

Depuis les descriptions cliniques initiales de Gaucher (1881), Fabry (1898) et Sachs (1887), la découverte du lysosome par Christian de Duve, qui obtiendra en 1975 le Prix Nobel de Médecine et Physiologie pour ses recherches, et l'identification de la première maladie lysosomale (déficit en maltase acide ou maladie de Pompe) par Gerry Hers, le domaine des maladies de surcharge lysosomale est devenu très complexe et plus de 50 affections génétiques distinctes sont aujourd'hui dénombrées.

Les maladies lysosomales sont le plus souvent de transmission autosomique récessive, à l'exception des maladies de Fabry, Hunter et Danon qui sont liées au chromosome X. Chaque maladie prise individuellement est rare, mais considérées dans leur ensemble, elles ont une incidence élevée, estimée à un cas pour 7000 naissances. Ces affections sont dues au déficit d'une protéine lysosomale, le plus souvent une enzyme, intervenant dans le catabolisme de molécules complexes (glycolipides, glycoprotéines, mucopolysaccharides, etc.). L'absence de dégradation de ces molécules entraîne leur accumulation et déclenche une cascade d'anomalies métaboliques secondaires ayant des répercussions sévères sur le fonctionnement des cellules.

La classification traditionnelle des maladies lysosomales ...

basée sur la nature biochimique du substrat accumulé, tend maintenant à être remplacée par une classification liée aux mécanismes physiopathologiques. Ainsi, si la plupart des maladies lysosomales sont dues à des mutations dans les gènes codant pour les différentes hydrolases acides, l'absence d'enzymes lysosomales fonctionnelles peut aussi être due à de nombreux autres mécanismes : absence de modification post-translationnelle (déficit multiple en sulfatases ou maladie d'Austin), défaut de transport des enzymes lysosomales dans la cellule (mucopolidose de type II/III), dégradation précoce due à l'absence de protéine protectrice (galactosialidose), défaut d'activateur (variant AB de la gangliosidose à GM2, etc.), déficit d'une protéine de la membrane lysosomale (cystinose, maladie de Danon, etc.).

Les symptômes et la gravité des maladies lysosomales varient depuis des formes débutant en période néonatale, létales dès les premières années de vie jusqu'à des formes chroniques diagnostiquées à l'âge adulte. Ces affections sont souvent dévastatrices pour les patients et leurs familles en raison des nécessaires hospitalisations, interventions médico-chirurgicales et prises en charge paramédicales visant à améliorer la qualité et l'espérance de vie des malades et exigeant une prise en charge multidisciplinaire des patients.

Un diagnostic précoce de ces maladies est donc essentiel afin de permettre la mise en place de thérapies efficaces. La recherche fondamentale et la création de modèles animaux spécifiques ont apporté une meilleure compréhension de la physiopathologie des maladies lysosomales. Associée à la recherche clinique, cela a conduit à l'émergence de nouvelles approches thérapeutiques (thérapie enzymatique substitutive, greffe de moelle osseuse, réduction de substrat, molécules chaperons, thérapie génique, etc.) pour les patients atteints de ces maladies. Ces thérapies améliorent considérablement la qualité de vie des patients.

Ceci souligne l'intérêt des Centres de Référence (et des Centres de Compétence associés) qui ont vu le jour dans le cadre des "Plans Maladies rares" et qui permettent une meilleure prise en charge des patients.

Pour toute information concernant la maladie, consulter...

- > Le site « Orphanet » : www.orphanet.net
- > Site de l'association Vaincre les Maladies Lysosomales (VML) : www.vml-asso.org
- > Site du Comité d'Évaluation du Traitement de la maladie de Gaucher : www.cetl.net
- > Les autres centres de références prenant en charge la maladie de Gaucher en France

Composition du C.R.M.L

Site Coordonnateur

Hôpital Trousseau
Dr Bénédicte HERON
Service de Neuropédiatrie
26 av Arnold Netter
75012 Paris
benedicte.heron@aphp.fr

Sites constitutifs

• **Hôpital Beaujon**
Dr Nadia BELMATOUG
Service de Médecine Interne
100 Bd du Général Leclerc
92118 Clichy
nadia.belmatoug@aphp.fr

Attachées de Recherche cliniques

Monia BENGHERBIA
monia.bengherbia@aphp.fr
Karima YOUSFI
karima.yousfi@aphp.fr
Tel. : +33 (1) 71 11 46 08
Fax +33 (1) 40 87 44 34

• **Hôpital Pitié Salpêtrière**
Dr Yann NADJAR
Dr Wladimir MAUHIN
Département de Neurologie
47-87, boulevard de l'hôpital
75013 PARIS
Tel.: +33 (1) 42 16 17 52
Fax : +33 (1) 42 16 24 74

• **GH Croix St Simon**
Dr Olivier LIDOVE
Service de Médecine Interne
125 rue d'Avron
75020 Paris
Tel. : +33 (1) 44 64 16 02

Centres de compétences

- **CHU Clermont Ferrand**
Pr Marc BERGER
Tel : +33 (4) 73 75 03 68
- **Hôpital J Ducuing Toulouse**
Pr Francis GACHES
Tel : +33 (5) 61 77 34 00
- **CHU de Rennes**
Dr Bérangère CADOR-ROUSSEAU
Tel : +33 (2) 99 28 37 27

Laboratoires de diagnostic

- **Hôpital Necker**
Catherine CAILLAUD
Tel : +33 1 44 49 58 58
- **Hôpital Pitié Salpêtrière**
Foudil LAMARI
Tel : +33 1 42 16 21 90

Filière G2M

Chargée de Mission Ile de France
Azza BENHAMIDA
azza.khemiri@aphp.fr

Association de patient

Vaincre les Maladies Lysosomales
(VML)
Delphine GENEVAZ
scientifique@vml-asso.org

Secrétariat du CRML

Samira ZEBICHE
Service de Médecine Interne
100 Bd du Général Leclerc
9118 Clichy
Tel : +33 (1) 40 87 52 86
Port. : +33 (6) 77 71 41 59
Fax : +33 (1) 40 87 44 34
samira.zebiche@aphp.fr



Centre de Référence des Maladies Lysosomales (C.R.M.L)

Document d'Information « Les Maladies Lysosomales »

Secrétariat: Samira ZEBICHE

☎ : +33 (1).40.87.52.86 ou +33 (6).77.71.41.59

samira.zebiche@aphp.fr



MetabERN
European Reference Network
for Hereditary Metabolic Disorders



Encas d'urgence: 06.77.71.41.59