Association Vaincre les maladies lysosomales
(VML)

Les maladies lysosomales *

Les maladies lysosomales sont des maladies génétiques (transmises sur un mode autosomique récessif dans la grande majorité des cas). Elles correspondent à un ensemble de maladies dont le mécanisme est lié au mauvais fonctionnement d'organites cellulaires : les lysosomes. La plupart débute chez le nouveau-né, le nourrisson ou l'enfant et un grand nombre se traduisent par une pathologie neurologique avec un (poly)handicap sévère. Sauf exception, elles sont responsables de lésions cérébrales. Toutes confondues, elles concernent 1/2500 naissances.

Figure 1.
Les lysosomes, « usines de retraitement » de la cellule.

On peut représenter le lysosome comme l'usine de retraitement de la cellule. C'est grâce à lui et aux enzymes qu'il contient que les produits biologiques complexes sont dégradés en substances élémentaires réutilisables par la cellule. Le lysosome détruit des déchets absorbés ou produits par la cellule, dont les composants sont renouvelés en permanence.

QUELLES SONT LES CAUSES DES MALADIES LYSOSOMALES ?

Lorsqu'un des constituants du lysosome est défaillant, la qualité de la dégradation s'en ressent. La cellule s'engorge de matériaux (substrat) dont l'accumulation est toxique pour la cellule. Les maladies lysosomales sont donc des maladies de surcharge et/ou des maladies toxiques d'origine génétique. On connaît des maladies lysosomales correspondant aux différentes fonctions du lysosome.

COMMENT SE MANIFESTENT-ELLES ?

La grande diversité clinique des maladies lysosomales est due à deux phénomènes distincts. D'une part, certains substrats proviennent d'un métabolisme spécifique d'un organe : ainsi, les sphingolipidoses sont des maladies neurologiques car les sphingolipides sont particulièrement abondants dans le tissu nerveux ; leur accumulation prédomine donc au niveau de l'encéphale. D'autre part, l'intensité de l'activité lysosomale est plus importante dans certains tissus comme ceux à renouvellement rapide (cellules sanguines). Ainsi la maladie de Gaucher Type I touche préférentiellement la rate, le foie et la moelle osseuse.

La surcharge de substrat qui engorge la cellule est responsable de l'organomégalie (augmentation de volume du(des) organe(s)) ou de la dysmorphie (anomalie morphologique : de la forme des organes et/ou du corps, visage et tête en particulier) progressives, qui caractérisent beaucoup de ces maladies. Cette surcharge est évolutive : progressivement apparaissent les symptômes tardifs, souvent très invalidants. **Les atteintes neurologiques** sont souvent d'un mécanisme plus complexe, non lié à une surcharge intralysosomale isolée (il n'y a pas d'encéphalomégalie dans la plupart des maladies lysosomales à expression neurologique prédominante).

QUELS TRAITEMENTS ET PRISE EN CHARGE PEUT-ON PROPOSER ?

La nature des maladies lysosomales ne permet souvent qu'une approche thérapeutique symptomatique. Cependant, **des thérapeutiques substitutives sont parfois possibles** et visent à apporter aux cellules un capital enzymatique normal dont on espère qu'il va prendre en charge le substrat accumulé. La greffe de moelle est une méthode possible. Ceci n'est envisageable que pour des maladies dans lesquelles l'accumulation lysosomale est accessible aux cellules sanguines greffées. Les thérapeutiques substitutives spécifiques se sont heurtées longtemps au même problème : la perfusion d'une enzyme active n'a d'effet que si elle peut être captée par les cellules de surcharge et que l'enzyme est intégrée dans le lysosome de ces cellules. Les premiers succès de ce type de traitement ont été obtenus dans la maladie de Gaucher.

Les espoirs de la thérapie génique sont actuellement très forts, mais de nombreux problèmes techniques et éthiques ne sont pas encore résolus.

Les maladies lysosomales

Lipidoses :
maladies d'Austin, Fabry, Farber, Gaucher, Krabbe, Landing, Niemann-Pick, Sandhoff, Tay-Sachs, Wolman, déficit multiple en sulfatase, leucodystrophie métachromatique.

Mucopolysaccharidoses :
maladies de Hunter, Hürler, Maroteaux-Lamy, Morquio, Sanfilippo, Scheie, Sly.

Glycogénoses :
maladie de Pompe.

Oligosaccharidoses et glycoprotéinoses :
aspartylglucosaminurie, sialidose et galactosialidose, fucosidose, mannosidose, mucolipidose type II (I cell), type III (pseudo-Hürler).

Anomalies du transfert lysosomal :
cystinose, maladie de Salla.

Céroides lipofuscinoses.

LES MALADIES LYSOSOMALES : GRANDS REPÈRES

Toutes ces affections sont génétiques. Les maladies de Fabry et de Hunter ont une transmission liée au sexe ; toutes les autres sont récessives autosomiques

Maladie de Pompe (gycogénose type II).

Forme infantile : début entre le premier et le troisième mois de vie par une myopathie et une hypotonie généralisées. Une myocardiopathie hypertrophique se développe progressivement. Âge de décès aux environs de 2 ans.

Forme juvénile : début après 1 an et jusqu'à 15 ans par des difficultés à la marche. Dans 1/3 des cas, atteinte des muscles respiratoires.

Forme adulte : les signes apparaissent après 30 à 40 ans, caractérisés par une myopathie des ceintures débutant par les membres inférieurs et évoluant très lentement.

Traitement (symptomatique) des infections bronchiques et de l'encombrement de l'arbre respiratoire supérieur (kinésithérapie respiratoire et mobilisations), de l'insuffisance cardiaque (éviter les surcharges liquidiennes et sodées diurétiques).

Maladie d'Austin (lipidose). Il existe plusieurs phénotypes (tableaux cliniques) qui débutent à des âges variés : dès la naissance, entre 1 et 2 ans (phénotype classique le plus fréquent) et après 5 ans. Ils comportent tous, associés en proportion variable, des signes de leucodystrophie métachromatique (voir ci-dessous), de mucopolysaccharidose type I ou (voir ci-dessous) cutanés : troubles de la marche avec syndrome pyramidal, réflexes ostéo-tendineux souvent abolis ; syndrome dysmorphique de type Hürler, hépatosplénomégalie, ichtyose. Traitement symptomatique.

Maladie de Fabry (lipidose). Début 10-20 ans par symptômes cutanéo-muqueux, douloureux et oculaires (angiokératose diffuse cutanéo-muqueuse, troubles de la sudation, acroparesthésie, douleurs musculaires, articulaires, viscérales, parfois en contexte fébrile ; opacités cornéennes nombreuses, cataracte capsulaire postérieure). Vers troisième-quatrième décade : atteintes viscérales qui font la gravité de la maladie : cardiaque ; cérébrale ; rénale. Le décès entre 40 et 50 ans est dû principalement à l'insuffisance rénale.

Traitement symptomatique.

Maladie de Farber (lipidose). Début avant 3 mois. Premiers symptômes : raucité de la voix, raideurs, déformations des articulations par des nodules périarticulaires. Puis apparaissent : troubles de la déglutition, accès fébriles et surinfections respiratoires. Une neuropathie périphérique est fréquente. Le décès a lieu avant l'âge de 3 ans.

Traitement : corticothérapie en cas d'infiltration pulmonaire laryngée ; chirurgie plastique en cas de nodules sous-cutanés importants.

Maladie de Gaucher (lipidose).

Type I : début à tout âge de la vie. Mode révélation : hépatosplénomégalie, thrombopénie et douleurs osseuses.

Type II : début dans les premiers mois : perte des acquisitions psychomotrices et paralysie des nerfs crâniens, hépatosplénomégalie.

Type III : débute dans l'enfance par hépatosplénomégalie et douleurs osseuses. Il s'y associe plus tardivement des signes neurologiques : paralysie oculomotrice, régression psychomotrice puis syndrome pyramidal.

Traitement : Type I (non neurologique) : injection d'enzyme glucocérébrosidase (Cerezyme). Traitement de l'épilepsie (forme neurologique), de l'hypertonie.

Maladie de Krabbe (lipidose, leucodystrophie à cellules globoïdes). Début à 3-4 mois par pleurs et irritabilité importante. Progressivement l'enfant devient hypertonique. Décès rapide en quelques mois ou années.

Traitement des accès hypertoniques et de l'irritabilité. Prise en charge orthopédique, kinésithérapique. Alimentation entérale.

Maladie de Landing (lipidose, gangliosidose à GM1).

Forme infantile : débute dès les premiers mois par une hypotonie, un retard psychomoteur. Syndrome dysmorphique plus tardif. Décès rapide dans les deux premières années.

Forme juvénile : débute après l'âge d'un an par une ataxie et des mouvement, choréo-athétosiques. Espérance de vie de 3 à 10 ans.

Forme adulte : débute dans l'adolescence par une dysarthrie.

Traitement : contre l'hypertonie. Prise en charge orthopédique, kinésithérapique. Alimentation entérale.

Leucodystrophie métachromatique (lipidose).

LM infantile tardive (60 à 70 %) : début entre 1 et 2 ans. Troubles de la marche, puis dégradation intellectuelle.

LM juvénile (20 %) : début entre 4 et 12 ans. Diminution des performances intellectuelles, troubles du comportement, puis de la marche.

LM de l'adulte : modification de la personnalité, troubles du comportement avec parfois véritable démence, diminution des performances intellectuelles.

Traitement neurologique symptomatique. Prise en charge orthopédique, kinésithérapique. Alimentation entérale. Greffe de moelle osseuse : résultats encourageants dans les formes juvéniles.

Maladie de Niemann-Pick type A et B (lipidose).

Type A : forme infantile neurologique (avant l'âge de 6 mois). Débute par des signes digestifs (vomissements et diarrhée), associés à une hépatosplénomégalie. Puis apparition de signes neurologiques (hypotonie, régression psychomotrice). Décès vers 5 ans.

Type B : dans cette forme, il n'y a pas de signes neurologiques. Les signes cliniques sont en rapport avec l'hépatosplénomégalie. Retard staturo-pondéral fréquent.

Traitement : forme neurologique : traitement comparable à la leucodystrophie métachromatique. Ablation de la rate envisagée si risque d'hémorragie.

Maladie de Niemann-Pick type C (lipidose). Grande hétérogénéité fonction âge de début. Signes neurologiques au premier plan.

Début néonatal (12 %) : ictère sévère, décès rapide.

Infantile (12-18 mois, 30 %) : retard psychomoteur, décès entre 3 et 6 ans.

Infantile tardive (23 %) ou **juvénile** (6-12 ans, 30%) : ataxie, régression, spasticité, décès dans le seconde décade.

Forme de l'adulte (5%) : signes psychiatriques au premier plan.

Traitement : traitement anti-épileptique, kinésithérapique, alimentation entérale après apparition troubles de la déglutition.

Maladie de Schindler (lipidose, déficit en alpha-N-acétyl galactosaminidase).

Forme infantile : début des symptômes : 1 an. Hypotonie, crises épileptiques généralisées avec myoclonies, dégradation psychomotrice rapide et sévère, quadriplégie spastique.

Forme adulte : dégradation mentale modérée. Signes cutanés : angiokératose diffuse.

Traitement : de l'épilepsie, traitement orthopédique et kinésithérapique, des complications respiratoires, alimentation entérale.

Maladies de Tay-Sachs/Sandhoff (lipidose, gangliosidoses à GM2) : Début le plus souvent dans le deuxième trimestre de la vie, par hypotonie, régression des acquisitions psychomotrices et hyperacousie. Phase d'état : hypotonie axiale et tétraparésie spastique. Décès rapide (2 à 4 ans).

Traitement : de l'épilepsie, de l'hypertonie, traitement orthopédique, kinésithérapique, traitement de la dénutrition, de la déshydratation (alimentation entérale), des troubles du sommeil et de l'hyperacousie (bouchons auriculaires).

Maladie de Wolman (lipidose, déficit en lipase acide).

Maladie de Wolman : début avant trois mois par diarrhée sévère, dénutrition, hépatosplénomégalie. On retrouve des calcifications surénaliennes. Décès en général avant 1 an.

Surcharge en cholestérol estérifié : début dans l'enfance par hépatomégalie. Puis évolution de celle-ci vers la fibrose. Des complications vasculaires liées à l'athérosclérose fréquentes.

Traitement : Wolman, alimentation parentérale spécifique. Surcharge en cholestérol : Lovastatine (médicament) ; greffes hépatiques ; pas de traitement curatif spécifique.

Céroïdes Lipofuscinoses (CL).

CL infantile précoce (Maladie de Haberg-Santavuori-Haltia) : Début 3 à 18 mois. Hypotonie, retard psychomoteur, microcéphalie acquise, myoclonies avec crises généralisées. Cécité et tétraplégie spastique plus tardives. Décès entre 5 et 10 ans.

CL infantile tardive (Maladie de Jansky-Belschowsky) : Début entre 2 et 4 ans. Régression psychomotrice avec ataxie. Crises généralisées avec myoclonies. Détérioration psychomotrice sévère et rapide. Décès entre 6 et 15 ans.

CL juvénile (Maladie de Spielmeyer-Sjögren-Vogt) : Début entre 4 et 8 ans. Troubles du comportement, dysarthrie, baisse de l'acuité visuelle, puis crises généralisées ou partielles, myoclonies rares. Signes cérébelleux et pyramidaux tardifs. Décès deuxième décade.

CL de l'adulte (Maladie de Kufs). Épilepsie, détérioration intellectuelle, troubles psychiatriques : démence.

Traitement : anti-épileptique, nursing, alimentation entérale dans les formes évoluées.

Maladies de Hürler (mucopolysaccharidose type IH) et de **Scheie** (type IS). Premiers signes dans la première année : dysmorphie, dystrophie osseuse, hépatosplénomégalie, hernies inguinales et ombilicales.

Maladie de Hürler (forme sévère) : 1/100 000 naissances. Atteinte pluriviscérale et neurologique. Décès : pré-adolescence, parfois plus tôt.

Traitement symptomatique des atteintes osseuses, cardiaques, respiratoires, digestives, bucco-dentaires, ORL, auditives, oculaires et neurologiques. Greffe de moelle osseuse envisageable en début d'évolution.

Maladie de Scheie (forme attenuée) : 1/115 000 naissances. Atteinte pluriviscérale sans atteinte neurologique. Compatible avec une survie prolongée.

Traitement identique à la maladie de Hürler.

Maladie de Hunter (mucopolysaccharidose type II). Début progressif, entre 2 et 4 ans. Ne concerne que les garçons. Encombrement rhinopharyngé permanent avec infections répetées des voies aériennes supérieures. Faciès de gargouille, cassure de la courbe de poids. Abdomen hypotonique (hernies multiples). Espérance de vie très variable selon la forme de la maladie (de quelques années à plusieurs décades) et de la gravité de l'atteinte neurologique.

Traitement : semblable à la maladie de Hürler.

Maladie de Sanfilipo (mucopolysaccharidose type III). Quatre phénotypes cliniques : IIIA, IIIB, IIIC, IIID, assez semblables. Début 2 à 6 ans. Dégradation intellectuelle sévère + troubles du comportement. Peu de signes dysmorphiques. Très souvent au début avance staturo-pondérale et macrocéphalie. Hépatosplénomégalie modérée. Décès généralement vers 20 ans.

Traitement des troubles du comportement dans un premier temps. Après 10 ans, traitement des troubles respiratoires, orthopédiques, digestifs.

Maladie de Morquio (mucopolysaccharidose type IV). Apparition après l'acquisition de la marche. Dysmorphie faciale et déformations squelettiques (membres et thorax).

Type A : évolution squelettique majeure avec aggravation des déformations. Évolution conditionnée par les complications neurologiques liées aux anomalies squelettiques. Évolution plus rapide que dans le type B.

Type B : taille définitive ≥ 155 cm. Déformations squelettiques moins importantes.

Traitement : essentiellement orthopédique.

Maladie de Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose type VI). Premiers signes entre 2 et 3 ans pour le syndrome dysmorphique. Dans l'évolution : nanisme, cardiomégalie, hépatosplénomégalie.

Traitement : identique à la maladie de Hürler.

Maladie de Sly (mucopolysaccharidose type VII). Âge de début très variable.

Forme néonatale : dysmorphie évidente, déformations osseuses, hépatosplénomégalie, hypotonie neurologique et difficultés respiratoires.

Forme classique de l'enfant : syndrome dysmorphique associé à troubles de croissance, hépatosplénomégalie.

Forme modérée de l'adolescent : révélée par manifestations osseuses (cyphoscoliose, dysplasie des hanches).

Traitement : forme classique : identique à la maladie de Hürler ; forme tardive : traitement orthopédique.

Oligosaccharidoses et glycoprotéinoses

• **Sialidose (mucolipidose type I) et galactosialidose**. Âge de début variable : formes néonatales peuvent se révéler par anasarque (*in utero*) ; formes infantiles (avant 2 ans) révélées par une dysmorphie faciale ; formes plus tardives possibles, révélées par troubles de la marche, troubles visuels et myoclonies. Évolution vers complications pluriviscérales et atteintes neurologiques variables selon la forme et l'âge de début. Traitement symptomatique, similaire à la maladie de Hürler, adapté aux symptômes.

• **Mucolipidoses types II et III.**

Type II (I-cell) : début dans les premiers mois par dysmorphie faciale et anomalies osseuses des extrémités. Troubles neurologiques (hypotonie) et myocardiopathie plus tardifs.

Traitement symptomatique similaire à la maladie de Hürler.

Type III (pseudo-Hürler) : assez discrète au début, révélée entre 3 et 7 ans par troubles ostéo-articulaires (grosses articulations et doigts).

Traitement essentiellement orthopédique.

• **Fucosidose.**

Type I : début 5 mois à 1 an par infections bronchopulmonaires répétées associées à régression psychomotrice et hypotonie musculaire généralisée.

Type II : début plus tardif, après 1 an, avec constitution d'un syndrome dysmorphique de type Hürler. Traitement symptomatique : attention particulière apportée aux traitements à visée respiratoire et ORL car fréquence et gravité de ce type d'infection dans cette maladie. Autres traitements : à visée bucco-dentaire, cardio-vasculaire, neurologique, ostéo-articulaire, digestive et nutritionnelle.

• **α et β mannosidoses.**

α mannosidose, type I : début entre 3 mois et 1 an par dysmorphie, hépatosplénomégalie et dysostose osseuse multiple ; type II : entre 1 et 4 ans par dysotose plus discrète et déficience mentale plus tardive.

β mannosidose : âge de début tardif, révélée par déficience mentale et surdité. Traitement symptomatique identique à celui proposé dans la maladie de Hürler.

• **Aspartyl glucosaminurie**. Début petite enfance par déficience mentale lentement évolutive. ± dysmorphie et hépatosplénomégalie. Traitement symptomatique (diarrhées, infections respiratoires, cyphoscoliose), prise en charge de la déficience mentale.

Maladie de Salla (maladie de transfert lysosomal).

Forme sévère : dès naissance. Hypotonie, hépatosplénomégalie, parfois ascite, signes dysmorphiques faciaux semblables à gangliosidose à GM1 précoce. Évolution : retard mental massif, tétraplégie spastique, crises épileptiques, décès dans les 3 premières années.

Forme modérée (principalement décrite en Finlande) : début 3 à 12 mois, hypotonie puis ataxie, nystagmus, syndrome extrapyramidal vers 10 ans, signes dysmorphiques type Hürler à l'âge adulte, retard mental très sévère. Évolution compatible avec survie prolongée.

Traitement symptomatique (complications neurologiques, respiratoires et digestives).

Pour en savoir plus

Association

VML : Vaincre les maladies lysosomales,
9, place du 19-mars-62, 91035 Évry cedex.

Ouvrage

Les maladies lysosomales, VML, 1994 (médecins, paramédicaux).