

► Insuffisance testiculaire

En cas d'hypogonadisme à l'interrogatoire, un examen clinique et un bilan annuel (Testostérone, FSH, LH, inhibine B, DMO) peuvent être proposés au patient de manière systématique à partir de la puberté. Les patients hypogonadiques doivent être substitués par testostérone par voie intramusculaire en cas de signes cliniques, de gêne fonctionnelle ou d'ostéoporose.

L'apparition d'inclusions testiculaires a été décrite en 2020 chez deux patients adultes ALD. Une échographie testiculaire peut être proposée chez les hommes ALD.

5.3.3 Greffe de cellules souches hématopoïétiques

5.3.3.1 Rationnel

La greffe allogénique de CSH est considérée comme le traitement de référence de la forme cérébrale de l'ALD, chez l'enfant comme chez l'adulte. Si elle est réalisée suffisamment tôt, la greffe de CSH peut stopper la progression de la démyélinisation cérébrale, stabiliser les signes cliniques et améliorer considérablement la survie à long terme avec une très bonne qualité de vie. Cependant, dès l'apparition des lésions, la fenêtre thérapeutique est très limitée car la greffe devient inefficace si les lésions sont trop diffuses. La nécessité d'un traitement très précoce de la forme cérébrale d'ALD justifie que tout garçon ou homme ALD ait un suivi séquentiel par IRM cérébrale pour détecter l'apparition d'une voire plusieurs lésions cérébrales débutantes, permettant encore un traitement efficace.

Les cellules utilisées pour la greffe peuvent provenir soit de la moelle osseuse ou du sang périphérique d'un donneur (apparenté ou non apparenté), soit d'une banque de sang de

cordon ombilical. S'il s'agit d'un donneur apparenté, il est indispensable qu'il ne soit pas porteur du variant familial dans le gène *ABCD1*.

Le rationnel de la greffe de CSH est fondé sur la capacité d'une partie des cellules lympho-monocytaires du donneur (exprimant une protéine ALDP fonctionnelle) de migrer dans le cerveau et de remplacer progressivement les « macrophages du cerveau » du patient (macrophages périvasculaires et cellules microgliales), déficients pour l'ALDP. Ce turn-over progressif va permettre la correction de la surcharge en AGTLC et l'arrêt du processus neuro-inflammatoire et de démyélinisation. L'existence d'une neuro-inflammation, le plus souvent présente lors de la phase active de la maladie, est un facteur considéré comme favorable à l'effet de la greffe. Elle est visualisée par l'existence d'une prise de contraste des lésions de démyélinisation après injection de gadolinium, témoignant de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cette ouverture de la barrière hémato-encéphalique pourrait favoriser l'entrée des cellules du donneur dans le système nerveux central.

5.3.3.2 Indications

Pour avoir une efficacité, et en particulier chez l'enfant, la greffe de CSH doit être réalisée suffisamment tôt dans l'évolution de la maladie cérébrale, quand les lésions de démyélinisation sont limitées et les symptômes cliniques encore absents ou minimes. Dans ces conditions, l'allogreffe de CSH a un effet bénéfique sur l'évolution de l'atteinte cérébrale et la survie à long terme. A l'inverse, si elle est réalisée trop tard, son effet est moindre ou absent, et la maladie continue à évoluer pour son propre compte, conduisant à des séquelles neurologiques importantes. Dans cette situation, la greffe et le conditionnement myélo-ablatif qui la précède peuvent même entraîner une majoration de la dégradation dans les semaines suivant le traitement.

Depuis les premières greffes, réalisées dans les années 80, un consensus international s'est établi sur ses indications optimales.

- Chez l'enfant, la greffe de CSH est recommandée lorsque le score de démyélinisation (score de Loes, **Annexe 7**) est ≤ 9 , que les symptômes sont absents ou minimes (score fonctionnel neurologique inférieur ou égal à 1, **Annexe 8**) et que les fonctions cognitives sont préservées. La greffe de CSH chez les patients présentant une C-CALD sans rehaussement de gadolinium ne doit être envisagée qu'après une

évaluation minutieuse dans des centres expérimentés, du fait de la possibilité de formes cérébrales arrêtées.

- Chez l'adulte, les indications à la greffe CSH sont moins clairement établies mais dans l'ensemble, comme chez l'enfant, les patients avec une atteinte neurologique minime et un faible score lésionnel ont le meilleur pronostic. Ainsi, au moins 3 études internationales publiées au cours des 5 dernières années ont établi les facteurs de mauvais pronostic pour la greffe chez l'adulte : en particulier un score EDSS > 6 et/ou une atteinte des capsules internes à l'IRM cérébrale, mais également une atteinte cognitive et/ou une atteinte cérébelleuse. Il existe actuellement une incertitude quant à l'âge limite au-delà duquel la greffe de CSH ne devrait plus être envisagée chez l'adulte, en raison de la morbi-mortalité qui y est associée. En effet, une myélo-ablation ne peut être réalisée au-delà de 45-50 ans. Cependant, il n'est pas établi à ce jour dans l'ALD que les protocoles myélo-ablatifs soient indispensables au succès de la greffe de CSH chez l'adulte.

5.3.3.3. *Complications et limites*

La greffe de CSH présente des contraintes limitant ses indications :

- Effet retardé : le délai pour obtenir un effet central de la greffe est long – estimé en moyenne à 9-12 mois –, temps pendant lequel les lésions démyélinisantes et les signes cliniques peuvent continuer de progresser. C'est ce qui explique en partie son effet très limité ou absent dans les formes avancées de la maladie.
- Nécessité d'une myélo-ablation (c'est à dire d'une chimiothérapie hautes doses à base d'alkylants aboutissant à plusieurs semaines d'aplasie médullaire et à une immunosuppression prolongée) avant la greffe pour permettre la suppression de l'hématopoïèse et du système immunitaire du receveur et la prise de greffe des cellules du donneur. Le conditionnement est en général réalisé par l'association busulfan et fludarabine (ou cyclophosphamide mais qui est plus toxique chez l'adulte). Cette chimiothérapie peut avoir divers effets indésirables, aigus et chroniques, notamment le risque de stérilité secondaire, justifiant de proposer une préservation de fertilité chez les enfants, adolescents et adultes en âge de procréer. Une consultation spécialisée avec un médecin de procréation est imposée par la loi. Le busulfan à doses myélo-ablatives expose également au risque de toxicité hépatique, notamment de maladie veino-occlusive et à une toxicité pulmonaire.

- Toxicité liée à la transplantation : selon le type de donneur (familial ou non apparenté, HLA identique ou HLA partiellement compatible, mismatch de sexe), le type de greffon (moelle ou cellules souches périphériques mobilisées par facteur de croissance (G-CSF), sang placentaire) et l'intensité du conditionnement, on estime les risques de rejet de greffe de 2 à 15 %, de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) aiguë de 25 à 50 %, et de GVHD chronique de 20 à 60 %. Ces complications sont les mêmes que dans d'autres indications de greffes de CSH. Cependant, si le traitement immunosuppresseur est poursuivi au-delà de 6 mois post-greffe, les risques de GVHD aiguë ou chronique sont estimés < 20 %.
- Difficultés pour trouver un donneur compatible. Dans l'idéal, l'allogreffe de CSH sera réalisée avec les cellules d'un donneur intrafamilial (frère ou sœur HLA compatible et non porteur de la mutation du gène *ABCD1*), mais cette situation est rare (< 30 %). Dans les autres cas, une recherche de donneur HLA compatible sera faite dans un registre international de donneurs vivants ou de sangs de cordon ombilical. Parfois aucun donneur compatible n'est disponible.

5.3.3.4 Suivi post-greffe

► Résultats long terme (CALD)

Le tableau ci-dessous (**Table 2**) résume les résultats de plusieurs publications portant sur de grandes séries de patients C-CALD ayant été traités par une greffe de CSH, comparés dans certaines études à des patients non traités (NT). Les facteurs de bon pronostic (sur la survie et sur l'évolution de la maladie) sont chez l'enfant : un traitement à un stade précoce ($LS \leq 9$, $NFS \leq 1$), une prise de greffe rapide, un donneur HLA identique (10/10), d'autant qu'il est apparenté et l'absence de complications liées à la greffe, en particulier une mauvaise prise de greffe ou une GVHD sévère.

Table 2 : Résultats à long terme de la greffe de CSH dans la C-CALD

Etude	Période	Nombre patients	Caractéristiques	Survie à 5 ans	Survie sans MFD	Complications
Mahmood et coll. (2007)	1978-2004	283 NT	Histoire naturelle	66 %		

Mahmood et coll. (2007)	1978-2004	30 NT 19 HSCT	Patients appariés en âge	NT : 54 % HSCT : 94,7 %		
Peters et coll. (2004)	1982-1999	95 HSCT	< 19 ans	Globale: 56 % -DA : 64 % -DNA : 53 % - MD : 92 % - MA : 45 %		Echec de greffe - DNA 20 % - DA 7 % GVH aigüe : 17 %
Miller et coll. (2011)	2000-2009	60 HSCT	4-23 ans	Globale : 75 % -LS ≤ 9 : 89 % -LS > 9 : 60 % -NFS 0 : 91 % -NFS ≥ 1 : 66 %		
Kühl et coll. 2018	1997-2014	36 HSCT	4,2-15,4 ans	77 % à 10 ans	64 % à 10 ans	GVH ≥ 2 : 25 %
Raymond et coll. (2019)	1990- (NT) 2001- (HCST)	72 NT 65 HSCT	3-15 ans	NT : 55 % HSCT : 78 %	A 2 ans : NT : 48 % HSCT : 56 % MD : 83,5 %	Echec de greffe 18,5 % - DNA 22 % - DA 7,7 % GVH aigüe 17 % GVH chronique 17%

Abréviations : Maladie débutante (MD) : $LS \leq 9$, $NFS \leq 1$; Maladie avancée (MA) : $LS > 9$, $NFS > 1$; DA : donneur apparenté ; DNA : donneur non apparenté ; NT : non traité (histoire naturelle) ; HSCT : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; GVH : réaction du greffon contre l'hôte.

► Effet de la greffe sur l'AMN et l'insuffisance surrénalienne

La greffe allogénique de CSH n'a pas d'effet thérapeutique sur l'insuffisance surrénalienne. Il est peu probable qu'elle ait un effet sur l'AMN mais les données sont insuffisantes pour fournir une réponse définitive

5.3.4 Autres thérapeutiques

► Thérapie génique

Une nouvelle approche va constituer une alternative intéressante à l'allogreffe. Il s'agit de l'autotransplantation de CSH génétiquement corrigées *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral exprimant le gène *ABCD1* fonctionnel. Dans cette approche, les cellules souches hématopoïétiques du patient CALD sont prélevées dans le sang périphérique après une mobilisation par facteur de croissance, génétiquement modifiées au laboratoire avant d'être ré-administrées au patient. Les résultats des essais montrent que ce traitement, réalisé dans les mêmes indications qu'une allogreffe de CSH, permet une efficacité similaire. Ses avantages sont principalement l'absence de nécessité de rechercher un donneur (plus rapide) et l'absence de risque de maladie du greffon contre l'hôte (d'où l'absence de nécessité de toute immunosuppression post-greffe). Par contre, tout comme pour l'allogreffe de CSH, un conditionnement myéloablatif est nécessaire. L'effet au long cours de ce traitement devra bien sûr être évalué, de même que le risque lié une éventuelle mutagénèse insertionnelle (vecteur s'intégrant dans le génome).

Ce traitement a reçu une autorisation de mise sur le marché par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2021 et devrait prochainement être disponible en France pour les enfants de moins de 18 ans atteints de C-CALD débutante (critères identiques à l'allogreffe) et qui n'ont pas de donneur HLA identique non porteur du variant pathogène dans la fratrie.

► Huile de Lorenzo

L'huile de Lorenzo, mélange d'acide oléique (C18:1) et d'acide érucique (C22:1), en combinaison avec un régime pauvre en C26:0 permet une diminution significative du taux plasmatique de C26:0. Ce traitement a été longuement prescrit, en particulier dans l'idée d'une possible prévention de l'apparition des signes neurologiques (AMN, CALD).

Cependant, les données prouvant l'efficacité de l'huile de Lorenzo pour modifier la maladie chez les patients atteints d'ALD sont insuffisantes pour recommander ce traitement chez les patients, selon un consensus international d'experts.

5.4 Éducation thérapeutique

Les symptômes développés par les patients ALD détériorent progressivement leur qualité de vie et mettent en jeu le pronostic vital. Le dépistage systématique et prolongé d'une atteinte cérébrale débutante et d'une insuffisance surrénale est essentiel. Le suivi clinique des patients ALD doit donc se focaliser sur 4 axes majeurs : 1) la prévention du développement de CALD par le suivi régulier et standardisé des individus présymptomatiques, des patients avec insuffisance surrénalienne isolée et des patients AMN; 2) les traitements des symptômes causés par l'AMN tels que les troubles moteurs, les troubles vésico-sphinctériens et les douleurs; 3) le suivi endocrinien pour traiter l'insuffisance surrénale ; 4) l'accompagnement des patients à travers des structures médico-sociales et psychologiques. Ce suivi multidisciplinaire est d'autant plus important que l'évolution de la maladie ne peut pas être prédite, même au sein d'une même famille. Il est donc indispensable de mettre en place un programme d'éducation thérapeutique afin de permettre le diagnostic précoce des complications de la maladie neurologique et endocrinienne et de proposer la mise en route de traitements optimisés pour l'ALD, dans l'enfance pour les garçons, et à l'âge adulte pour les hommes et les femmes.

La prise en charge médicale et paramédicale des patients et familles avec ALD est insuffisante sans la participation proactive du patient et de ses proches. Cette participation dépend de la compréhension de la maladie et de ses risques, ainsi que des alertes perçues par le patient et ses proches. Par exemple, l'apparition des troubles neuropsychologiques (troubles du comportement ou problèmes cognitifs) est un signe d'alerte précoce de l'apparition d'une atteinte cérébrale (CALD) mais est souvent interprétée par les soignants et les accompagnants comme un état dépressif du patient ALD. Ce retard diagnostique a pour conséquence de réduire considérablement la fenêtre d'intervention thérapeutique. La mise en

place de ressources en ligne – par exemple applications en ligne offrant accès à des informations sur le sujet permettant d’alerter les proches du patient et les centres de référence d’une possible évolution des symptômes – pourrait empêcher ce type de situation. Un autre exemple illustrant l’importance de la participation du patient dans le parcours de soins concerne le conseil génétique et les risques pour les apparentés des patients ALD. Ainsi, l’identification d’un jeune patient avec insuffisance surrénalienne ou d’une femme avec AMN doit conduire à identifier rapidement tous les sujets de sexe masculin à risque dans la famille.

Un programme d’éducation thérapeutique pour l’ALD est en cours de rédaction et sera publié fin 2022/début 2023.

5.5 Transition enfant adulte

La transition enfant-adulte risque de constituer une rupture de l’équilibre fragile de la prise en charge du patient. La prise en charge médicale va passer du domaine pédiatrique qui intervient depuis la petite enfance au domaine de l’adulte, inconnu pour les parents. Elle doit être anticipée et se faire le plus progressivement possible, accompagnée par un dialogue entre les différents intervenants, sans rupture, dans l’idéal dans le cadre d’un programme dédié à cette transition. Elle peut concerner les enfants qui n’ont pas développé de C-CALD, les enfants qui ont développé une C-CALD (rarement du fait du décès le plus souvent dans l’enfance) ou une Ado-CALD et les enfants ayant bénéficié d’une greffe de CSH.

5.6 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé, les patients et les aidants doivent être informés de l’existence des associations de patients : ELA et EURORDIS (voir section 7.7)

Elles sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence et jouent un rôle essentiel dans l’accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu’elles apportent. Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne.

La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

6 Suivi

Le tableau suivant (**Table 3**) donne les lignes directrices et les recommandations pour le suivi des patients atteints d'ALD (enfants, adultes, suivi neurologique et endocrinien). Il pourra aider les cliniciens qui rencontrent des patients atteints de cette pathologie complexe.

Table 3 : Suivi multidisciplinaire des patients ALD

Les items * font l'objet d'un consensus international (recommandations internationales en cours de publication).

Suivi	Patient asymptomatique	Patient symptomatique non greffé	Patient greffé
Clinique*	Tous les 6 mois chez l'enfant jusqu'à 12 ans, puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte.	Tous les 6 mois chez l'enfant puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte. Suivi à adapter selon les signes cliniques	Pré-greffe puis M3, puis M6, puis M12 puis M18, puis M24, puis tous les ans jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 10 ans puis tous les 3 ans.
IRM cérébrale*	Tous les 6 mois chez l'enfant jusqu'à 12 ans, puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte.	Tous les 6 mois chez l'enfant jusqu'à 12 ans puis tous les ans chez l'adolescent et l'adulte.	Pré-greffe puis M3, puis M6, puis M12, puis M18, puis M24, puis tous les ans jusqu'à 5 ans puis tous les 2 ans jusqu'à 10 ans puis tous les 3 ans.
Bilan neuropsychologique	Annuel chez l'adulte	Annuel chez l'adulte	BNP pré-greffe, BNP plus court (2

			heures) à M6, puis à M12 et M24, puis tous les 3 ans.
Électromyogramme	Tous les 3 ans	Tous les 2 ans	Pré-greffe puis selon les symptômes
Bilan endocrinien*	Tous les 6 mois < 10 ans puis tous les ans	Tous les 6 mois < 10 ans puis tous les ans	Tous les 6 mois < 10 ans puis tous les ans
Bilan urodynamique	Pas en systématique	A la demande, selon les symptômes	A la demande, selon les symptômes

7 Prise en charge médico-sociale

Dans les suites de l'annonce diagnostique, des démarches médico-sociales sont à effectuer et peuvent être accompagnées par une assistante de service social.

7.1 Accès aux soins et aux droits

► Une Affection Longue Durée

Les personnes atteintes d'adrénoleucodystrophie doivent être déclarées en « *ALD 30* ». Les soins, les traitements médicaux, certains matériels (fauteuil roulant, lit médicalisé...), les transports liés à la pathologie déclarée sont pris en charge à 100 % par la Sécurité Sociale après avis du médecin-conseil de la Caisse Primaire d'Assurance maladie (CPAM).

► Le maintien à domicile

- L'aide-ménagère : elle assure les actes de la vie domestique (entretien du logement, du linge, les courses, préparation des repas...).
- La technicienne de l'intervention sociale et familiale : elle réalise des tâches de la vie quotidienne permettant la continuité de la vie familiale et assure la garde et les soins aux enfants.
- L'auxiliaire de vie : elle assure les actes essentiels de l'existence (alimentation, soins d'hygiène, toilette, habillage, le lever, le coucher, les transferts, l'élimination, la prise de traitement...).

- Le garde malade : Il assure une présence auprès du patient et participe aux gestes de la vie quotidienne (aller aux toilettes, alimentation, le coucher ...).
- L'infirmier : Il assure, sur prescription médicale, des prestations de soins infirmiers sous la forme de soins techniques (actes infirmiers : injections, soins d'escarre, prélèvements...) ou de soins de base (soins d'entretien et de continuité de la vie : toilette, prévention d'escarre, surveillance d'une hydratation et d'une alimentation équilibrée).
- L'hospitalisation à domicile : sur prescription médicale, elle permet d'assurer au domicile des soins médicaux et paramédicaux continus, des soins techniques et de nursing. Ces différents soins sont coordonnés entre le service hospitalier, le médecin traitant et les professionnels de santé intervenant auprès du patient.
- Le prestataire de santé spécialisé : Il suit le patient au domicile et livre le matériel nécessaire à sa prise en charge. Si besoin, il peut également trouver des intervenants libéraux, (infirmière, orthophoniste, kinésithérapeute...) pour les soins associés.
- Les aides techniques : le patient peut bénéficier d'aides techniques facilitant son autonomie ou sa prise en charge par les professionnels et l'entourage : lit médicalisé, lève-personne, siège de douche, fauteuil roulant, etc. Elles doivent être préconisées par l'ergothérapeute après une intervention à domicile afin de répondre au mieux aux besoins du patient et des aidants.

► Les soins de rééducation

En fonction de l'évolution de l'état neurologique, des prises en charges rééducatives (kinésithérapeute, ergothérapeute, psychomotricien, orthophoniste, psychologue...) peuvent se faire en libéral, dans un centre de rééducation ou dans une structure de soins à domicile.

► Le congé de proche aidant

Il est ouvert à tout salarié qui cesse temporairement son activité ou travaille à temps partiel pour s'occuper d'un proche handicapé ou en perte d'autonomie (conditions à justifier).

Sa durée est fixée à 3 mois sur l'ensemble de la carrière. La personne perçoit une Allocation Journalière de Proche Aidant (AJPA) par la Caisse d'Allocation Familiale (CAF).

► La Prestation de Compensation du Handicap (PCH)

La PCH est attribuée lorsque le patient rencontre des difficultés pour la réalisation de certaines activités. Elle est destinée à couvrir les surcoûts de toute nature liés au handicap

dans la vie quotidienne, qu'il s'agisse d'aides humaines, d'aides techniques, de charges exceptionnelles ou encore d'aménagement du logement. Elle est versée par le Conseil Départemental après décision de la Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées (CDAPH).

► La Carte Mobilité Inclusion (CMI)

La CMI, attribuée sous certaines conditions par la CDAPH, a pour but de faciliter la vie quotidienne des personnes en situation de handicap et de perte d'autonomie. Il existe 3 CMI : CMI stationnement, CMI priorité et CMI invalidité.

7.2 Les aides et l'accompagnement spécifiques des enfants

► Le congé pour enfant malade

Si l'enfant a moins de 16 ans, le parent a droit à un congé non rémunéré pour maladie : 3 jours par an ou 5 jours s'il assume la charge de 3 enfants ou plus âgés de moins de 16 ans.

► Le congé de présence parentale

Il est ouvert à tout salarié, dont l'enfant à charge de moins de 20 ans, nécessite une présence soutenue et des soins contraignants. Ce congé de 310 jours, s'étalant sur une période maximum de 3 ans, est à renouveler tous les 6 mois auprès de la CAF et de l'employeur. Une Allocation Journalière de Présence Parentale (AJPP) se substitue alors au salaire. Le contrat de travail est alors suspendu.

► L'Allocation d'Éducation de l'Enfant Handicapé (AEEH)

L'AEEH est une allocation versée par la CAF, après décision de la CDAPH. Un complément peut être attribué en fonction des dépenses liées au handicap de l'enfant, de la cessation ou de la réduction d'activité professionnelle de l'un des parents et /ou de l'embauche d'une tierce personne.

L'attribution de l'AEEH exonère le patient du paiement du forfait journalier. Certaines aides ne sont pas cumulables : L'AJPP n'est pas cumulable avec le complément d'AEEH ou la PCH aide humaine, c'est le plus intéressant qui est versé à la famille par la CAF.

► Les soins de rééducation pédiatriques

L'intervention de certains professionnels en libérale est remboursée à 100% par la CPAM, d'autres peuvent être pris en compte dans l'attribution de l'AEEH (ergothérapeute, psychomotricien, psychologue...)

Les Services d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile (SESSAD) sont des services ambulatoires qui proposent une prise en charge globalisée de patients de 0 à 20 ans. Les professionnels interviennent principalement dans les différents lieux de vie et d'activité de l'enfant (domicile, école, crèche...). Les demandes doivent être transmises à la MDPH. Il est conseillé au service médical référent d'envoyer aux SESSAD notifiés les comptes rendus médicaux du patient.

Le recours à un centre de rééducation et de réadaptation est parfois nécessaire. Ces établissements sont pris en charge à 100 % par la sécurité sociale.

► Les Instituts Médico-Éducatifs (IME) ou les Instituts d'Éducation motrice (IEM)

Les IME participent à l'éducation, dispensent des soins et une éducation adaptée aux enfants et adolescents de 3 à 20 ans. Les IEM accueillent des enfants porteurs essentiellement d'un handicap moteur. Certains IME et IEM sont spécialisés dans l'accueil d'enfants ou adolescents polyhandicapés. L'admission est soumise à la décision de la CDAPH et de chaque établissement, en fonction des places disponibles.

► La scolarité adaptée

Le Projet d'Accueil Individualisé (PAI) est un document écrit, élaboré à la demande de la famille ou du chef d'établissement à partir des données transmises par le médecin référent du patient. Il permet d'établir les protocoles de traitements, le régime alimentaire et les aménagements du temps scolaire et périscolaire des enfants malades ou atteints d'une pathologie chronique.

Le Plan d'Accompagnement Personnalisé (PAP) est un document élaboré à la suite d'une équipe pédagogique, à la demande des enseignants ou de la famille, pour les patients nécessitant uniquement des aménagements et des adaptations pédagogiques.

Le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) organise le parcours et le suivi scolaire de l'élève en situation de handicap : recours à un Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap (AESH), mise en place de matériel pédagogique (ordinateur...) et d'aménagements scolaires. Il est soumis à la décision de la CDAPH.

Les Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) accueillent un effectif réduit d'élèves et dispensent un enseignement aménagé avec une pédagogie adaptée. Une scolarisation à temps plein ou partiel peut y être organisée après décision de la CDAPH.

Les élèves présentant un handicap peuvent solliciter des aménagements aux examens et concours auprès d'un médecin désigné par la CDAPH (souvent le médecin scolaire).

Pour les élèves en situation de handicap, présentant un taux d'incapacité $\geq$ à 50 %, et ne pouvant pas utiliser les transports en commun, un transport individuel peut être mis en place après décision de la CDAPH.

7.3 Les aides et l'accompagnement spécifiques des étudiants

► Dispositifs dans les études supérieures

Pour les BTS : les conditions sont identiques (AESH, PAI, PPS, transport).

Pour les Universités ou les IUT : les aménagements précédents n'existent plus. Le référent handicap de l'université peut être contacté pour établir le projet pédagogique.

► Le Centre Régional des Œuvres Universitaires et Scolaires (CROUS)

Le CROUS est l'interlocuteur de référence pour l'organisation de la vie quotidienne des étudiants en situation de handicap, reconnu par la CDAPH, sans limite d'âge (logement, restauration, aides ...).

7.4 Les aides et l'accompagnement spécifiques des adultes

► L'Allocation d'Adulte Handicapé (AAH)

Entre 20 ans et moins de 62 ans, une AAH, sous certaines conditions de ressources, peut être versée mensuellement par la CAF sur le compte en banque de l'adulte en situation de handicap, après décision de la CDAPH (taux d'incapacité $\geq$ à 80 %).

► La Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH)

La RQTH permet de favoriser l'insertion professionnelle et le maintien dans l'emploi des personnes en situation de handicap (accompagnement Cap Emploi, aménagement du poste de travail, du temps de travail). La demande peut être réalisée à partir de 16 ans auprès de la MDPH.

► La Pension d'invalidité

C'est un revenu de remplacement accordé par le Médecin Conseil de la Caisse de Sécurité Sociale. Ce revenu compense la perte de salaire qui résulte de la réduction d'au moins de 2/3 de la capacité de travail de la personne.

Généralement le passage en invalidité fait suite à la fin de versement des indemnités journalières de la Sécurité Sociale au terme des 3 ans d'arrêt de travail possibles. Il peut également être proposé dans le cadre d'une réduction d'activité professionnelle en relais du temps partiel thérapeutique dont la durée est limitée.

► L'Allocation Personnalisée d'Autonomie à domicile ou en établissement (APA)

L'APA est une allocation attribuée par le Conseil Départemental, destinée aux personnes âgées de 60 ans et plus, en perte d'autonomie. L'évaluation de la dépendance est faite par une équipe médico-sociale. "L'APA à domicile" aide à payer les dépenses nécessaires pour rester vivre à domicile ; "l'APA en établissement" aide à payer une partie du tarif dépendance en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes). Le dossier est disponible au Centre Communal d'Actions Sociales (CCAS) de la mairie du domicile du patient.

► Les services d'aide et d'accompagnement

Les Services d'Accompagnement Médico-Social pour adultes handicapés (SAMSAH) et les Services d'Accompagnement à la Vie Sociale (SAVS), accompagnent les adultes handicapés dans leur projet de vie tout en favorisant les liens familiaux, sociaux, scolaires, professionnels. Le SAMSAH propose en plus des prestations de soins.

Les Services de Soins Infirmiers à Domicile (SSIAD) apportent les soins infirmiers nécessaires aux personnes handicapées ou atteintes d'une maladie chronique.

Les Services d'Aide et d'Accompagnement à Domicile (SAAD) assurent au domicile des personnes des prestations de services ménagers et des prestations d'aide à la personne pour les activités ordinaires et les actes essentiels de la vie quotidienne.

Les Services Polyvalents d'Aide et de Soins à Domicile (SPASAD) sont des services assurant à la fois les missions d'un SSIAD et celles d'un SAAD.

► Les Maisons d'Accueil Spécialisées (MAS)

Les MAS sont des établissements médico-sociaux. Elles peuvent accueillir, selon leur autorisation, des personnes polyhandicapées ou ayant acquis un handicap. L'admission est

soumise à la décision de la CDAPH et de chaque établissement, en fonction des places disponibles.

► Orientation et insertion professionnelles adaptées

Les établissements ou services d'aide par le travail (ESAT) accueillent des personnes handicapées dont les capacités de travail ne leur permettent, momentanément ou durablement, à temps plein ou partiel, de travailler. Ils proposent après décision de la CDAPH des activités diverses à caractère professionnel et un soutien médico-social et éducatif en vue de favoriser leur épanouissement personnel et social.

Les Unités d'Évaluation de Réentraînement et d'Orientation Sociale et professionnelle (UEROS) accueillent et accompagnent les personnes handicapées dans l'élaboration de leur projet de vie personnelle, scolaire et professionnelle.

Le Centre de Pré-Orientation (CPO) propose des stages afin de contribuer à l'orientation professionnelle des personnes en situation de handicap qui rencontrent des difficultés d'insertion.

► L'accompagnement pour le maintien dans l'emploi

Le Service d'Appui au Maintien dans l'Emploi des Travailleurs Handicapés (SAMETH) accompagne les employeurs publics et les agents en situation de handicap (aménagement du poste de travail).

7.5 Recommandations particulières à destination des structures sociales, médico-sociales et scolaires

Pour toutes informations, les structures sociales, médico-sociales et scolaires peuvent joindre les services sociaux hospitaliers ou des centres de référence prenant en charge les patients avec ALD.

L'impact de l'ALD et des handicaps potentiels associés, ne se limite pas aux symptômes physiques et neurologiques mais va également avoir des conséquences psychologiques et sociales. Un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire, il peut être mis en place par tous les professionnels. Un partenariat avec les différents personnels prenant en charge le patient est conseillé.

7.6 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie de la personne atteinte d'ALD

La Maison départementale des personnes handicapées (MDPH), guichet unique d'accueil et d'accompagnement, est présente dans chaque département pour les démarches relatives aux aides et à l'orientation.

► Recommandations pour le certificat médical du dossier MDPH

Il faut impérativement remplir le nouveau certificat médical : *Cerfa n°15692*01*.

Le certificat médical MDPH doit être précis et complet. Il doit décrire l'état clinique du patient avec le maximum d'information ainsi que les répercussions du handicap sur la vie quotidienne.

Il est important de détailler les préconisations (*besoins et attentes exprimés page 1*) ; les prises en charges mises en place et recommandées (*page 4*) ; les retentissements sur la vie sociale et familiale ainsi que sur la scolarité ou l'activité professionnelle (*page 7*).

Il est conseillé de joindre les derniers bilans neurologiques, orthopédiques, ophtalmologiques et autres, et si possible, les derniers bilans des rééducateurs et du MPR.

Il est préférable lors d'une première demande, que le certificat médical soit rempli par un médecin du centre de référence ou de compétence ou par un médecin hospitalier.

► Recommandations pour le formulaire administratif de demande à la MDPH/MDA

Le formulaire administratif doit être rempli par les parents ou l'adulte concerné avec soins et précisions afin d'optimiser la compréhension et l'évaluation par les équipes de la MDPH/MDA.

Une attention particulière doit être portée sur « *le projet de vie quotidienne* » (*page 8*) qui doit contenir les difficultés, les besoins et les répercussions sur l'organisation de la vie familiale, scolaire ou professionnelle pour permettre l'obtention de la compensation la plus adaptée.

7.7 Contacts et autres informations utiles

Accès au dossier administratif et certificat médical MDPH

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/R19993>

Information pratique sur les droits, la MDPH et les aides

<https://www.cnsa.fr/>

<https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/N19811>

Autres types d'informations (associations)

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

<https://www.eurordis.org/fr>

<http://brain-team.fr/>

<http://filiere-q2m.fr/>

Associations pouvant accompagner l'élève ou l'étudiant en situation de handicap

<http://www.cidj.com/scolarite-et-handicap/amenagements-et-aides-pour-les-etudiants-et-stagiaires-handicapes>

<http://www.droitausavoir.asso.fr/>

Annuaire des centres de réadaptation, formations et aides à la reconversion des personnes handicapées

<https://www.fagerh.fr/centres-formations-prestations-accompagnement>

N'hésitez pas à contacter les services sociaux des centres de référence et de compétence.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le **Dr Caroline Sevin**, neuropédiatre dans le Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares, Hôpital Bicêtre, 78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, et par le **Dr Fanny Mochel**, Centre de Référence Maladies héréditaires du métabolisme, Service de Génétique clinique et médicale - Unité Maladies métaboliques héréditaires, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr. Caroline Sevin, neuropédiatre, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Fanny Mochel, neurométabolicienne, Paris 13 ;

Dr. Elise Yazbeck, neuropédiatre, Le Kremlin Bicêtre/ Paris 13 ;

Dr. Claire Bouvatier, endocrinologue pédiatrique, Le Kremlin Bicêtre ;

Dr. Camille Sergeant, endocrinologue adulte, Paris ;

Dr. David Cheillan, biologiste moléculaire, Lyon ;

Mme Elodie Schaerer, conseiller en génétique, Paris 13 ;

Mme Evelyne Yver, assistante sociale, Le Kremlin Bicêtre ;

M. Bernardo Blanco Sánchez, chef de projet, Le Kremlin Bicêtre/ Paris 13 ;

Groupe de travail multidisciplinaire

Prof. Pierre Labauge, neurologue, Montpellier ;

Dr. Xavier Aygnac, neurologue, Montpellier ;

Prof. Odile Boespflug-Tanguy, neuropédiatre, Paris 20 ;

Prof. Brigitte Chabrol, neuropédiatre, Marseille ;

Dr Fabienne Clot, biologiste Moléculaire, Paris 13 ;

Prof. Françoise Durand-Dubief, neurologue, Lyon ;

Prof. Damien Galanaud, neuroradiologue, Paris 13 ;

Prof. Stéphanie Nguyen, hématologue, Paris 13 ;

Prof Jean-Hugues Dalle, pédiatre hématologue, Paris 20 ;
Mme Cecilia Galbiati, ergothérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;
Mme Angelina Geoffroy, kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;
Mme Nathalie Grinda, kinésithérapeute, Le Kremlin Bicêtre ;
Dr. Nafissa Mamoudjy, médecin généraliste, Paris ;
Mr. Thierry Verlynde, Patient, Crosne.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet des filières de santé maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr) et G2M (<http://www.filiere-g2m.fr/>).

Annexe 2. Coordonnées du(des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

► Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares

Le **Centre de Référence Leucodystrophies et leuco-encéphalopathies rares** (LEUKOFRANCE) de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM est composé de 3 Centres de Référence et de 8 Centres de Compétence.

Centres de Référence

Site coordonnateur

Paris 19^{ème} - Pr Odile Boespflug-Tanguy

Service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques, AP-HP, Hôpital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris, Tel : 01 40 03 40 20

Sites constitutifs

Paris Sud – Dr Caroline Sevin

Service de neurologie pédiatrique, AP-HP, GHU Paris Sud – Hôpital de Bicêtre, 78 av. du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin Bicêtre, Tel : 01 45 21 30 17

Montpellier – Pr Pierre Labauge

Département de neurologie, service des scléroses en plaques et substance blanche, CHU Montpellier, site Gui de Chauliac, 80 av. Augustin Fliche, 34295 Montpellier, Tel : 04 67 33 94 69

Centres de Compétence

Brest – Dr Sylviane Peudener

Service de Pédiatrie, CHU Brest, site Morvan, 2 av. Foch, 29200 Brest

Clermont-Ferrand – Dr Catherine Sarret

Service de neurologie pédiatrique, CHU Clermont-Ferrand, site d'Estaing, 1 place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand

La Réunion – Dr Valérie Trommsdorff

Service de pédiatrie, CHU de La Réunion, GH Sud Réunion, site Saint-Pierre, av. François Mitterand, 97448 Saint-Pierre

Lyon – Dr Françoise Durand-Dubief

Service de neurologie, Hospices Civils de Lyon, site Pierre Wertheimer, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron

Marseille – Pr Jean Pelletier

Service de neurologie, AP-HM, site de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille

Paris 13^{ème} – Dr Fanny Mochel

Département de Génétique, AP-HP, GH La Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Paris 15^{ème} – Pr Isabelle Desguerre

Service de neurologie, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris

Toulouse – Pr David Brassat

Unité de neurologie inflammatoire et neuro-oncologie, CHU Toulouse, site Purpan, Place du Dr Joseph Baylac, 31059 Toulouse

► Centre de Référence Maladies Héréditaires du Métabolisme

Le **Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme** (MHM) de la Filière de Santé Maladies Rares G2M est composé de 8 Centres de Référence et de 20 Centres de Compétence.

Centres de référence

Site coordonnateur

Marseille – Pr Brigitte Chabrol

Service de neurologie pédiatrique – Pédiatrie spécialisée et médecine infantile, AP-HM, Hôpital de la Timone enfants, 264 Rue Saint-Pierre, 13005 Marseille

Tel : 04 91 38 68 08 – Mail : rdv-neuropediatrie.timoneenfants@ap-hm.fr

Sites constitutifs

Lille – Dr Dries Dobbelaere

Unité Métabolisme – Pôle Enfant, CHRU Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille, Tel : 03 20 44 41 49

Lyon – Dr Nathalie Guffon-Fouilhoux

Service d'endocrinologie et de diabétologie pédiatriques et maladies héréditaires du métabolisme, HCL, GH Est – Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron, Tel : 04 72 12 95 25

Nancy – Pr François Feillet

Service de médecine infantile, CHU Nancy, Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, Tel : 03 83 15 47 96

Paris 15^{ème} – Pr Pascale de Lonlay

Service des Maladies Métaboliques Pédiatriques – AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75015 Paris, Tel : 01 44 49 48 52 – Mail : ref.metabolique@nck.aphp.fr

Paris 13^{ème} – Dr Fanny Mochel

Service de Génétique clinique et médicale - Unité Maladies métaboliques héréditaires, AP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, Tel : 01 42 16 13 95

Toulouse – Dr Pierre Broue

Pédiatrie – Gastro-entérologie, hépatologie, nutrition et diabétologie, CHU Toulouse, Hôpital des Enfants, 330 Avenue de Grande Bretagne, 31059 Toulouse, Tel : 05 34 55 85 66

Tours – Pr François Labarthe

Service de Médecine Pédiatrique, CHRU Tours, Hôpital Clocheville, 49 Boulevard Béranger, 37044 Tours, Tel : 02 47 47 47 55

Centres de compétence

Amiens – Dr Gilles Morin

Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie, site Sud, 1 Rond Point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens

Tel : 03 22 08 75 80 – Mail : genetique.secretariat@chu-amiens.fr

Angers - Dr Magalie Barth

Département de biochimie et génétique, CHU Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers

Tel : 02 41 35 40 09 – Mail : genetique-medicale@chu-angers.fr

Besançon – Dr Cécilia Altuzarra

Service de médecine pédiatrique – Consultation spécialisée Maladies métaboliques, CHRU Besançon, Hôpital Jean Minjoz, 3 boulevard Fleming, 25030 Besançon, Tel : 03 81 21 81 46

Bordeaux – Dr Delphine Lamireau

Service de pédiatrie médicale, CHU Bordeaux, GH Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux, Tel : 05 57 82 28 28 – Mail : allopedia@chu-bordeaux.fr

Brest - Dr Elise Sacaze

Service de pédiatrie - Pôle Femme-Mère-Enfant, CHRU Brest, Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 Brest, Tel : 02 98 22 33 89

Caen – Dr Alina Arion

Service de pédiatrie médicale, CHU Caen, Hôpital de la Côte de Nacre, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen, Tel : 02 31 27 25 94

Dijon - Dr Nada Houcinat

Consultations externes de pédiatrie, CHU Dijon-Bourgogne, Hôpital d'Enfants, 14 rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon, Tel : 03 80 28 14 35

Grenoble - Dr Gérard Besson

Service de Neurologie – Unité Neurologie Générale, CHU Grenoble Alpes, Site Nord – Hôpital Couple Enfant, Boulevard de la Chantourne, 38043 Grenoble, Tel : 04 76 76 57 92

Lille - Dr Caroline Moreau

Service de neurologie A, Pôle Neurosciences et appareil locomoteur, CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, Rue du Pr Emile Laine, 59037 Lille, Tel : 03 20 44 67 52

Limoges - Dr Cécile Laroche

Département de pédiatrie médicale, CHU Limoges, Hôpital de la mère et de l'enfant, 8 avenue Dominique Larrey, 87042 Limoges, Tel : 05 55 05 68 07

Marseille - Pr Christophe Lançon

Service de psychiatrie, psychologie médicale et des addictions, AP-HM, Hôpitaux Sud – Sainte Marguerite, 270 boulevard de Sainte-Marguerite, 13274 Marseille
Tel : 04 91 43 55 52 – Mail : secretariat.psy.lancon@ap-hm.fr

Montpellier – Pr Agathe Roubertie

Département de neuropédiatrie, CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, Tel : 04 67 33 01 82 – Mail : neuro-ped@chu-montpellier.fr

Nantes – Dr Alice Kuster

Service de Réanimation pédiatrique, CHU Nantes, Hôpital mère-enfant, 38 boulevard Jean Monnet, 44093 Nantes, Tel : 02 40 08 34 83

Poitiers - Pr Brigitte Gilbert-Dussardier

Service de génétique médicale, CHU Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86000 Poitiers
Tel : 05 49 44 39 22 – Mail : sec.genetique@chu-poitiers.fr

Reims - Pr Nathalie Bednarek

Service de pédiatrie B, CHU Reims, American Memorial Hospital, 49 Rue Cognacq Jay, 51092 Reims
Tel : 03 26 78 76 20

Rennes – Dr Léna Damaj

Service de pédiatrie, CHU Rennes, Hôpital Sud, 16 Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes
Tel : 02 99 26 71 14

Rouen – Dr Stéphanie Torre

Service de pédiatrie néonatale et réanimation – Neuropédiatrie, CHU Rouen, 1 Rue de Germont, 76031 Rouen, Tel : 02 32 88 82 58

Saint-Etienne - Dr Claire Gay

Service de Pédiatrie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez, Tel : 04 77 82 80 38

Strasbourg – Pr Mathieu Anheim

Service de Pathologie du mouvement – Neurologie, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg, Tel : 03 88 12 85 85

Strasbourg – Dr Marie-Thérèse Abi Warde

Service de Neuropédiatrie – Pédiatrie médico-chirurgicale, CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg, Tel : 03 88 12 73 17

► Associations de patients

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

EURORDIS : <https://www.eurordis.org/fr>

Annexe 3. Exemples d'imagerie de garçons avec CALD (C-CALD)

(A) Garçon de 6 ans, suivi IRM dans le cadre d'un dépistage familial d'ALD. Lésion débutante du splénium du corps calleux en hyperT2 (flèche en a), sans prise de contraste (b). Six mois plus tard, majoration de la lésion qui reste limitée au splénium (flèche en c) avec apparition d'une prise de contraste en lunette caractéristique (d). Score de Loes à 1.

=> Indication à une greffe de CSH, pas de donneur géno-identique, patient inclus dans le protocole de thérapie génique *ex vivo*.

(B) Garçon de 9 ans ½, suivi IRM dans le cadre d'une ALD découverte sur une insuffisance surrénale. Lésions des faisceaux-cortico-spinaux en hyperT2 (flèches en a) prenant faiblement le contraste (flèches en b), associée à une atteinte des voies auditives bilatérales dans le tronc (flèche en c) prenant le contraste à gauche (flèche en d). Score de Loes à 3.

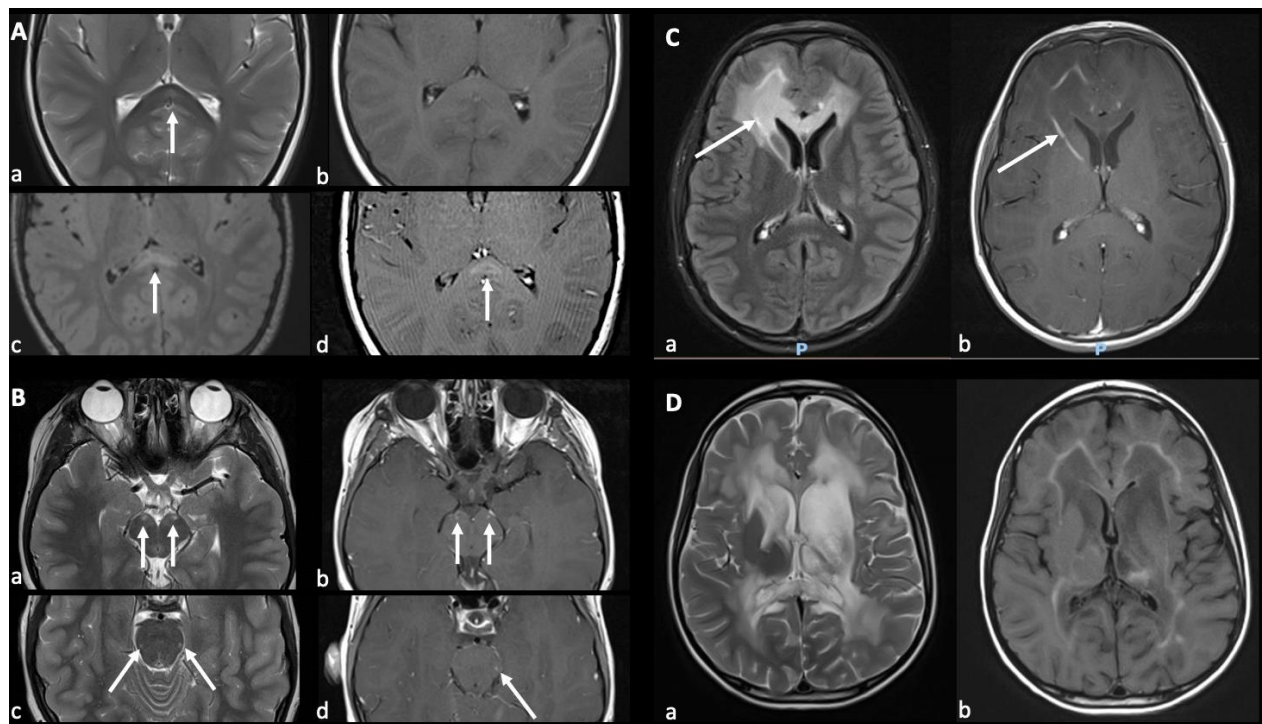
=> Indication à une GCSH, pas de donneur géno-identique, inclus dans le protocole de thérapie génique *ex vivo*.

(C) CCALD révélée par un état de mal convulsif. Troubles d'attention depuis 2 ans. Lésions bilatérales asymétriques du genou du corps calleux s'étendant dans la substance blanche frontale, en hyperT2 (a) et prenant le contraste de manière asymétrique (b).

=> Forme frontale d'ALD. Dégradation cognitive et extension très rapide des lésions excluant la possibilité d'une greffe.

(D) Enfant de 8 ans, régression psychomotrice, cécité corticale, troubles auditifs et troubles de la marche. Lésions de démyélinisation diffuses en T2 (a), bilatérales et symétriques, prenant le contraste en périphérie (b)

=> Forme avancée d'ALD, pas d'indication à une greffe, dégradation cognitive et motrice, état grabataire en quelques mois.



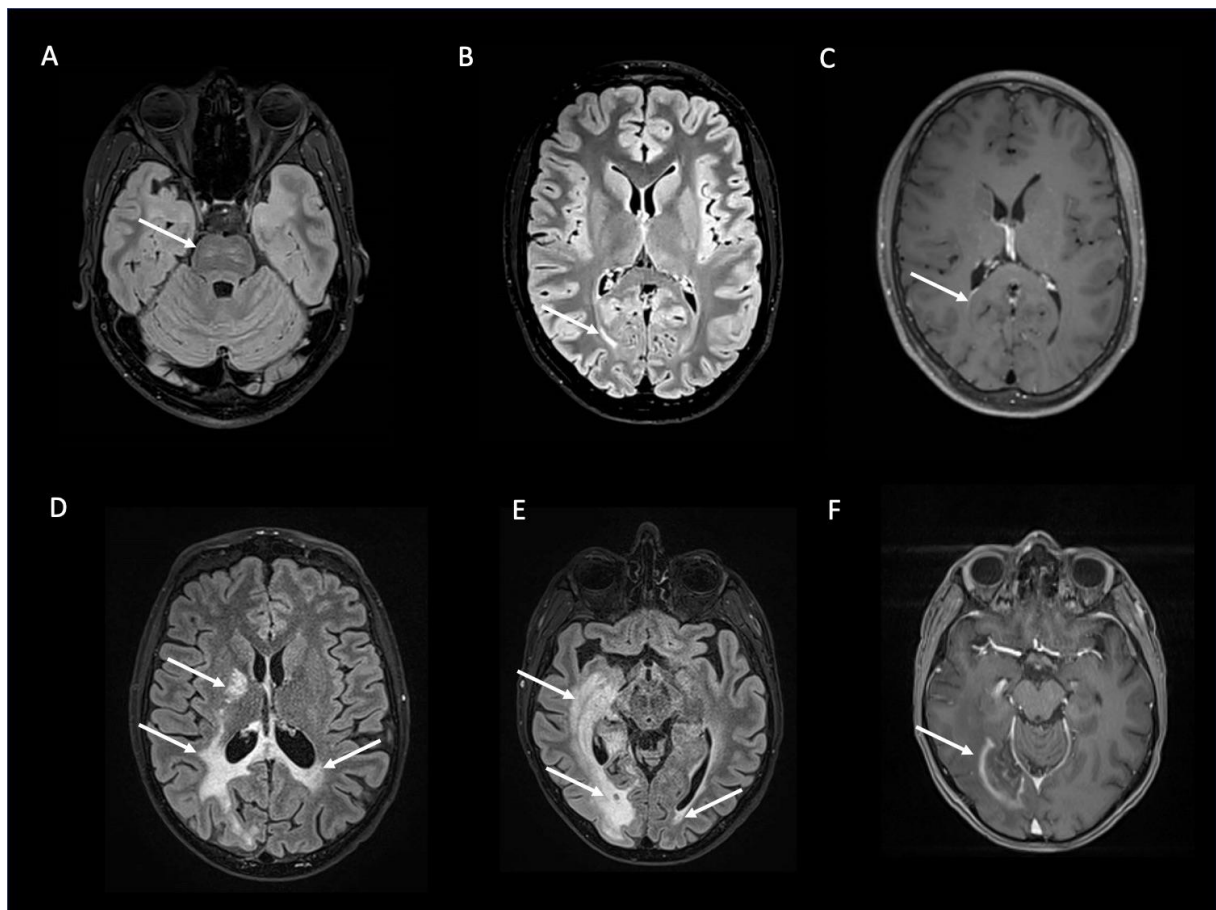
Annexe 4. Exemples d'imagerie d'hommes avec CALD (A-CALD)

A-B-C : Patient âgé de 21 ans asymptomatique. IRM cérébrale avec score de Loes à 5/34: (A) hypersignal FLAIR bilatéral des faisceaux cortico spinaux au niveau du pont et du mésencéphale, non rehaussé après injection ; (B) hypersignal FLAIR de la substance blanche centré par les radiations optiques droites, s'étendant en avant de la corne temporale du ventricule latéral ; (C) prise de gadolinium périventriculaire droite.

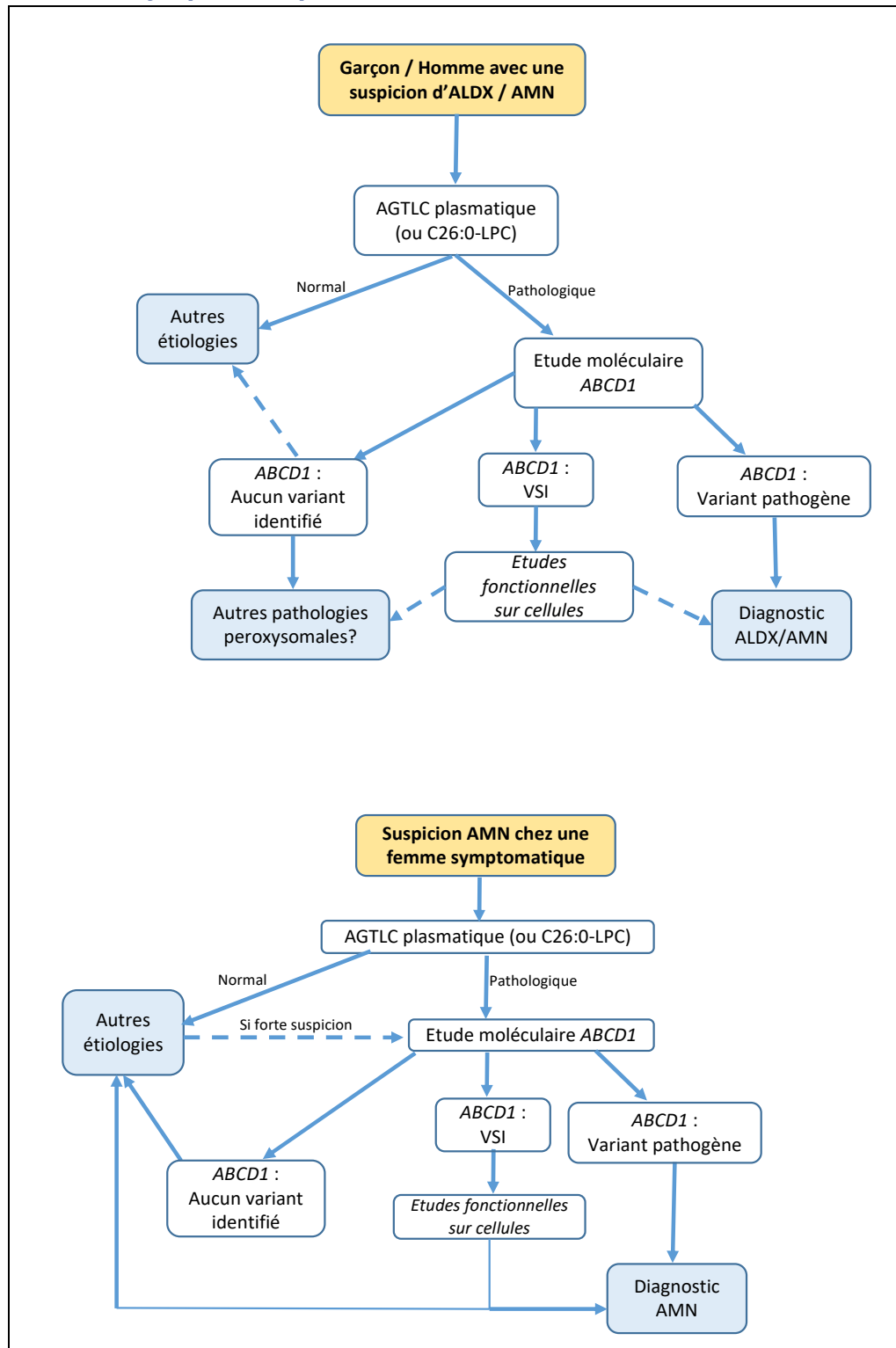
=> Allogreffe de CSH, stabilité clinique et radiologique à 12 mois de la greffe.

D-E-F : Patient 2 âgé de 32 ans présentant des troubles psychotiques, un syndrome tétrapyrimal, des éléments cérébelleux et un déficit auditif central rapidement évolutif. IRM cérébrale avec score de Loes à 9,5/34 : (D) hypersignal FLAIR du splenium du corps calleux, de la substance blanche périventriculaire autour des cornes occipitales et pariéto-occipitale droite, et de la partie antérieure du thalamus droit ; (E) hypersignal FLAIR des voies optiques droites et de la substance pariéto-occipitale droite ; (F) prise de contraste des radiations optiques droites et de la substance pariéto-occipitale droite.

=> Patient non candidat à la greffe en raison de l'évolution rapide clinico-radiologique.



Annexe 5. Algorithme du diagnostic d'ALD chez les garçons/hommes et les femmes symptomatiques



Annexe 6. Algorithme décisionnel pour la prise en charge endocrinienne des enfants ALD

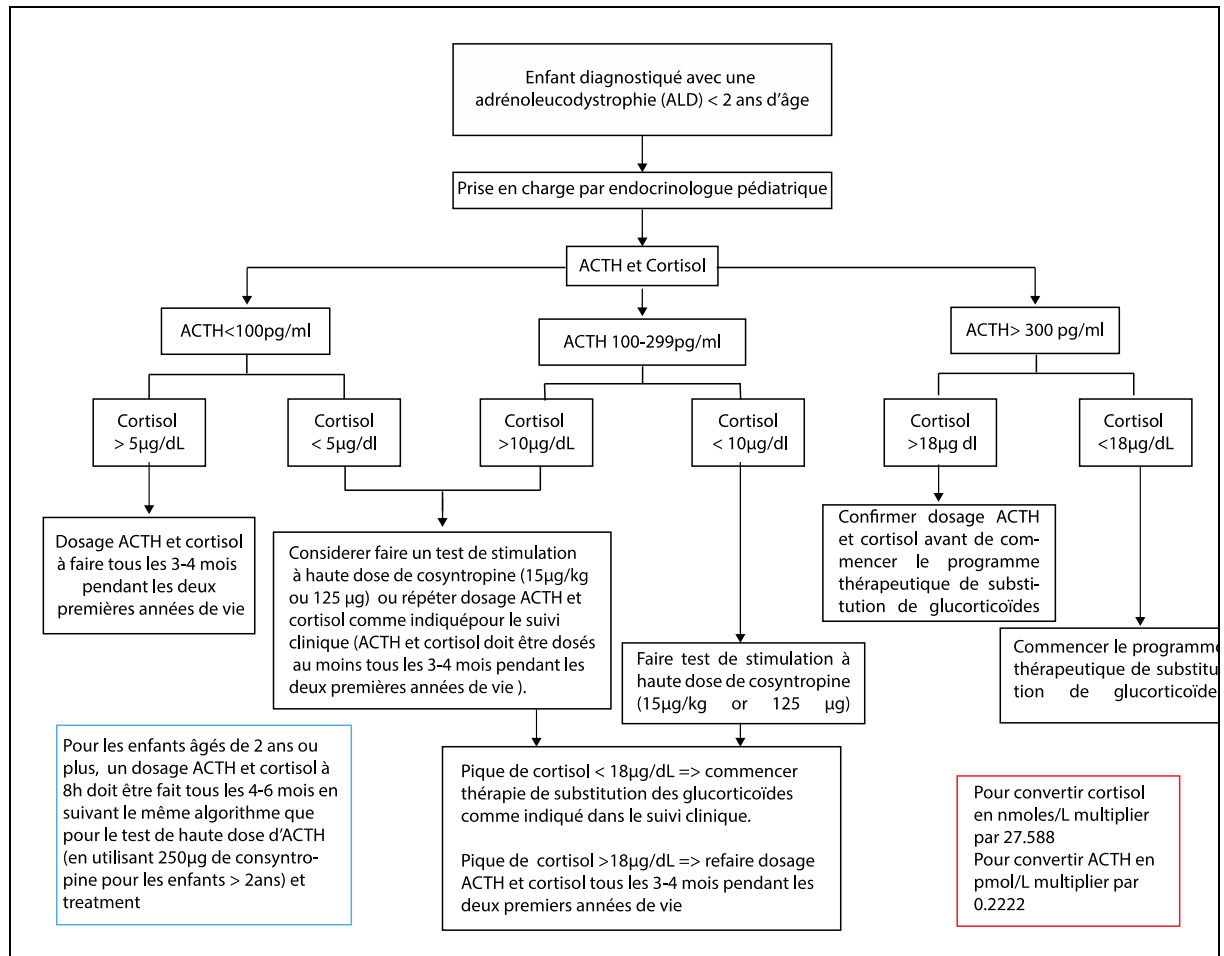


Figure modifiée à partir de Regelman et al. 2018.

Annexe 7. Score radiologique de Loes

	Score Maximum
SUBSTANCE BLANCHE PARIETO-OCCIPITALE	
Périvericulaire	1
Centrale	1
Sous-corticale	1
Atrophie	1
SUBSTANCE BLANCHE TEMPORALE ANTERIEURE	
Périvericulaire	1
Centrale	1
Sous corticale	1
Atrophie	1
SUBSTANCE BLANCHE FRONTALE	
Périvericulaire	1
Centrale	1
Sous corticale	1
Atrophie	1
CORPS CALLEUX	
Splenium	1
Corps	1
Genou	1
Atrophie du splenium	1
Atrophie du genou	1
VOIES VISUELLES	
Radiations optiques	1
Corps géniculé latéral	1
Boucle de Meyer	1
VOIES AUDITIVES	
Corps geniculé médian	1
Colliculus inférieur	1
Lemniscus Latéral	1
Corps trapézoïde (Pons)	1
VOIES PYRAMIDALES	
Capsule interne	1
Tronc cérébral	1
AUTRES	
Noyaux gris centraux	1
Thalamus	1
Cervelet	1
ATROPHIE	
Globale	1-3
Tronc	1
Cervelet	1
SCORE DE SEVERITE MAXIMUM	34

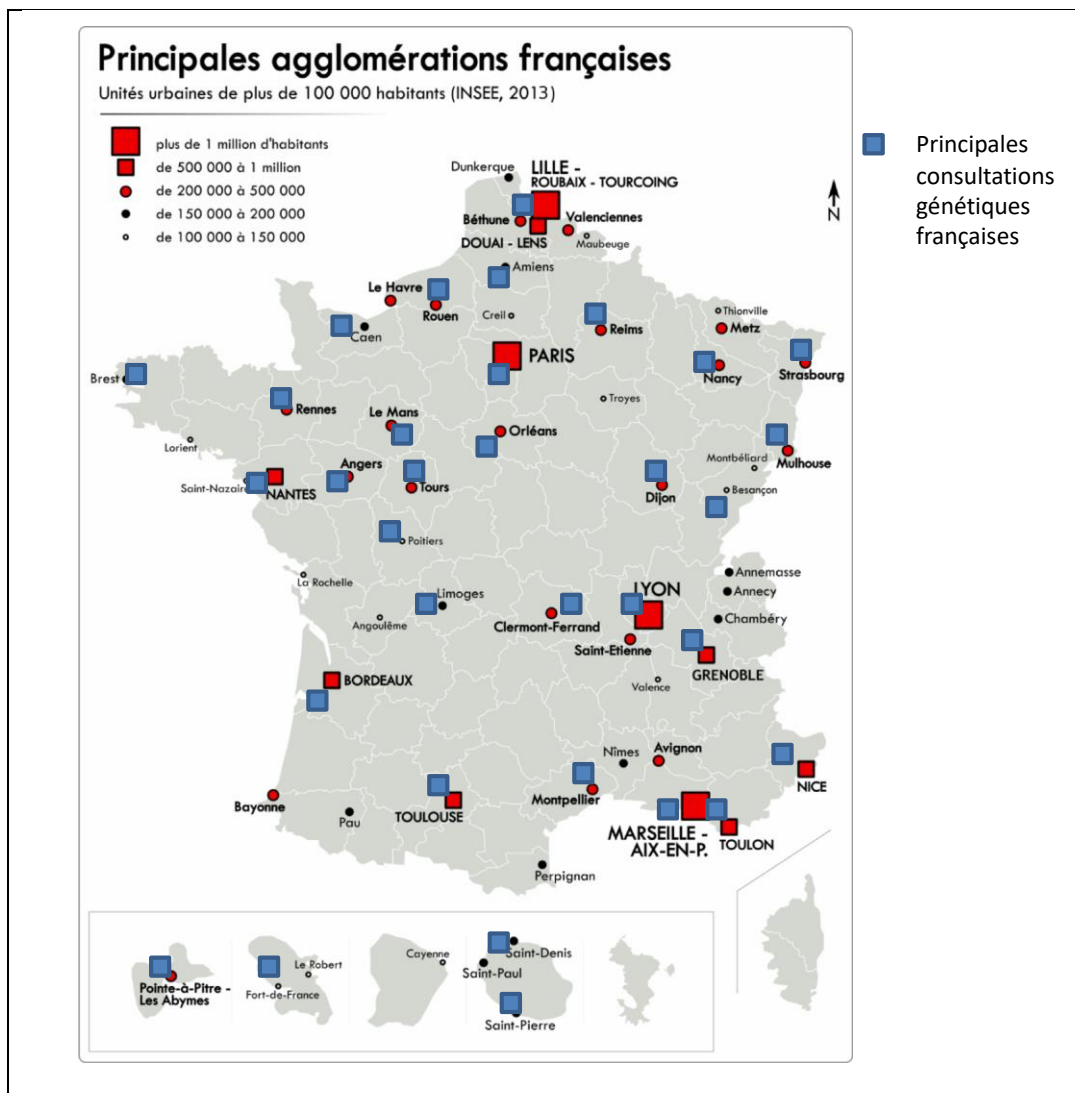
Pour chaque localisation : 0 = absence de lésion ; 0,5 = unilatéral ; 1= bilatéral

Annexe 8. Score NFS (Neurologic Function Scale)

Les 6 déficits fonctionnels majeurs (Major Functional Disabilities, MFD) sont indiqués en gras. Ils sont prédictifs d'une progression rapide et d'une évolution péjorative.

Symptôme	Score
Troubles de l'audition ou de la gestion des informations auditives.	1
Aphasie/ apraxie	1
Perte de la communication	3
Déficiência visuelle/ réduction du champ de vision	1
Cécité corticale	2
Difficulté pour avaler ou autres dysfonctions du SNC	2
Nutrition entérale	2
Difficulté à la course / hyper-réflexie	1
Difficulté à la marche / Spasticité / démarche spastique (sans assistance)	1
Démarche spastique (nécessitant une assistance)	2
Dépendance au fauteuil roulant	2
Absence de mouvement volontaire	3
Épisodes d'incontinence fécale ou urinaire	1
Incontinence fécale ou urinaire totale	2
Crise d'épilepsie non fébrile	1
Score maximum	25

Annexe 9. Cartographie des principales consultations de génétiques françaises



Références

- Adang, L.A., Sherbini, O., Ball, L., Bloom, M., Darbari, A., Amartino, H., DiVito, D., Eichler, F., Escolar, M., Evans, S.H., Fatemi, A., Fraser, J., Hollowell, L., Jaffe, N., Joseph, C., Karpinski, M., Keller, S., Maddock, R., Mancilla, E., McClary, B., Mertz, J., Morgart, K., Langan, T., Leventer, R., Parikh, S., Pizzino, A., Prange, E., Renaud, D.L., Rizzo, W., Shapiro, J., Suhr, D., Suhr, T., Tonduti, D., Waggoner, J., Waldman, A., Wolf, N.I., Zerem, A., Bonkowsky, J.L., Bernard, G., van Haren, K., Vanderver, A., Global Leukodystrophy Initiative, C., 2017. Revised consensus statement on the preventive and symptomatic care of patients with leukodystrophies. *Mol Genet Metab* 122, 18-32.
- Anderson, H.M., Wilkes, J., Korgenski, E.K., Pulsipher, M.A., Blaschke, A.J., Hersh, A.L., Srivastava, R., Bonkowsky, J.L., 2014. Preventable Infections in Children with Leukodystrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 370-374.
- Assies, J., Gooren, L.J., Van Geel, B., Barth, P.G., 1997. Signs of testicular insufficiency in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: a retrospective study. *Int J Androl* 20, 315-321.
- Aubourg, P., Chaussain, J.L., 2003. Adrenoleukodystrophy: the most frequent genetic cause of Addison's disease. *Horm Res* 59 Suppl 1, 104-105.
- Aversa, A., Palleschi, S., Cruccu, G., Silvestroni, L., Isidori, A., Fabbri, A., 1998. Rapid decline of fertility in a case of adrenoleukodystrophy. *Hum Reprod* 13, 2474-2479.
- Ayrignac, X., Carra-Dalliere, C., Menjot de Champfleury, N., Denier, C., Aubourg, P., Bellesme, C., Castelnovo, G., Pelletier, J., Audoin, B., Kaphan, E., de Seze, J., Collongues, N., Blanc, F., Chanson, J.B., Magnin, E., Berger, E., Vukusic, S., Durand-Dubief, F., Camdessanche, J.P., Cohen, M., Lebrun-Frenay, C., Brassat, D., Clanet, M., Vermersch, P., Zephir, H., Outteryck, O., Wiertelowski, S., Laplaud, D.A., Ouallet, J.C., Brochet, B., Goizet, C., Debouverie, M., Pittion, S., Edan, G., Deburghgraeve, V., Le Page, E., Verny, C., Amati-Bonneau, P., Bonneau, D., Hannequin, D., Guyant-Marechal, L., Derache, N., Defer, G.L., Moreau, T., Giroud, M., Guennoc, A.M., Clavelou, P., Taithe, F., Mathis, S., Neau, J.P., Magy, L., Devoize, J.L., Bataillard, M., Masliah-Planchon, J., Dorboz, I., Tournier-Lasserre, E., Levade, T., Boespflug Tanguy, O., Labauge, P., 2015. Adult-onset genetic leukoencephalopathies: a MRI pattern-based approach in a comprehensive study of 154 patients. *Brain* 138, 284-292.
- Barendsen, R.W., Dijkstra, I.M.E., Visser, W.F., Alders, M., Blik, J., Boelen, A., Bouva, M.J., van der Crabben, S.N., Elsinghorst, E., van Gorp, A.G.M., Heijboer, A.C., Jansen, M., Jaspers, Y.R.J., van Lenthe, H., Metgod, I., Mooij, C.F., van der Sluijs, E.H.C., van Trotsenburg, A.S.P., Verschoof-Puite, R.K., Vaz, F.M., Waterham, H.R., Wijburg, F.A., Engelen, M., Dekkers, E., Kemp, S., 2020. Adrenoleukodystrophy Newborn Screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol* 8, 499.
- Buermans, N., van den Bosch, S.J.G., Huffnagel, I.C., Steenweg, M.E., Engelen, M., Oostrom, K.J., Geurtsen, G.J., 2019. Overall intact cognitive function in male X-linked adrenoleukodystrophy adults with normal MRI. *Orphanet J Rare Dis* 14, 217.
- Carra-Dalliere, C., Scherer, C., Ayrignac, X., Menjot de Champfleury, N., Bellesme, C., Labauge, P., Verny, C., 2013. Adult-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy with major contrast-enhancement mimicking acquired disease. *Clin Neurol Neurosurg* 115, 1906-1907.
- Cartier, N., Hacein-Bey-Abina, S., Bartholomae, C.C., Veres, G., Schmidt, M., Kutschera, I., Vidaud, M., Abel, U., Dal-Cortivo, L., Caccavelli, L., Mahlaoui, N., Kiermer, V., Mittelstaedt, D., Bellesme, C., Lahlou, N., Lefrere, F., Blanche, S., Audit, M., Payen, E., Leboulch, P., l'Homme, B., Bougneres, P., Von Kalle, C., Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M., Aubourg, P., 2009. Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 326, 818-823.
- Chabrol B. Enfant handicapé, prise en charge et aspects éthiques [Disabled child, care and

- ethical aspects]. *Rev Prat.* 2020 Feb;70(2):222-226. French. PMID: 32877146.
- Cox, C.S., Dubey, P., Raymond, G.V., Mahmood, A., Moser, A.B., Moser, H.W., 2006. Cognitive evaluation of neurologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 63, 69-73.
- de Beer M, Engelen M, van Geel BM. Frequent occurrence of cerebral demyelination in adrenomyeloneuropathy. *Neurology.* 2014 Dec 9;83(24):2227-31. doi: 10.1212/WNL.0000000000001074. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25378668.
- de Freitas, J.L., Rezende Filho, F.M., Sallum, J.M.F., Franca, M.C., Jr., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G.P., 2020. Ophthalmological changes in hereditary spastic paraplegia and other genetic diseases with spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 409, 116620.
- Dubey, P., Raymond, G.V., Moser, A.B., Kharkar, S., Bezman, L., Moser, H.W., 2005. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 146, 528-532.
- Eichler, F., Duncan, C., Musolino, P.L., Orchard, P.J., De Oliveira, S., Thrasher, A.J., Armant, M., Dansereau, C., Lund, T.C., Miller, W.P., Raymond, G.V., Sankar, R., Shah, A.J., Sevin, C., Gaspar, H.B., Gissen, P., Amartino, H., Bratkovic, D., Smith, N.J.C., Paker, A.M., Shamir, E., O'Meara, T., Davidson, D., Aubourg, P., Williams, D.A., 2017. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med* 377, 1630-1638.
- Eichler, F., Mahmood, A., Loes, D., Bezman, L., Lin, D., Moser, H.W., Raymond, G.V., 2007. Magnetic resonance imaging detection of lesion progression in adult patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 64, 659-664.
- Eng, L., Regelman, M.O., 2019. Early Onset Primary Adrenal Insufficiency in Males with Adrenoleukodystrophy: Case Series and Literature Review. *J Pediatr* 211, 211-214.
- Engelen, M., Barbier, M., Dijkstra, I.M., Schur, R., de Bie, R.M., Verhamme, C., Dijkgraaf, M.G., Aubourg, P.A., Wanders, R.J., van Geel, B.M., de Visser, M., Poll-The, B.T., Kemp, S., 2014. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 137, 693-706.
- Fatemi, A., Barker, P.B., Ulug, A.M., Nagae-Poetscher, L.M., Beauchamp, N.J., Moser, A.B., Raymond, G.V., Moser, H.W., Naidu, S., 2003. MRI and proton MRSI in women heterozygous for X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 60, 1301-1307.
- Finsterer, J., Lasser, S., Stophasius, E., 2013. Dementia from the ABCD1 mutation c.1415-1416delAG in a female carrier. *Gene* 530, 155-157.
- Gong, Y., Berenson, A., Laheji, F., Gao, G., Wang, D., Ng, C., Volak, A., Kok, R., Kreouzis, V., Dijkstra, I.M., Kemp, S., Maguire, C.A., Eichler, F., 2019. Intrathecal Adeno-Associated Viral Vector-Mediated Gene Delivery for Adrenomyeloneuropathy. *Hum Gene Ther* 30, 544-555.
- Grineski, S., Morales, D.X., Collins, T., Wilkes, J., Bonkowsky, J.L., 2020. Geographic and Specialty Access Disparities in US Pediatric Leukodystrophy Diagnosis. *J Pediatr* 220, 193-199.
- Guran, T., Buonocore, F., Saka, N., Ozbek, M.N., Aycan, Z., Bereket, A., Bas, F., Darcan, S., Bideci, A., Guven, A., Demir, K., Akinci, A., Buyukinan, M., Aydin, B.K., Turan, S., Agladioglu, S.Y., Atay, Z., Abali, Z.Y., Tarim, O., Catli, G., Yuksel, B., Akcay, T., Yildiz, M., Ozen, S., Doger, E., Demirbilek, H., Ucar, A., Isik, E., Ozhan, B., Bolu, S., Ozgen, I.T., Suntharalingham, J.P., Achermann, J.C., 2016. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 284-292.
- Habekost, C.T., Pereira, F.S., Vargas, C.R., Coelho, D.M., Torrez, V., Osés, J.P., Portela, L.V., Schestatsky, P., Felix, V.T., Matte, U., Torman, V.L., Jardim, L.B., 2015. Progression rate of myelopathy in X-linked adrenoleukodystrophy heterozygotes. *Metab Brain Dis* 30, 1279-1284.
- Hjartarson, H.T., Ehrstedt, C., Tedroff, K., 2018. Intrathecal baclofen treatment an option in X-

linked adrenoleukodystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* 22, 178-181.

Huffnagel, I.C., Dijkgraaf, M.G.W., Janssens, G.E., van Weeghel, M., van Geel, B.M., Poll-The, B.T., Kemp, S., Engelen, M., 2019a. Disease progression in women with X-linked adrenoleukodystrophy is slow. *Orphanet J Rare Dis* 14, 30.

Huffnagel, I.C., Laheji, F.K., Aziz-Bose, R., Tritos, N.A., Marino, R., Linthorst, G.E., Kemp, S., Engelen, M., Eichler, F., 2019b. The Natural History of Adrenal Insufficiency in X-Linked Adrenoleukodystrophy: An International Collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 104, 118-126.

Kaga, M., Furushima, W., Inagaki, M., Nakamura, M., 2009. Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Brain Dev* 31, 558-561.

Kühl, J.-S. *et al.* Potential Risks to Stable Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children With Cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy. *JAMA Netw. Open* 1, e180769 (2018).

Kühl JS, Suarez F, Gillett GT, Hemmati PG, Snowden JA, Stadler M, Vuong GL, Aubourg P, Köhler W, Arnold R. Long-term outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2017 Apr 1;140(4):953-966. doi: 10.1093/brain/awx016. PMID: 28375456.

Laureti, S., Aubourg, P., Calcinaro, F., Rocchiccioli, F., Casucci, G., Angeletti, G., Brunetti, P., Lernmark, A., Santeusano, F., Falorni, A., 1998. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3163-3168.

Laureti, S., Casucci, G., Santeusano, F., Angeletti, G., Aubourg, P., Brunetti, P., 1996. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 470-474.

Liberato AP, Mallack EJ, Aziz-Bose R, Hayden D, Lauer A, Caruso PA, Musolino PL, Eichler FS. MRI brain lesions in asymptomatic boys

with X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2019 Apr 9;92(15):e1698-e1708. doi: 10.1212/WNL.00000000000007294. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30902905; PMCID: PMC6511088.

Loes, D.J., Fatemi, A., Melhem, E.R., Gupte, N., Bezman, L., Moser, H.W., Raymond, G.V., 2003. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 61, 369-374.

Loes, D.J., Hite, S., Moser, H., Stillman, A.E., Shapiro, E., Lockman, L., Latchaw, R.E., Krivit, W., 1994. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol* 15, 1761-1766.

Lynch, D.S., Wade, C., Paiva, A.R.B., John, N., Kinsella, J.A., Merwick, A., Ahmed, R.M., Warren, J.D., Mummery, C.J., Schott, J.M., Fox, N.C., Houlden, H., Adams, M.E., Davagnanam, I., Murphy, E., Chataway, J., 2019. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90, 543-554.

Mahmood, A., Raymond, G. V., Dubey, P., Peters, C. & Moser, H. W. Survival analysis of haematopoietic cell transplantation for childhood cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: a comparison study. *Lancet Neurol*. 6, 687–692 (2007).

Mallack, E.J., Turk, B., Yan, H., Eichler, F.S., 2019. The Landscape of Hematopoietic Stem Cell Transplant and Gene Therapy for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Curr Treat Options Neurol* 21, 61.

Mallack EJ, van de Stadt S, Caruso PA, Musolino PL, Sadjadi R, Engelen M, Eichler FS. Clinical and radiographic course of arrested cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology*. 2020 Jun 16;94(24):e2499-e2507. doi: 10.1212/WNL.00000000000009626. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482842; PMCID: PMC7455338.

Matsukawa T, Yamamoto T, Honda A, Toya T, Ishiura H, Mitsui J, Tanaka M, Hao A, Shinohara A, Ogura M, Kataoka K, Seo S, Kumano K, Hosoi M, Narukawa K, Yasunaga M, Maki H, Ichikawa M, Nannya Y, Imai Y, Takahashi T, Takahashi Y, Nagasako Y, Yasaka K, Mano KK, Matsukawa MK, Miyagawa T, Hamada M, Sakuishi K, Hayashi T, Iwata A, Terao Y, Shimizu J, Goto J, Mori H, Kunimatsu A, Aoki S,

Hayashi S, Nakamura F, Arai S, Momma K, Ogata K, Yoshida T, Abe O, Inazawa J, Toda T, Kurokawa M, Tsuji S. Clinical efficacy of haematopoietic stem cell transplantation for adult adrenoleukodystrophy. *Brain Commun.* 2020 Jan 14;2(1):fcz048. doi: 10.1093/braincomms/fcz048. PMID: 32954314; PMCID: PMC7425345.

Melhem, E.R., Loes, D.J., Georgiades, C.S., Raymond, G.V., Moser, H.W., 2000. X-linked adrenoleukodystrophy: the role of contrast-enhanced MR imaging in predicting disease progression. *AJNR Am J Neuroradiol* 21, 839-844.

Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, Eisengart J, Leiser K, Raymond G, Lund TC, Tolar J, Orchard PJ. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood.* 2011 Aug 18;118(7):1971-8. doi: 10.1182/blood-2011-01-329235. Epub 2011 May 17. PMID: 21586746.

Moser, A.B., Jones, R.O., Hubbard, W.C., Tortorelli, S., Orsini, J.J., Caggana, M., Vogel, B.H., Raymond, G.V., 2016. Newborn Screening for X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Int J Neonatal Screen* 2.

Moser, H.W., Loes, D.J., Melhem, E.R., Raymond, G.V., Bezman, L., Cox, C.S., Lu, S.E., 2000. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 31, 227-239.

Peters C, Charnas LR, Tan Y, Ziegler RS, Shapiro EG, DeFor T, Grewal SS, Orchard PJ, Abel SL, Goldman AI, Ramsay NK, Dusenbery KE, Loes DJ, Lockman LA, Kato S, Aubourg PR, Moser HW, Krivit W. Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: the international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood.* 2004 Aug 1;104(3):881-8. doi: 10.1182/blood-2003-10-3402. Epub 2004 Apr 8. Erratum in: *Blood.* 2004 Dec 15;104(13):3857. PMID: 15073029.

Pierpont, E.I., Eisengart, J.B., Shanley, R., Nascene, D., Raymond, G.V., Shapiro, E.G., Ziegler, R.S., Orchard, P.J., Miller, W.P., 2017. Neurocognitive Trajectory of Boys Who Received a Hematopoietic Stem Cell

Transplant at an Early Stage of Childhood Cerebral Adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol* 74, 710-717.

Pierpont, E.I., Nascene, D.R., Shanley, R., Kenney-Jung, D.L., Ziegler, R.S., Miller, W.P., Gupta, A.O., Lund, T.C., Orchard, P.J., Eisengart, J.B., 2020. Neurocognitive benchmarks following transplant for emerging cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 95, e591-e600.

Powers, J.M., Schaumburg, H.H., 1981. The testis in adreno-leukodystrophy. *Am J Pathol* 102, 90-98.

Raymond, G.V., Aubourg, P., Paker, A., Escolar, M., Fischer, A., Blanche, S., Baruchel, A., Dalle, J.H., Michel, G., Prasad, V., Miller, W., Paadre, S., Balser, J., Kurtzberg, J., Nascene, D.R., Orchard, P.J., Lund, T., 2019. Survival and Functional Outcomes in Boys with Cerebral Adrenoleukodystrophy with and without Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 25, 538-548.

Raymond, G.V., Moser, A.B., Fatemi, A., 1993. X-Linked Adrenoleukodystrophy, in: Adam, M.P., Ardinger, H.H., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J.H., Stephens, K., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews*((R)), Seattle (WA).

Regelmann, M.O., Kamboj, M.K., Miller, B.S., Nakamoto, J.M., Sarafoglou, K., Shah, S., Stanley, T.L., Marino, R., Pediatric Endocrine Society, D., Therapeutics/Rare Diseases, C., 2018. Adrenoleukodystrophy: Guidance for Adrenal Surveillance in Males Identified by Newborn Screen. *J Clin Endocrinol Metab* 103, 4324-4331.

Riva, D., Bova, S.M., Bruzzone, M.G., 2000. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 54, 1651-1655.

Schirinzi, T., Vasco, G., Aiello, C., Rizzo, C., Sancesario, A., Romano, A., Favetta, M., Petrarca, M., Paone, L., Castelli, E., Bertini, E.S., Cappa, M., 2019. Natural history of a cohort of ABCD1 variant female carriers. *Eur J Neurol* 26, 326-332.

Tran, C., Patel, J., Stacy, H., Mamak, E.G., Faghfoury, H., Raiman, J., Clarke, J.T.R., Blaser, S., Mercimek-Mahmutoglu, S., 2017.

Long-term outcome of patients with X-linked adrenoleukodystrophy: A retrospective cohort study. *Eur J Paediatr Neurol* 21, 600-609.

Turk, B.R., Theda, C., Fatemi, A., Moser, A.B., 2020. X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci* 80, 52-72.

van der Knaap, M.S., Schiffmann, R., Mochel, F., Wolf, N.I., 2019. Diagnosis, prognosis, and treatment of leukodystrophies. *Lancet Neurol* 18, 962-972.

van der Veldt, N., van Rappard, D.F., van de Pol, L.A., van der Knaap, M.S., van Ouwerkerk, W.J.R., Becher, J.G., Wolf, N.I., Buizer, A.I., 2019. Intrathecal baclofen in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol* 61, 232-235.

van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol*. 2001 Feb;49(2):186-94. doi: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<186::aid-ana38>3.0.co;2-r. PMID: 11220738.

van Geel, B.M., Koelman, J.H., Barth, P.G., Ongerboer de Visser, B.W., 1996. Peripheral nerve abnormalities in adrenomyeloneuropathy: a clinical and electrodiagnostic study. *Neurology* 46, 112-118.

Waldhüter N, Köhler W, Hemmati PG, Jehn C, Peceny R, Vuong GL, Arnold R, Kühl JS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning for adult cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Mar;42(2):313-324. doi: 10.1002/jimd.12044. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30746707.

Wang, Y., Busin, R., Reeves, C., Bezman, L., Raymond, G., Toomer, C.J., Watkins, P.A., Snowden, A., Moser, A., Naidu, S., Bibat, G., Hewson, S., Tam, K., Clarke, J.T., Charnas, L., Stetten, G., Karczeski, B., Cutting, G., Steinberg, S., 2011. X-linked adrenoleukodystrophy: ABCD1 de novo mutations and mosaicism. *Mol Genet Metab* 104, 160-166.

Zhang, J., Ban, T., Zhou, L., Ji, H., Yan, H., Shi, Z., Cao, B., Jiang, Y., Wang, J., Wu, Y., 2020. Epilepsy in children with leukodystrophies. *J Neurol* 267, 2612-2618.

Zhu, J., Eichler, F., Biffi, A., Duncan, C.N., Williams, D.A., Majzoub, J.A., 2020. The Changing Face of Adrenoleukodystrophy. *Endocr Rev* 41

