

## Mise à jour du diagnostic des maladies lysosomiales en Suisse

Diana Ballhausen, Lausanne

Marianne Rohrbach, Zürich

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Les maladies lysosomiales (thésaurismoses lysosomiales – lysosomal storage diseases, LSDs) sont un groupe très hétérogène de maladies innées du métabolisme qui se manifestent en grande partie pendant la petite enfance, mais parfois aussi à un âge avancé. A ce jour, une cinquantaine de maladies différentes ont été décrites dans ce groupe. La plupart des LSD sont des défauts enzymatiques, transmis par un mode autosomique récessif. Seules les maladies de Fabry, le syndrome de Hunter (MPS II) et la maladie de Danon ont une hérédité liée au chromosome l'x. L'incidence de ces maladies varie entre 1:57'000 et 1:4'200'000; avec une incidence cumulée de 1:9'000, elles ne sont en fait pas si rares. Pour environ 85'000 naissances par an en Suisse cela représente une dizaine de nouveaux patients par an.

Les LSDs sont, comme le dit leur nom, des maladies de surcharge. Selon le type de substance stockée on distingue les mucopolysaccharidoses (MPS), les oligosaccharidoses, les mucopolipidoses, les sphingolipidoses, les maladies de surcharge de lipides et les défauts de transport lysosomal. Il s'agit de maladies progressives qui touchent souvent plusieurs organes et dont la symptomatologie s'accroît avec l'accumulation croissante des substances pathogènes. Le stockage peut se faire, selon la maladie, dans le foie et la rate (hépatosplénomégalie), dans la moelle osseuse (dysostose multiple, faciès typique, cellules de stockage dans le frottis de moelle osseuse, vacuoles lymphocytaires dans le frottis périphérique), dans le SNC (macrocéphalie, élargissement des espaces de Virchow-Robin, compression du passage cranio-cervical, régression, symptômes neurologiques), dans les tendons et les ligaments (contractures, syndrome du tunnel carpien), dans les tissus mous (hernies inguinales et/ou ombilicales, infections récidivantes des voies respiratoires supérieures, otite récidivante), dans les poumons (pneumopathie interstitielle d'origine indéfinie), dans les reins (insuffisance rénale), dans les muscles péri-

phériques (myopathie progressive), dans les nerfs périphériques (acroparesthésies, polyneuropathie) et dans le muscle cardiaque (cardiomyopathie). La surcharge peut débuter avant la naissance et se manifester sous forme d'anasarque foetoplacentaire.

En Suisse les LSD ne sont pas décelées par le screening néonatal. Leur diagnostic dépend donc d'un dépistage sélectif. Le diagnostic précoce est important non seulement pour pouvoir offrir un conseil génétique et un diagnostic prénatal ciblés, mais aussi parce que pour certaines LSD la greffe de moelle osseuse précoce (en général avant la fin de la 2<sup>ème</sup> année de vie) représente une option thérapeutique (p.ex. pour la MPS I). Par ailleurs, des traitements médicamenteux pour 7 LSD sont enregistrés jusqu'à présent en Suisse (tabl. 1). Pour ces LSD aussi, un début précoce du traitement est crucial, les atteintes des différents organes une fois établis n'étant en règle générale pas réversibles. Jusqu'à présent les traitements par substitution d'enzymes, administrés par voie intraveineuse à intervalle de 1 ou 2 semaines prédominent dans ce groupe de maladie. En raison d'un risque important de réactions allergiques les perfusions sont effectuées pendant les premiers mois dans un centre universi-

taire, et peuvent, si bien tolérées, être poursuivies par une infirmière à domicile. Pour 8 autres LSD des études cliniques sont en cours (alpha-mannosidose, MPS III, MPS IV, MPS VII, maladie de Wolman, maladie de Niemann Pick A, leucodystrophie métachromatique et gangliosidose GM2; pour des informations détaillées consulter <http://clinicaltrials.gov/>). Il faut s'attendre ces prochaines années à une augmentation rapide des LSD susceptibles de traitements.

Il est possible de diagnostiquer cliniquement sans équivoque certaines LSD. Pour d'autres cela n'est pas possible, à cause de symptômes peu spécifiques et d'une longue liste de diagnostics différentiels; le diagnostic en est retardé et parfois posé trop tard. Les formes plus discrètes sont difficilement classifiables cliniquement et le diagnostic n'est souvent pas posé. Pour de nombreuses LSD des analyses enzymatiques dans les leucocytes ou le sérum sont possibles, parfois dans les fibroblastes (biopsie cutanée). En présence de symptômes non-spécifiques évoquant une maladie de stockage, de tests de dépistage, p.ex. l'activité de la chitotriosidase plasmatique (maladies de Gaucher, de Niemann Pick A, B, C), le dosage quantitatif et/ou qualitatif des glucosaminoglycanes (MPS, mucopolipidoses) ou le dosage quantitatif des oligosaccharides (oligosaccharidoses, sphingolipidoses) dans l'urine sont utiles. Les analyses enzymatiques et les tests de dépistage sont disponibles au laboratoires d'analyses métaboliques du Kinderspital Zurich (bulletin de commande sous [www.kispi.uzh.ch/af/ForschungLehre/Stoffwechsel/Order%20form%20revision3.pdf](http://www.kispi.uzh.ch/af/ForschungLehre/Stoffwechsel/Order%20form%20revision3.pdf)) et de l'Hôpital de l'île à Berne. Pour certaines rares

LSD	Substance	Nom commercial	Mode d'administration
Maladie de Gaucher	Imiglucerase Velaglucerase alfa Miglustat (2 <sup>ème</sup> choix)	Cerezyme® VPRIV® Zavesca®	i.v. 1x/2 semaines i.v. 1x/2 semaines oral, 3x/jour
Maladie de Fabry	Agalsidase alfa Agalsidase beta	Replagal® Fabrazyme®	i.v. 1x/2 semaines i.v. 1x/2 semaines
MPS I (Hurler, Scheie)	Laronidase	Aldurazyme®	i.v. 1x/ semaine
MPS II (Hunter)	Idursulfase	Elaprase®	i.v. 1x/ semaine
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	Galsulfase	Naglazyme®	i.v. 1x/ semaine
Maladie de Pompe	Alglucosidase alfa	Myozyme®	i.v. 1x/2 semaines
Maladie de Niemann Pick C	Miglustat	Zavesca®	oral, 3x/jour

Tableau 1: Médicaments enregistrés en Suisse pour le traitement des LSD.

formes de LSD ces méthodes ne sont pas utiles, particulièrement pour les LSD transmises par le chromosome x, comme la maladie de Fabry. Selon lequel des deux chromosomes x est inactivé, des femmes aussi peuvent être symptomatiques et donc avoir besoin d'un traitement. Par contre chez elles l'analyse enzymatique dans les leucocytes n'est souvent pas possible, les femmes étant hétérozygotes pour l'allèle de Fabry. Dans ce cas l'analyse moléculaire est la méthode de choix pour confirmer le diagnostic. Également pour la maladie de Niemann Pick de type C, transmise de manière autosomique récessive, le dosage de l'activité enzymatique dans le sang n'est pas encore possible. Un test biochimique indirect dans les fibroblastes, le test à la filipine, permet de mettre en évidence le stockage du cholestérol dans les cellules et donne ainsi un indice indirect pour la présence d'une maladie de Niemann Pick C. Ce test n'est cependant pas toujours assez fiable surtout pour les formes non classiques de la maladie de Niemann Pick C. De plus un test à la filipine anormal n'est pas à 100% spécifique pour la maladie de Niemann Pick C, mais peut s'avérer pathologique aussi dans d'autres LSD comme la maladie de Wolman ou la I-cell disease. Dans ces cas de LSD l'analyse moléculaire est finalement tout aussi indispensable. La confirmation par analyse moléculaire de toutes les LSD est d'une grande importance, même en présence d'un diagnostic enzymatique, notamment en vue d'éventuelles analyses prénatales futures. Jusqu'à peu de temps des analyses moléculaires n'étaient possibles en Suisse que pour un nombre restreint de LSD.

Début 2013 la pédiatrie moléculaire du CHUV à Lausanne a établi, à l'aide du next generation sequencing, un panel génétique avec 50 gènes de LSD. Il permet, par le regroupement de plusieurs maladies sur un chip, une analyse rapide des différents gènes de LSD. Bien que la plupart des LSD ne soient pas mentionnées expressément dans la liste des analyses de l'Ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS) (<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/04185/index.html?lang=fr>), il est possible que les frais d'analyse soient pris en charge par les assureurs grâce à leur statut de maladies orphelines. Une procédure à cette fin a été lancée par la Société suisse de génétique médicale. Le formulaire pour la demande de prise en charge des frais d'analyse se trouve sous <http://www.sgm.ch/>

[user\\_files/images/OD\\_Antragsformular\\_SGMG\\_15-04-2011.pdf](#) et est à adresser au médecin conseil de l'assurance concernée. La personne adressant l'échantillon pour une analyse génétique est responsable de la vérification préalable de la prise en charge des frais.

## Résumé

*Un patient suspect d'une LSD devrait être adressé au centre métabolique universitaire le plus proche (Lausanne, Berne ou Zurich). On y procédera à un examen clinique et – si nécessaire – par investigation paraclinique des différents organes concernés. Dans la plupart des cas le diagnostic sera d'abord posé par analyse enzymatique dans le sang et confirmée dans un deuxième temps par génétique moléculaire. Rarement l'analyse moléculaire est la méthode diagnostique de premier choix. Les démarches pour la prise en charge des frais d'analyse à l'étranger étaient jusqu'ici source de problèmes et retardaient le diagnostic. Depuis 2013 les moyens de diagnostic complets pour les LSD sont disponibles en Suisse.*

## Remerciements

*Nous remercions la firme Genzyme, Sanofi Company pour le soutien financier lors de l'élaboration et la validation du LSD Gene Panel au CHUV Lausanne.*

*Les auteurs certifient qu'aucun autre soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.*

## Correspondance

PD Dr Diana Ballhausen  
Pédiatrie Moléculaire  
CHUV CI-02/32  
Avenue Pierre Decker 2  
1011 Lausanne  
[diana.ballhausen@chuv.ch](mailto:diana.ballhausen@chuv.ch)

Dr Marianne Rohrbach  
Stoffwechselabteilung Zürich  
Forschungszentrum für das Kind  
Universitäts-Kinderspital Zürich  
Steinwiesstrasse 75  
8032 Zürich  
[marianne.rohrbach@kispi.uzh.ch](mailto:marianne.rohrbach@kispi.uzh.ch)