

# Enzymes lysosomales

Les maladies lysosomales sont des maladies métaboliques déterminées génétiquement qui se révèlent le plus souvent chez l'enfant. Maladies graves, elles ont une évolution progressive, et pour beaucoup une issue fatale dans les 10 premières années de vie.

Elles sont caractérisées par un dysfonctionnement des lysosomes, organites au sein desquels s'effectue la digestion cellulaire. Ils contiennent de nombreuses enzymes chargées de la dégradation de molécules complexes ; chacune de ces molécules est en fait le substrat d'une enzyme spécifique.

Un déficit enzymatique perturbe ainsi la dégradation des glycosaminoglycanes, aboutissant aux pathologies appelées mucopolysaccharidoses, des glycoprotéines, aboutissant aux glycoprotéinoses, ou des sphingolipides, aboutissant aux lipidoses.

La conséquence commune de ces pathologies qui sont en fait des enzymopathies est une accumulation de substrat qui engorge la cellule : les maladies lysosomales sont donc des maladies de surcharge. Parfois, ce substrat sera dégradé par une voie accessoire en une substance toxique pour la cellule. Les maladies lysosomales peuvent également être des maladies toxiques.

La surcharge est responsable de l'organomégalie et des dysmorphies, et la toxicité de nombreux syndromes souvent neurologiques.

La pathologie est évolutive, les symptômes sont progressifs, parfois même tardifs, mais toujours invalidants.

Cette définition explique le grand nombre de maladies répondant à cette appellation, car un dysfonctionnement peut porter sur :

- le déficit d'une enzyme ;
- le déficit d'une de ses sous-unités ;
- le déficit d'une protéine ou « coenzyme » indispensable à cette activité enzymatique ;

- le dysfonctionnement d'une protéine de transport de la membrane du lysosome ;
- un ciblage défectueux des protéines vers ce lysosome.

On connaît plus d'une quarantaine d'enzymes, qui sont toutes des hydrolases acides dont l'activité est optimale à pH 5.

Toutes ces affections sont monogéniques, étiologie et physiopathologie sont à peu près élucidées et toutes pratiquement possèdent un diagnostic fiable.

Vu leur grande diversité, chaque pathologie prise individuellement est rare (1/40 000 à 1/100 000), mais si on considère leur ensemble, elles deviennent fréquentes, d'autant plus qu'elles restent sous-estimées par impossibilité de contrôler l'ensemble de la population.

Plus de 30 pathologies sont reconnues ; leur nombre est toujours susceptible d'augmenter grâce à une meilleure approche clinique, de nouvelles méthodes d'investigation et une meilleure compréhension des pathogénies.

Déjà, plusieurs centaines de familles à risque sont reconnues en France.

## Classification

La plus courante, et celle qui est généralement admise, est basée sur la nature des substrats accumulés du fait du déficit enzymatique (tableau 9) :

- lipidoses : accumulation de sphingolipides parmi lesquelles on trouve les gangliosidoses ; ce sont toutes des affections avec déficit portant sur une enzyme des chaînes métaboliques des acides gras ;
- mucopolysaccharidoses ;
- glycoprotéinoses ;
- glycosénoses ;
- mucopolipidoses.

S'y ajoutent la cystinose ou la maladie de Salla, due à une accumulation de cystine ou d'acide sialique, ou encore les accumulations de vitamine B<sub>12</sub> par déficit en transcobalamines.

Tableau 9. Classification des maladies lysosomales

Maladie	Enzyme déficitaire	Génétique	Début	Symptomatologie
Tay-Sachs Gangliosidose GM2	Hexosaminidase A	Autosomique Récessive Chromosome 15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : 3 à 6 mois</li> <li>• <u>Juvénile</u> : 2 à 6 ans</li> <li>• <u>Adultes</u> : formes chroniques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : hypotonie, régression des acquisitions, déficience mentale, troubles de la vision. Décès entre 2 et 4 ans à l'état grabataire</li> <li>• <u>Juvénile</u> : troubles de la marche, du langage, détérioration mentale, perte de la vision, état grabataire, décès vers 10–15 ans</li> <li>• <u>Adulte</u> : symptomatologie très variable, troubles de la marche, syndrome pyramidal. Peut se présenter comme d'autres syndromes neurodégénératifs. Évolution très longue</li> </ul>
Sandhoff	Hexosaminidase A et B	Autosomique récessive Chromosome 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : 3 à 6 mois</li> <li>• <u>Juvénile</u> : 3 à 10 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : identique à la maladie de Tay-Sachs</li> <li>• <u>Juvénile</u> : trouble du langage, détérioration mentale, vision normale</li> </ul> <p>Forme avec phénotype normal</p>
Landing	$\beta$ -galactosidase	Autosomique récessive Chromosome 3 p21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : premiers mois de vie</li> <li>• <u>Juvénile</u></li> <li>• <u>Adulte</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : hypotonie, retard psychomoteur, décès vers 2 ans</li> <li>• <u>Juvénile</u> : mouvements choréothétosiques, décès en 3 à 10 ans</li> <li>• <u>Adulte</u> : dysarthrie</li> </ul>
Gaucher	$\beta$ -glucosidase	Autosomique récessive Chromosome 1 q21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type I</u> : Tout âge</li> <li>• <u>Type II</u> : premiers mois de vie</li> <li>• <u>Type III</u> : enfance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type I</u> : hépatosplénomégalie, douleurs osseuses</li> <li>• <u>Type II</u> : pertes des acquisitions psychomotrices, paralysie des nerfs crâniens</li> <li>• <u>Type III</u> : hépatosplénomégalie, douleurs osseuses, puis signes neurologiques</li> </ul>
Niemann-Pick	Sphingomyélinase	Autosomique récessive Chromosome 11 p15.1-15.4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type A</u> : forme infantile (avant 6 mois)</li> <li>• <u>Type B</u> : avant 15 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type A</u> : forme neurologique associée à une hépatosplénomégalie, décès vers 5 ans</li> <li>• <u>Type B</u> : hépatosplénomégalie, pas de signes neurologiques, évolution très longue</li> </ul>
Krabbe	Galactocérébrosidase	Autosomique récessive Chromosome 14 q24-q32	Premiers mois de la vie (3 à 4 mois)	Atteinte du système nerveux central et périphérique Irritabilité, hypertonie, crises convulsives, syndrome pyramidal Décès rapide, quelques mois ou quelques années
Fabry	$\alpha$ -galactosidase	Récessive liée au sexe Chromosome X 21-22	Après 20 ans	Surtout rénale, mais aussi cérébrale (hémorragies) et cardiaque (hypertension artérielle) décès entre 40 et 50 ans par insuffisance rénale chronique. Apparition d'angiokératose diffuse.

Tableau 9. Classification des maladies lysosomales (suite)

Maladie	Enzyme déficitaire	Génétique	Début	Symptomatologie
Leucodystrophie métachromatique	Arylsulfatase A	Autosomique récessive Chromosome 22 q13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : tardif entre 1 et 2 ans, 60 à 70 % des cas</li> <li>• <u>Juvenile</u> : 4 à 12 ans, 20 % des cas</li> <li>• <u>Adulte</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Infantile</u> : troubles de la marche, syndrome pyramidal, puis dégradation intellectuelle</li> <li>• <u>Juvenile</u> : diminution des performances intellectuelles, puis troubles de la marche, du comportement</li> <li>• <u>Adulte</u> : modification de la personnalité avec parfois signes de démence, diminution des performances intellectuelles</li> </ul>
Austin	Sulfatases multiples	Autosomique récessive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Naissance</u></li> <li>• <u>1 à 2 ans</u> : le plus fréquent</li> <li>• <u>Après 5 ans</u></li> </ul>	Association en proportions variables des signes de leucodystrophie métachromatique, de mucopolysaccharidose et de syndrome dysmorphique
Hurler/Scheie	$\alpha$ -L-iduronidase	Autosomique récessive Chromosome 4 p16.3	Premières années de la vie	Dysmorphie, faciès très caractéristique, dystrophie osseuse, atteinte de l'endocarde et des valves cardiaques, atteinte respiratoire par malformation de la cage thoracique, régression intellectuelle La maladie de Scheie est beaucoup moins sévère, elle n'altère pas les facultés intellectuelles et ne met pas toujours en cause le pronostic vital
Hunter	Iduronate 2 sulfatase	Récessive liée au sexe Chromosome X q28	Début progressif, diagnostic entre 2 et 4 ans	Infections répétées des voies aériennes supérieures, cassure de croissance, faciès caractéristique, dysmorphie majeure, puis régression du développement psychomoteur Décès souvent autour de 10 ans de sujets grabataires Des formes modérées, rares, ont été décrites chez des sujets adultes
Sanfilippo Type A Type B Type C  Type D	Héparan N sulfatase $\alpha$ -N-acétyl-glucosaminidase Acétyl CoA glucosaminide-N-acétyl- transférase N-acétyl glucosamine-6-sulfatase	Autosomique récessive	Premiers symptômes 2 à 6 ans	Dégradation intellectuelle sévère, troubles du comportement Peu de signes dysmorphiques
Morquio Type A Type B	6 sulfate sulfatase $\beta$ -galactosidase	Autosomique récessive <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type A</u> : Chromosome 16 q24,3</li> <li>• <u>Type B</u> : Chromosome 3 p21.33</li> </ul>	Apparition après l'acquisition de la marche	Dysmorphie faciale et déformations squelettiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type A</u> : forme majeure, évolution conditionnée par les complications neurologiques secondaires aux anomalies squelettiques, paralysie respiratoire et risque de mort subite</li> <li>• <u>Type B</u> : forme modérée, manifestations extra-squelettiques souvent absentes, une vie sensiblement normale peut être espérée</li> </ul>

Tableau 9. Classification des maladies lysosomales (fin)

Maladie	Enzyme déficitaire	Génétique	Début	Symptomatologie
Maroteaux-Lamy	Arylsulfatase B	Autosomique récessive Chromosome 5	Entre 2 et 3 ans	Dysmorphie faciale, dysostose multiple, hépatosplénomégalie, atteinte cardiaque Décès avant l'adolescence dû à des complications cardiorespiratoires Il existe des formes intermédiaires de moindre sévérité et de pronostic vital normal
SLY	$\beta$ -glucuronidase	Autosomique récessive Chromosome 7 q21	Néonatales, voire anténatales Enfant : forme classique Adolescent : forme modérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Nouveau-né</u> : dysmorphie et dysostose majeures, troubles respiratoires, retard psychomoteur. Décès souvent en 2 ans</li> <li>• <u>Enfant</u> : syndrome dysmorphique, troubles de la croissance, hépatosplénomégalie, retard mental</li> <li>• <u>Adolescent</u> : cyphoscoliose, dysplasie des hanches, pas d'autres atteintes</li> </ul>
Mannosidose	$\alpha$ -mannosidase	Autosomique récessive Chromosome 19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type I</u> : 3 mois à 1 an</li> <li>• <u>Type II</u> : entre 1 et 4 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Néonatale</u> : forte dysmorphie faciale, hépatomégalie, éveil psychique normal mais retard moteur marqué</li> <li>• <u>Infantiles</u> : identiques avec un déficit psycho-intellectuel progressif, apparitions de syndromes neurologiques</li> </ul>
	$\beta$ -mannosidase	Autosomique récessive	Tardif	Déficiência mentale et surdité
Fucosidose	$\alpha$ -fucosidase	Autosomique récessive Chromosome 1 p34-p36	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type I</u> : entre 5 mois et 1 an</li> <li>• <u>Type II</u> : après 1 an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Type I</u> : infections bronchopulmonaires à répétition, régression psychomotrice, hypotonie généralisée, dysmorphie faciale, dysostose. Décès avant 6 ans en fonction des manifestations neurologiques</li> <li>• <u>Type II</u> : évolution plus progressive, dysmorphie faciale, hépatomégalie modérée, dégradation psychomotrice plus lente. Apparition d'angiokératose diffuse. Survie jusqu'à l'adolescence voire l'âge adulte Il existe des formes intermédiaires atypiques</li> </ul>
Sialidose	Neuraminidase	Autosomique récessive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Néonatales</u></li> <li>• <u>Infantiles</u> : avant 2 ans</li> </ul> Plus tardives possibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Néonatale</u> : forte dysmorphie faciale, hépatomégalie, éveil psychique normal mais retard moteur marqué</li> <li>• <u>Infantile</u> : identique avec un déficit intellectuel progressif, apparition de syndromes neurologiques</li> </ul>

## Symptomatologie

Leur grande diversité symptomatologique est due à plusieurs phénomènes :

- certains substrats accumulés proviennent d'un organe précis : les sphingolipidoses sont des affections neurologiques car les sphingolipides sont particulièrement présents dans le tissu nerveux, et leur accumulation va donc prédominer au niveau de l'encéphale (exemple : leucodystrophie métachromatique) ;
- l'activité de l'enzyme est naturellement plus importante dans certains tissus, par exemple dans la maladie de Gaucher où l'enzyme est plus active dans les cellules à renouvellement rapide : cellules jeunes, cellules sanguines. Ainsi s'explique l'accumulation dans le foie et la rate en cas de déficit ;
- l'accumulation est cependant souvent ubiquitaire, et on ne sait pas encore pourquoi il y a une spécificité tissulaire des surcharges (exemple : maladie de Fabry, accumulation rénale).

La clinique est très variable : elle va de l'absence totale de symptômes à une extrême gravité, comme la mort en bas âge, par envahissement d'organes vitaux.

Les sphingolipidoses provoquent principalement des troubles neurologiques et psychiques, alors que les mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses ont un tableau clinique de dysmorphie et de surcharge. Cependant, ces modifications de l'organisme sont tellement importantes que les différents processus se mêlent.

## Génétique

La transmission génétique est le plus souvent autosomique récessive et, pour deux des pathologies, autosomique liée à l'X.

Les gènes en cause dans ces pathologies ont pratiquement tous été identifiés, mais les anomalies sont nombreuses et complexes. Elles peuvent porter sur le gène codant directement pour l'enzyme ou sur des gènes codant pour des molécules indispensables à son activité. Le phénotype peut varier suivant les mutations : la maladie de Gaucher de l'enfant est de type neurologique, celle de l'adulte non ; elles correspondent à des mutations différentes du gène de la  $\beta$ -glucosidase.

La situation inverse existe aussi : un tableau clinique identique peut correspondre à des déficits enzymatiques différents.

Enfin, des mutations différentes du gène peuvent entraîner la perte totale ou seulement partielle de l'activité enzymatique.

Il existe parfois une corrélation entre le taux d'activité résiduelle et les phénomènes cliniques. La leuco-

dystrophie en est un bon exemple : une activité résiduelle retarderait peut-être l'apparition de symptômes cliniques jusqu'à l'âge adulte, d'où, épidémiologiquement, le nombre de patients non répertoriés. Un taux faible peut être suffisant à la dégradation d'un métabolite (mise en place de voies secondaires ?). Ainsi, une activité de 3 à 10 % de la maltase acide permet d'éviter la clinique de la maladie de Pompe.

Les pseudo-déficits viennent encore compliquer ce type d'étude : des patients biologiquement déficitaires en arylsulfatase A ne présentent aucun signe de leucodystrophie métachromatique clinique, l'enzyme serait fonctionnelle *in vivo*, mais pas *in vitro*.

## Stratégie diagnostique

La très grande hétérogénéité des lésions géniques impliquées ne permet pas d'utiliser ces méthodes d'investigation à visée diagnostique et la conséquence de ces faibles relations génotype-phénotype rend seul le diagnostic biochimique fiable pour ces pathologies.

On peut rechercher les substrats accumulés, qui permettront de poser un diagnostic de groupe (mucopolysaccharidoses, glycoprotéinoses, glycoséses ou mucolipidoses) :

- apparition de signes de surcharge cellulaire : leucocytes vacuolés ou cellules de surcharge sur le myélogramme (maladie de Gaucher) ;
- élimination dans les urines (ou dans tout autre milieu biologique comme le LCR) de substrats de surcharge comme les mucopolysaccharides dans les mucopolysaccharidoses.

Mais seul le dosage enzymatique avec révélation fluorimétrique ou radioimmunologique permet l'identification du type de la maladie. Il est effectué sur des globules blancs et parfois des cellules en culture, et montre l'absence ou la diminution de l'activité enzymatique.

Dans certaines situations (recherche d'hétérozygotie, de pseudo-déficit génotypé), il peut être intéressant, voire obligatoire de s'intéresser à l'ADN, mais pour ces pathologies, si les activités enzymatiques ont toutes bien été caractérisées, il n'en va pas de même pour les gènes. Certains (assez rares) ne sont pas encore localisés, d'autres, localisés, ne sont pas identifiés.

Lorsque le gène a été identifié, que des mutations ont été caractérisées, la méthode d'amplification génique est devenue courante pour les détecter. Malheureusement, la grande hétérogénéité des lésions géniques est un obstacle, d'autant que, souvent, la mutation portée par la famille n'est pas connue.

## Traitement

Le traitement, pendant longtemps inexistant, et purement symptomatologique, se développe petit à petit, selon trois axes, basés sur deux propriétés de ces enzymes :

- sécrétées par une cellule, elles peuvent être captées par les cellules environnantes : une faible quantité de cellules saines peut bénéficier à l'ensemble des tissus, c'est l'utilisation de la greffe de moelle. Lorsqu'elle est réalisable, elle est efficace dans les sphingolipidoses, car les leucocytes jeunes apportent aux tissus qu'ils baignent l'enzyme dont le patient est déficient ;
- le taux de l'enzyme circulant ne doit pas nécessairement être très élevé pour assurer l'absence de pathologie : c'est le traitement substitutif. Celui-ci reste délicat à cause de la dégradation rapide de l'enzyme synthétique à son entrée dans l'organisme : elle a pu être mise en place dans la maladie de Gaucher avec une  $\alpha$ -glucocérébrosidase légèrement modifiée ; le traitement substitutif de la maladie de Fabry existe également ;
- la thérapie génique, pour laquelle on se heurte le plus souvent à la difficulté du passage de la barrière hémato-encéphalique. Des progrès intéressants dans ce domaine sont effectués régulièrement, mais les études sont encore à poursuivre avant une application humaine.

## Conseil génétique

Ces maladies monogéniques obéissent aux lois de l'hérédité mendélienne. Le diagnostic d'une telle pathologie dans une famille implique que celle-ci soit informée du risque potentiel pour un nouvel enfant.

Le conseil génétique se fait, en général, par un médecin spécialisé en génétique médicale, de préférence en étroite collaboration avec le médecin traitant.

L'enquête génétique familiale constitue la première étape indispensable.

Le calcul de risque est facile à effectuer, sous réserve d'un diagnostic du cas index sans ambiguïté, la maladie ne s'exprimant que chez les sujets homozygotes pour les affections autosomiques récessives. Pour les maladies liées à l'X, toutes les femmes apparentées (par lignée maternelle) à un enfant malade sont susceptibles de transmettre la maladie. En l'absence de diagnostic fiable des conductrices pour certaines pathologies, le risque est calculé en fonction du lien de parenté avec l'enfant. Lorsque le gène est localisé, l'utilisation de marqueurs polymorphes permet de suivre la transmission de la mutation dans la famille.

Le but de ces études est bien sûr de proposer un diagnostic prénatal, la plupart des maladies lysosomales pouvant être diagnostiquées *in utero* par l'étude du tissu fœtal ou du liquide amniotique.

Ce dernier permet de doser à la fois les métabolites et l'activité enzymatique sur cellules amniotiques.

Le prélèvement de villosités chorales peut être effectué plus précocement et l'étude enzymatique réalisée directement.

Le diagnostic préimplantatoire, qui consiste à diagnostiquer les pathologies sur des embryons au stade de quelques cellules, permet d'éviter l'interruption de grossesse. Applicable à un petit nombre de pathologies, il soulève de nombreux problèmes éthiques.

 *Tay-Sachs (maladie de)*



Association Vaincre les Maladies Lysosomales.  
Les maladies lysosomales.

Évry : Association Vaincre les Maladies Lysosomales, 1994 ; sans pagination.

Poénaru L.

Les maladies lysosomales.

Rev Prat 1994 ; 44/5 : 645-653.