

# 42

## Maladies de surcharge et maladies du métabolisme

P. Sève, I. Durieu

### Points clés

- Les atteintes ophtalmologiques au cours de l'amylose sont rares et peuvent être séparées en 4 groupes :
  - les amyloses oculaires localisées avec une atteinte de la conjonctive et de l'orbite de nature immunoglobulinémique ;
  - les manifestations ophtalmologiques de l'amylose AL qui sont plus rares et surviennent dans un contexte d'amylose généralisée ;
  - les manifestations ophtalmologiques des amyloses héréditaires dominées par les opacités vitréennes de l'amylose à la transthyrétine et la dystrophie cornéenne de l'amylose à la gelsoline ;
  - les amyloses cornéennes qui sont des entités purement ophtalmologiques.
- L'homocystinurie par déficit en cystathionine- $\beta$ synthase se manifeste par une ectopie du cristallin, des anomalies squelettiques ou neurologiques, des thromboses artérielles ou veineuses. L'ectopie, quasi constante en l'absence de traitement, est pratiquement toujours inférieure, contrairement au syndrome de Marfan où l'ectopie est supérieure ou externe. Une myopie et un iridododonsis sont fréquents.
- La maladie de Fabry est due à un déficit en  $\alpha$ -galactosidase A lysosomale, lié à l'X, responsable de l'accumulation de glycosphingolipides dans de nombreux tissus. Les dépôts cornéens, tourbillonnants (cornée verticillée), manifestation précoce chez les hommes hémizygotés et les femmes hétérozygotés, ne s'accompagne pas de baisse de l'acuité visuelle. Les tortuosités des vaisseaux conjonctivaux et rétinien et la cataracte sont les autres manifestations ophtalmologiques de la maladie.
- La maladie de Scheie qui est la forme atténuée de la mucopolysaccharidose de type I, due à un déficit en  $\alpha$ -L-iduronidase, se traduit sur le plan ophtalmologique par des dépôts et un épaississement de la cornée, responsables d'une baisse de l'acuité visuelle qui apparaissent à l'âge adulte. Les autres manifestations ophtalmologiques sont le glaucome, l'œdème papillaire et la rétinopathie pigmentaire.

- La maladie de Wilson résulte de mutations du gène ATP qui assure le transport de cuivre au sein de l'hépatocyte. L'excès de cuivre est à l'origine de dépôts cornéens au niveau de la membrane de Descemet : l'anneau de Kayser-Fleischer. Quasi constant (95 %) dans les formes neurologiques de la maladie ou il signe le diagnostic, il peut être absent dans la moitié formes hépatiques et chez le sujet asymptomatique (présent dans 10 à 40 % des cas).

## AMYLOSE

### GÉNÉRALITÉS

Les amyloses sont des maladies caractérisées par le dépôt extracellulaire de protéines polymérisées hautement organisées en feuillet  $\beta$ -plissé antiparallèle formant des fibrilles insolubles de 7 à 10 nm de diamètre, disposées en tous sens. Cette organisation particulière confère aux fibrilles amyloïdes des particularités tinctoriales singulières, dont une seule est spécifique (le dichroïsme et la biréfringence en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo) et permet d'affirmer le diagnostic histologique d'amylose. La substance amyloïde est toujours constituée de deux groupes de molécules :

- des composants communs, principalement le composant amyloïde P, les glycosaminoglycanes, l'apolipoprotéine E et, plus accessoirement, des inhibiteurs de protéase et d'autres molécules de la matrice extracellulaire, qui représentent 15 à 20 % de la substance ;
- une protéine spécifique d'un type d'amylose à la base de la classification biochimique de la maladie (Tableau 42-I).

Par ailleurs, on distingue les amyloses localisées à un organe (le plus souvent, la vessie, la trachée ou le

**Tableau 42-I.** Classification des amyloses systémiques et principales caractéristiques cliniques.

TYPE	PRÉCURSEUR PROTÉIQUE	PRINCIPALES LOCALISATIONS	CONTEXTE/DÉNOMINATION
<b>Acquises</b>			
AL	Chaîne légère d'Ig monoclonale	Rein, cœur, SNP et autonome, foie, rate, tube digestif, tissus mous, GE, etc.	Dyscrasies plasmocytaires
AH	Chaîne lourde tronquée d'Ig	Rein ++, cœur, foie, rate	Dyscrasies plasmocytaires
AA	Protéine sérique amyloïde A	Rein, foie, tube digestif > SNP et autonome (rare), GE	Maladies inflammatoires chroniques
A $\beta$ 2M	$\beta$ 2-microglobuline	Os et articulations – Rarement tube digestif, cœur, vaisseaux	Dialyse chronique
ATTR	Transthyrétine non mutée	Cœur, tissus mous	Amylose systémique sénile
<b>Héréditaires</b>			
AATR	Transthyrétine mutée	Cœur, SNP et autonome, vitré, rein	Polyneuropathie amyloïde familiale
A $\alpha$ Fib	Chaîne $\alpha$ du fibrinogène	Rein ++, rate, foie	
AApoA1	Apolipoprotéine A1	Rein, foie > cœur, larynx, peau	
AApoA2	Apolipoprotéine A2	Rein > foie, rate, glandes surrénales	
ALys	Lysozyme	Rein > tube digestif, foie, rate, glandes surrénales, glandes salivaires et lacrymales	
AGel	Gelsoline	<i>Dystrophie cornéenne grillagée</i> , nerfs crâniens, peau, rein (formes homozygotes)	Amylose finlandaise
ACys	Cystatine C	Artères et artérioles cérébrales++, peau, ganglions, rate, glandes salivaires et lacrymales	Angiopathie amyloïde héréditaire ou amylose de type islandais

lg : immunoglobuline ; SNP : système nerveux périphérique ; GE : glandes endocrines.

poumon), des amyloses systémiques telles que l'amylose immunoglobulinémique (ou AL), l'amylose AL (ou AL) et les amyloses héréditaires. L'expression clinique est variée et peut mimer, d'autant que la présentation est atypique, de nombreuses pathologies (Tableau 42-II).

La démarche diagnostique a un triple objectif :

- faire le diagnostic d'amylose ;
- établir la nature biochimique de la protéine amyloïde ;
- évaluer l'extension de la maladie.

Le diagnostic d'amylose reste histologique et peut porter sur un organe cliniquement atteint ou non. En raison du caractère difficile (biopsie cardiaque), contraignant (biopsie rénale ou nerveuse) ou dangereux (biopsie hépatique) de certaines biopsies, d'autres techniques sont souvent utilisées pour la recherche systématique de dépôts amyloïdes ; il s'agit de la biopsie de la sous-muqueuse rectale (sensibilité : 60 à 90 %), de l'aspiration de la graisse abdominale sous-cutanée (sensibilité : 55 à 75 %) et de la biopsie des glandes salivaires (sensibilité > 85 %). La caractérisation de la nature biochimique des dépôts amyloïdes par immunohistochimie (ex : anticorps dirigés contre les chaînes légères d'immunoglobulines  $\kappa$  et  $\lambda$ ) est indispensable pour porter un diagnostic et un pronostic précis et mettre en place un traitement approprié. Le contexte est un élément d'orientation. Les données suivantes sont en faveur d'une amylose AL :

- existence d'une prolifération lymphoplasmocytaire, le plus souvent un myélome, déjà connue ou découverte en même temps que l'amylose ;

- présence d'une immunoglobuline ou de chaînes légères monoclonales dans le sang ou l'urine ;
- atteinte de certains organes (voir Tableau 42-I).

L'élément le plus en faveur d'une amylose AA est l'existence d'une maladie inflammatoire chronique et mal contrôlée : polyarthrite rhumatoïde, syndromes auto-inflammatoires (voir chapitre 47), dilatation des bronches, ostéomyélite, etc. Les antécédents familiaux sont à rechercher systématiquement chez tous les patients atteints d'amylose, principalement lorsqu'il existe une neuropathie périphérique, puisqu'il s'agit de la forme clinique la plus fréquente d'amylose héréditaire, mais également en cas d'atteinte rénale ou oculaire. Le diagnostic des amyloses héréditaires repose sur la biologie moléculaire réalisée au sein de laboratoires spécialisés. L'atteinte cardiaque conditionne le pronostic de l'amylose, en particulier AL (survie médiane de l'ordre de 7,7 mois en cas de cardiopathie amyloïde vs 20,4 mois en son absence) et doit être recherchée par échographie cardiaque, dosage de NT-pro-BNP.

Le traitement de l'amylose est avant tout étiologique. Celui de l'amylose AL repose sur la prise en charge de la gammopathie monoclonale et fait appel aux schémas thérapeutiques développés dans le myélome ; l'intensification par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'a ici pas montré de supériorité à un traitement conventionnel. Le traitement de l'amylose AA repose principalement sur le contrôle des pathologies inflammatoires chroniques. La transplantation hépatique est utilisée pour certaines amyloses héréditaires, telle que l'amylose à la transthyrétine.

**Tableau 42-II.** Signes cliniques des amyloses généralisées.

ORGANES ATTEINTS	SIGNES FRÉQUENTS	SIGNES RARES	AFFECTIONS SIMULÉES
Rein	Protéinurie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale	Thrombose des veines rénales, atteinte tubulaire	
Cœur	Insuffisance cardiaque, troubles du rythme et de la conduction	Insuffisance coronaire, onde Q	Infarctus du myocarde
Tube digestif	Macroglossie, dysphagie, douleur abdominale, vomissements, hémorragie, pseudo-obstruction, occlusion, malabsorption, perforation	Pancréas, ulcération colique, infarctus mésentérique	Syndrome de Sjögren, cancer de l'œsophage, colite ulcéreuse
Foie	Hépatomégalie	Hypertension portale, ascite, ictère, rupture du foie	Cancer du foie
Rate	Splénomégalie	Hyposplénisme, rupture de la rate	
Nerf	Polyneuropathie sensitive et végétative (hypotension orthostatique, diarrhée motrice, <i>anomalie pupillaire</i> )	<i>Neuropathie crânienne</i>	
Peau	Pétéchie, purpura, ecchymose, nodule, papule, plaque	Bulle, onychodystrophie, alopecie	Sclérodermie
Appareil respiratoire	Toux, hémoptysie	Dyspnée	
Os et articulations	Polyarthropathie, syndrome du canal carpien	Fracture, atteinte rachidienne	Polyarthrite rhumatoïde, Néoplasie
Appareil urinaire	Hématurie	Colique néphrétique	Tumeur vésicale
Ganglions		Adénomégalie	Lymphome
Gros vaisseaux	Claudication de la mâchoire		Maladie de Horton

## ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES

Les manifestations ophtalmologiques au cours de l'amylose sont polymorphes ; de nombreuses structures peuvent être atteintes : des paupières et de la conjonctive jusqu'à l'orbite et aux nerfs oculomoteurs. Ne seront pas développées ici les atteintes des paupières : purpura et lésions cutanées (papules, plaques et nodules) qui appartiennent aux manifestations dermatologiques de l'amylose AL. La fréquence et l'expression clinique vont dépendre du type d'amylose. On peut distinguer :

- les amyloses oculaires localisées ;
- les manifestations ophtalmologiques de l'amylose AL ;
- les manifestations ophtalmologiques des amyloses héréditaires : amylose à la transthyrétine et la gelsoline ;
- les amyloses cornéennes.

### Amyloses AL (et AH) localisées

L'amylose localisée (ou amyloïdome) de la conjonctive et des annexes oculaires est une entité rare qui rend compte de 0,002 % des lésions conjonctivales référées à un laboratoire de pathologie [10]. Il s'agit de la plus fréquente des manifestations oculaires de l'amylose après les atteintes des formes héréditaires. Tous les dépôts d'amylose localisée à la conjonctive étudiés par immunohistochimie sont de type immunoglobulinémique. La maladie est le plus souvent unilatérale. L'atteinte commence générale-

ment au fornix et s'étend vers la conjonctive bulbaire et palpébrale [7]. Il s'agit de papules et de plaques sous-conjonctivales jaunâtres, s'émiettant et saignant facilement au contact, responsables d'une irritation conjonctivale, de tuméfaction, d'œdème ou de ptosis. Les diagnostics différentiels comportent : les carcinomes baso- et spinocellulaires, les carcinomes des glandes lacrymales et les lymphomes. L'amylose orbitaire est plus rare et comporte, suivant les cas, des atteintes des glandes lacrymales, des muscles extra-oculaires ou de l'ensemble de l'orbite. Il s'agit de lésions circonscrites ou infiltratives prenant parfois un aspect tumoral. Les symptômes comportent ici une exophtalmie, un œdème palpébral et des paralysies oculomotrices. Le traitement des amyloses localisées fait appel à l'exérèse des lésions associée suivant les cas à une reconstruction. La destruction au laser, la cryothérapie et la radiothérapie représentent des alternatives thérapeutiques.

### Manifestations ophtalmologiques de l'amylose AL généralisée

L'expression clinique ne diffère pas des manifestations ophtalmologiques de l'amylose localisée. Elle est beaucoup plus rare ; à titre d'exemple, dans la revue de littérature de Demerci et al. en 2002, parmi les 50 cas d'amylose conjonctivale identifiée, 44 correspondaient à des amyloses localisées et 3 survenaient au cours d'une amylose systémique [10]. Le traitement est ici celui de la maladie générale.

## Manifestations ophtalmologiques des amyloses héréditaires

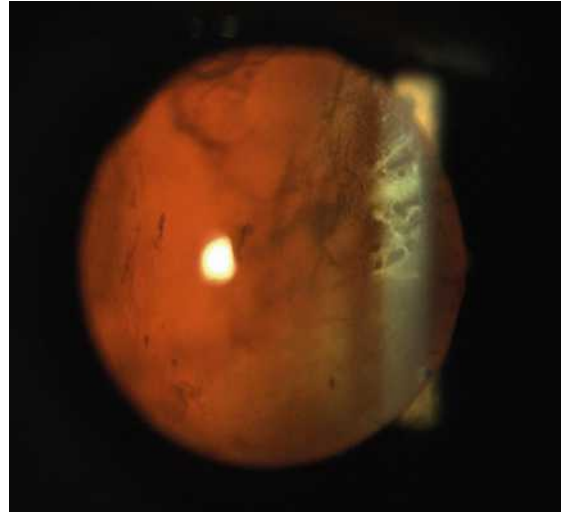
### Amylose à la transthyrétine

L'amylose à la transthyrétine est la plus fréquente des amyloses héréditaires. Décrite initialement au Portugal, ce que lui a valu le nom d'amylose portugaise, cette variété d'amylose se manifeste initialement par un tableau de neuropathie périphérique avec une atteinte sensitivomotrice et une atteinte végétative sévère (voir Tableau 42-I). À ce jour, plus de 80 mutations de la transthyrétine ont été décrites. La plus fréquente (62 %) est la mutation Met30 qui a été objectivée dans de nombreux pays, principalement au Portugal, au Japon et en Suède, suivie par les mutations Tyr77 (11,8 %) et Phe77 (6,2 %).

En 1953, Kantarian et De Jong ont rapporté la première localisation vitrénne chez deux sœurs atteintes d'une neuropathie amyloïde des membres inférieurs. L'atteinte vitrénne est le plus souvent associée aux autres signes dont la neuropathie périphérique mais peut être isolée. Environ un tiers des mutations de la transthyrétine sont associées à des dépôts amyloïdes vitréens (ou amylose vitrénne). L'atteinte vitrénne est généralement tardive et inconstante au cours des mutations Val30Met, pouvant survenir après la transplantation hépatique, qui ne modifie pas la production de la protéine amyloïde dans l'œil au niveau de l'épithélium rétinien pigmentaire ; à titre illustratif dans la série de Ohya, comportant 34 patients transplantés hépatiques, 6 parmi 8 patients qui avaient une atteinte oculaire avant la transplantation ont eu une progression des signes ophtalmologiques tandis que 11 patients ont vu apparaître l'atteinte [20]. Elle est plus fréquente chez les patients suédois que chez les patients portugais. A contrario, l'atteinte est plus fréquente et précoce au cours des mutations Val71Ala, Tyr114Cys, Lys35Th et Leu55Arg [18, 30]. La mutation His60 ne donne que des dépôts vitréens.

Il s'agit de dépôts caractéristiques, gris ou blanc jaunâtre ressemblant à du coton ou à de la laine de verre (Figure 42-1). Dans les formes débutantes, on observe des opacités ponctuelles en regard d'une artère ou d'une veine. Ces taches grossissent lentement et forment des touffes qui infiltreront progressivement le vitré. Des taches blanches punctiformes à la surface postérieure du cristallin sont considérées comme pathognomoniques de l'amylose. Le traitement de l'atteinte vitrénne repose en cas de gêne fonctionnelle invalidante sur la vitrectomie. Les suites opératoires sont en général satisfaisantes mais, à distance, la maladie récidive si la vitrectomie n'est pas complète [6]. Des lésions rétinienne et d'engainement vasculaire ont été rapportées au cours des mutations Val71Ala [30].

D'autres atteintes ophtalmologiques ont été rapportées. Comme pour de nombreuses autres formes d'amylose, des xérophtalmies ont été décrites en rapport avec une atteinte lacrymale. Il s'agit d'un signe précoce qui semble lié au degré de sévérité de la neuropathie végétative. Des anomalies pupillaires : anisocorie, diminution des réactions pupillaires ont été rapportées. Lesell a décrit une pupille dentelée ; il s'agit d'un signe tardif associé à une neuropathie évoluée. Enfin des glaucomes peuvent être observés et se développer



**Figure 42-1.** Examen du fond d'œil. Opacités vitréennes chez un patient présentant une amylose héréditaire à la transthyrétine (photo Dr L. Kodjikian).

après vitrectomie (56 % dans la série de Beirao) [8]. Dans une série de 483 patients d'origine portugaise, un glaucome a été trouvé chez 32 malades (6,6 %). La fréquence est de 26 % dans la série japonaise de Ohya comportant 34 patients transplantés hépatiques [20].

### Amylose à la gelsoline

L'amylose héréditaire finlandaise avec dystrophie cornéenne grillagée, appelée naguère neuropathie amyloïde de type IV, ou de type Meretoja, ou dystrophie grillagée de type II a été décrite en 1969. L'atteinte oculaire est le signe essentiel et apparaît habituellement au cours de la 3<sup>e</sup> décennie [22]. Un blépharochalasis est aussi un signe fréquent. Une paralysie faciale périphérique bilatérale survient souvent après l'âge de 40 ans. En revanche, l'atteinte du système nerveux périphérique apparaît tardivement et reste modérée. La maladie, transmise selon le mode autosomique dominant, a été rapportée essentiellement en Finlande et est due à des mutations G654A et G654T du gène de la gelsoline.

### Amyloses cornéennes

Les amyloses cornéennes regroupent plusieurs entités anatomocliniques dues à des mutations ponctuelles de protéines responsables de dépôts cornéens sous-épithéliaux. Il s'agit d'amyloses localisées sans manifestation générale associée.

## MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME

Les maladies héréditaires du métabolisme résultent d'un dysfonctionnement d'une ou plusieurs chaînes méta-

boliques, le plus souvent en rapport avec un déficit ou une anomalie enzymatique d'origine génétique. Celles-ci aboutissent à des surcharges cellulaires ou tissulaires en protéines, lipides ou glucides, ou à des surcharges minérales. Elles se présentent comme des maladies générales touchant plusieurs organes. Parmi eux, le foie et le système nerveux central sont souvent des cibles privilégiées. L'œil est également très fréquemment concerné, le plus généralement au niveau cornéen et cristallinien, parfois au niveau rétinien et vasculaire.

Ne sont abordées ici que certaines des maladies métaboliques héréditaires associées à des manifestations oculaires pouvant se révéler à l'âge adulte, mais de très nombreuses maladies héréditaires du métabolisme à révélation pédiatrique sont responsables d'anomalies ophtalmologiques.

## ANOMALIES DU MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

### Homocystinurie

L'homocystéine est un acide aminé soufré absent de l'alimentation et produit à partir de la méthionine par deux voies métaboliques : celle de la transsulfuration et celle de la reméthylation. Deux déficits enzymatiques sont décrits, le déficit en cystathionine-β-synthase (CbS) (voie de la transsulfuration) et le déficit en 5,10 méthyltétrahydrofolate-réductase (MTHFR) (voie de la reméthylation). Tous deux sont responsables d'une atteinte du système nerveux central avec retard mental. Seul le déficit en CbS est responsable d'anomalies ophtalmologiques, en particulier d'une ectopie cristallinienne très spécifique qui peut parfois être la porte d'entrée du diagnostic d'homocystinurie.

### Homocystinurie par déficit en cystathionine-β-synthase [14, 15, 24]

Le terme homocystinurie désigne communément la forme dite « classique » consécutive au déficit enzymatique de transmission autosomique récessive. La CbS est une enzyme qui convertit l'homocystéine en cystéine par transsulfuration lors du cycle de la méthionine ; elle nécessite la pyridoxine (vitamine B6) comme cofacteur. Les deux autres cofacteurs impliqués dans la voie de reméthylation de la méthionine sont la vitamine B12 et l'acide folique. Il existe deux phénotypes clinico-biochimiques différents : la forme sensible à la vitamine B6, dont l'activité enzymatique résiduelle peut être stimulée par ce traitement, et la forme résistante à la vitamine B6 dont le phénotype clinique est plus sévère (retard mental et troubles psychiatriques plus précoces et plus fréquents) et le déficit enzymatique complet et non stimuable. Plus de 150 mutations différentes ont été identifiées du gène situé sur le chromosome 21q22.3 ; les mutations I278T (sensibilité à la pyridoxine) et G307S (résistance à la pyridoxine) sont les plus fréquentes. Un travail récent réalisé au Danemark suggère que les mutations I278T sont probablement sous-diagnostiquées en raison d'un phénotype modéré, symptomatique à un âge plus tardif [26].

Selon les données recensées par les pays (Danemark, Irlande, États-Unis) où le dépistage néonatal de ce déficit existe, l'incidence estimée est de 1/65 000 (Irlande) à 1/275 000 (Boston). L'incidence de l'homocystinurie I278T au Danemark est estimée à 1/20 500 naissances. L'expression clinique de l'homocystinurie classique concerne essentiellement l'œil, le squelette, le système nerveux central et le système vasculaire (Tableau 42-III). Le diagnostic est souvent méconnu et retardé. L'expression phénotypique de cette maladie est très hétérogène et on rencontre des formes très sévères avec retard mental précoce et convulsions et des formes modérées qui peuvent se révéler à l'âge adulte (ces patients sont souvent porteurs d'un déficit en CbS sensible à la vitamine B6).

Les manifestations vasculaires thrombotiques, artérielles ou veineuses font le pronostic de la maladie. Leur fréquence augmente avec l'âge, mais 30 % des patients ont eu un événement thrombotique à l'âge de 20 ans et plus de la moitié avant 30 ans. Elles sont pour la moitié veineuses (51 %) avec des thromboses des membres inférieurs, une embolie pulmonaire et une thrombophlébite cérébrale et pour moitié artérielles avec des accidents vasculaires cérébraux (32 %), des artériopathies des membres inférieurs (11 %) et des infarctus du myocarde (4 %) [15].

Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides aminés urinaires montrant une hyperhomocystéinémie, une hyperméthioninémie et un taux faible de cystathionine. L'activité CbS peut être mesurée sur fibroblastes en culture.

Le but du traitement varie selon l'âge du diagnostic. Si le déficit en CbS est détecté précocement, l'objectif du traitement est de prévenir la survenue des manifestations oculaires, squelettiques, les événements thrombotiques et les complications neuropsychiatriques. Quand

**Tableau 42-III.** Manifestations cliniques de l'homocystinurie classique (déficit en CbS).

ATTEINTES	FRÉQUENTES	PEU FRÉQUENTES
Œil	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ectopie cristallinienne</li> <li>– Iridododésis</li> <li>– Myopie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Glaucome</li> <li>– Atrophie optique</li> <li>– Décollement de rétine</li> <li>– Cataracte</li> <li>– Anomalies cornéennes</li> </ul>
Squelette	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ostéoporose</li> <li>– Allongement des os longs</li> <li>– Scoliose</li> <li>– Aspect marfanoidé</li> <li>– Vertèbres biconcaves</li> <li>– Anomalies épiphysaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Pectus excavatum ou carinatum</li> <li>– Arachnodactylie</li> <li>– Cyphose</li> <li>– Genu valgum</li> </ul>
Système nerveux central	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Retard mental</li> <li>– Troubles psychiatriques</li> <li>– Signes extrapyramidaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Épilepsie</li> <li>– Dystonie</li> </ul>
Vaisseaux	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Thromboses veineuses et artérielles</li> <li>– Livedo réticulaire</li> </ul>	

le diagnostic est tardif, alors que certaines complications sont déjà apparues, l'objectif thérapeutique est de prévenir la récurrence des thromboses et d'éviter la progression dans les organes déjà atteints.

Les stratégies thérapeutiques sont simples : augmenter l'activité enzymatique résiduelle en apportant de fortes doses de cofacteurs vitaminiques, diminuer les apports d'amont, substituer les déficits et utiliser les voies métaboliques alternatives. Dans les formes sensibles à la vitamine B6 (moitié des patients), l'apport quotidien de fortes doses de pyridoxine B6 entre 500 mg et 1 g normalise complètement le phénotype biochimique en normalisant l'activité enzymatique de la CbS. Un apport complémentaire en folates et cobalamine est souvent conseillé afin d'équilibrer l'activité des voies complémentaires de la méthylation et de la transsulfuration.

Pour les patients non répondeurs à la vitamine B6, le traitement repose sur un régime hypoprotidique strict (4 à 6 g de protéines animales/jour) pauvre en méthionine (120 à 180 mg de méthionine/jour) afin de contrôler les taux d'homocystéine et de méthionine en amont du bloc enzymatique. Un apport en acide folique, vitamine B12 (voie de la reméthylation) et de fortes doses de bétaïne (voie de la bétaïne homocystéine-méthyltransférase) est associé pour activer les voies métaboliques alternatives.

### Manifestations ophtalmologiques

L'atteinte ophtalmologique classique est l'ectopie cristallinienne. Elle peut être la seule manifestation de la maladie (20,6 %) et est quasi constante : à l'âge de 38 ans, seuls 3 % des patients ont leurs deux cristallins [15]. Il s'agit d'une manifestation précoce, présente dès l'âge de 10 ans dans 70 % des cas. L'ectopie cristallinienne survient pour la moitié des répondeurs à la pyridoxine à l'âge de 10 ans contre 6 ans chez les patients non répondeurs. Cette complication est secondaire à la rupture des fibres zonulaires qui amarrent le cristallin à l'iris. Le déplacement du cristallin est d'abord partiel dans un plan frontal, pouvant conduire à une myopie sévère (90 %). Lorsque le cristallin n'est plus en contact avec l'iris, celui-ci flotte lors des mouvements oculaires à l'origine d'un iridododésis ou iris trémulant. La rupture des fibres aboutit à une luxation vraie postéro-inférieure du cristallin, différente des ectopies généralement supéroexternes du syndrome de Marfan. À la faveur d'une mydriase, le cristallin peut basculer dans la chambre antérieure de l'œil, ce qui peut aboutir à un glaucome. Les signes moins fréquents sont l'atrophie optique, les atteintes rétinienne (dégénérescence ou décollement) et la cataracte. Le traitement réduit le risque de survenue d'ectopie cristallinienne.

## MALADIES LYSOSOMALES

Les maladies lysosomales sont des déficits héréditaires d'enzymes incluses dans les lysosomes et qui interviennent dans le métabolisme intermédiaire de nombreuses substances lipidiques ou glucidiques. Elles sont à l'origine de maladies générales pouvant toucher le foie, le système nerveux, le muscle strié ou

squelettique selon l'enzyme touchée. Parmi les nombreuses maladies lysosomales (glycogénoses, sphingolipidoses, mucopolysaccharidoses), la maladie de Fabry et les mucopolysaccharidoses de type I et de type IV sont très fréquemment associées à des atteintes ophtalmologiques très spécifiques, très majoritairement cornéennes.

La cystinose tient une place à part car il s'agit d'une accumulation intralysosomale de cystine par un défaut de transport transmembranaire. Elle est également à l'origine d'une atteinte cornéenne très spécifique.

### Maladie de Fabry [1, 11, 13]

#### Généralités

La maladie de Fabry est due à un déficit en  $\alpha$ -galactosidase A, une enzyme lysosomale qui dégrade les glycosphingolipides de la membrane plasmique après internalisation par processus endocytair. Le déficit est responsable du dépôt de glycosphingolipides, en particulier de vacuoles de globotriatosylcéramide (GL-3), dans les lysosomes de très nombreux types cellulaires expliquant les signes de la maladie :

- cellules endothéliales, périendothéliales et musculaires lisses des vaisseaux ;
- cellules épithéliales de la cornée ;
- cellules nerveuses des ganglions postérieurs de la moelle et du système nerveux autonome ;
- vaisseaux du derme ;
- cellules glomérulaires et épithéliales tubulaires du rein ;
- cardiomyocytes et fibrocytes valvulaires.

Environ 500 mutations du gène codant pour l' $\alpha$ -galactosidase A ont été décrites. La transmission est liée à l'X et la maladie s'exprime surtout chez les hommes hémizygotés ; les femmes hétérozygotés sont cependant souvent symptomatiques mais avec une sévérité plus variable et une apparition plus tardives des symptômes. L'incidence annuelle de la maladie dans la population générale est estimée à 1/80 000 mais elle est probablement sous-estimée. Les premiers symptômes cliniques apparaissent chez l'enfant, respectivement à 9 ans chez les garçons et 13 ans chez les filles, d'abord sous forme de douleurs des extrémités de type brûlures ou paresthésies, d'une hypohidrose avec intolérance à la chaleur, de troubles digestifs, de lésions cutanées assez typiques de type angiokératomes (Figure 42-2 ; Tableaux 42-IV et 42-V). Le délai diagnostique est important avec un âge de diagnostic de 23 et 32 ans chez les hommes et les femmes respectivement. La maladie peut se révéler à l'âge adulte avec un âge moyen de 27,6 (extrêmes : 10-60) et 42,2 ans (extrêmes : 9-77) pour les hommes et les femmes respectivement dans la série de l'observatoire des services de médecine interne français qui comportaient 23 hommes et 35 femmes [16]. Dans cette cohorte, les signes d'appel étaient par ordre décroissant : une histoire familiale (12 hommes et 27 femmes), des douleurs des extrémités (10 hommes et 5 femmes) et les angiokératomes (8 hommes et 4 femmes).

Le pronostic de la maladie est lié à l'atteinte rénale glomérulaire, qui apparaît en moyenne vers l'âge de 20 ans, longtemps asymptomatique mais qui évolue



**Figure 42-2.** Angiokératomes périombilicaux (photo Dr L. Boizard).

fréquemment vers l'insuffisance rénale chronique, ainsi qu'aux accidents vasculaires cérébraux et à la cardiomyopathie. Des variants cardiaques ou rénaux de la maladie ont été décrits [13]. L'espérance de vie est réduite de 17 ans chez les hommes et 5 ans chez les femmes atteints de la maladie, ceci malgré le traitement enzymatique substitutif.

Le diagnostic repose sur l'absence d'activité alpha-galactosidase (activité < 1 %), mesurée dans les leucocytes sanguins. Chez la femme hétérozygote, la mesure d'activité peut ne pas être concluante (40 %) et l'analyse moléculaire est alors nécessaire. La maladie de Fabry bénéficie d'un traitement enzymatique substitutif injectable par algasidases alpha (Replagal®, Shire) ou bêta (Fabrazyme®, Genzyme) recombinantes humaines depuis 2001 qui a démontré un bénéfice clinique, particulièrement à la phase précoce de la maladie et pour les atteintes cardiaques, rénales, les douleurs et en termes de qualité de vie [17]. Le traitement est institué chez les tous les hommes adultes hémizygotés symptomatiques ou non et chez les femmes hétérozygotes en cas de survenue de symptômes cliniques, en particulier en présence d'une cardiomyopathie, de maladie rénale débûtante évolutive ou avérée (protéinurie > 1 g/24 heures, lésions vasculaires étendues à la ponction biopsie rénale, insuffisance rénale modérée à sévère), d'accidents vasculaires cérébraux ou d'atteinte cochléaire sévère [1]. Un traitement substitutif est également proposé aux enfants, en cas de grandes crises douloureuses résistantes à un traitement antalgique, d'atteinte rénale organique débutante, d'atteinte cardiaque, cochléovestibulaire ou d'accident vasculaire cérébral. Le développement d'anticorps anti-alpha-galactosidase A est rapporté au début du traitement (6 mois à un an) principalement chez les malades porteurs de mutation non-sens ; ces

**Tableau 42-IV.** Histoire naturelle de la maladie de Fabry.

SYMPTÔMES PRÉSENTS DÈS L'ENFANCE	APPARITION À L'ADOLESCENCE	APPARITION À L'ÂGE ADULTE
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acroparesthésies et douleurs intermittentes</li> <li>– Hypo ou anhydrose (intolérance au froid et à la chaleur)</li> <li>– Asthénie et fièvre récidivantes</li> <li>– Opacités cornéennes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aggravation des signes préexistants</li> <li>– Angiokératomes* (en caleçon)</li> <li>– Troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou constipation</li> <li>– Atteinte rénale infraclinique : microalbuminurie</li> <li>– Dismorphie faciale : rides du front, sourcils épais, ptosis modéré, œdème périorbitaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aggravation des signes préexistants</li> <li>– Insuffisance rénale</li> <li>– Atteinte cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> <li>• cardiomyopathie hypertrophique</li> <li>• insuffisance valvulaire</li> <li>• troubles de la conduction</li> <li>• infarctus</li> </ul> </li> <li>– Accidents vasculaires cérébraux (territoire vertébrobasilaire)</li> <li>– Hypoacousie voire surdité</li> <li>– Ostéopénie et ostéoporose</li> </ul>

\* Les angiokératomes sont des maculopapules rouge foncé, parfois kératosiques, correspondant à des dilatations du derme superficiel. Ces lésions ne disparaissent que partiellement à la vitropression. Elles siègent communément au niveau de l'ombilic, des flancs, des lombes, de la racine des cuisses et du scrotum (en caleçon).

**Tableau 42-V.** Âge moyen d'apparition des signes cliniques de la maladie de Fabry en fonction du sexe, d'après [11].

TYPE DE SYMPTÔMES	HOMMES (N : 713)		FEMMES (N : 430)	
	ÂGE MOYEN D'APPARITION (ANS)	% D'HOMMES SYMPTOMATIQUES	ÂGE MOYEN D'APPARITION (ANS)	% DE FEMMES SYMPTOMATIQUES
Neurologiques : douleur	9	62	10	41
Cutanés	9	31	17	12
Ophtalmologiques	9	11	16	12
Gastroentérologiques	9	19	14	13
Rénaux	20	17	28	11
Cardiovasculaires	12	13	32	10
Cérébrovasculaires	10	5	26	4

anticorps sont associés à des réactions (frissons, fièvre, nausées, etc.) lors des perfusions [33]. Une surveillance annuelle, rénale, cardiaque (ECG, échographie) et ORL (audiogramme) est proposée.

#### Manifestations ophtalmologiques [25, 28]

L'atteinte ophtalmologique est présente dans 90 % des cas et est asymptomatique (Tableau 42-VI). Les dépôts cornéens constituent un élément diagnostique chez l'homme et un moyen de dépistage simple chez la femme hétérozygote. Les dépôts cornéens, au niveau des couches épithéliales ou sous-épithéliales de la cornée ou proches de la membrane de Bowman et observés à la lampe à fente, sont l'anomalie oculaire la plus fréquente touchant la plupart des hommes hémizygotés (76,9 %) et des femmes hétérozygotés (73,1 %) parmi les 173 patients évalués inclus dans la cohorte internationale [29]. Ils sont présents chez 2/3 des hommes et 77 % des femmes avant l'âge de 20 ans. Ils sont bilatéraux et asymétriques et n'altèrent pas la vision. Les opacités sont disposées de façon linéaire, en rayons de roues, de couleur blanche à ocre et peuvent être très discrètes. Ces opacités cornéennes ont une disposition dite tourbillonnante, à l'origine du terme botanique de cornée « verticillée » (Figure 42-3). La cornée verticillée n'est pas spécifique de la maladie de Fabry et peut être observée après exposition prolongée à de nombreux médicaments (amiodarone, antipaludéens de synthèse, ibuprofène, indométacine, phénothiazines, tamoxifène, etc.), à la poussière de silice et au cours du myélome.

Des opacités du cristallin sont rapportées chez 70 % des hommes et environ 35 % des femmes ; la cataracte postérieure est la plus fréquente et est considé-



**Figure 42-3.** Cornée verticillée au cours d'une maladie de Fabry (photo Dr L. Boizard).

rée comme pathognomonique de la maladie. Il s'agit de lignes blanchâtres presque translucides, le long ou près de la capsule postérieure qui correspondent à des dépôts de GL-3. La cataracte antérieure est observée chez 31 % des hommes et 5 % des femmes ; habituellement bilatérale, elle est visible sous forme de dépôts, granuleux de couleur crème, parfois distribuée en hélice.

Des télangiectasies conjonctivales ou tortuosités des vaisseaux conjonctivaux sont également fréquentes en particulier à la partie inférieure de la conjonctive bulbaire. Elles peuvent être observées dès l'âge de 4 ans chez le garçon et 13 ans chez les filles. Ces anomalies ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer au cours du diabète, de la maladie de Rendu-Osler, du syndrome

**Tableau 42-VI.** Prévalence (%) des manifestations oculaires de la maladie de Fabry au cours des principales études publiées, d'après [29, 30].

AUTEURS	SEXE	ANOMALIES DES VAISSEAUX CONJONCTIVAUX	CORNÉE VERTICILLÉE	CATARACTE ANTÉRIEURE	CATARACTE SOUS-CAPSULAIRE POSTÉRIEURE	ANOMALIES DES VAISSEAUX RÉTINIENS
Spaeth et Frost (1965)	6 hommes 3 femmes	41,6	91,6	NR	50	25
Sher et al. (1979)	37 hommes	78	94,5	35	37	70
	25 femmes	46	88	0	14	25
Orssaud et al. (2003)	32 hommes	68,7	43,7	15,6	37,5	56,2
Nguyen et al. (2005)	34 hommes	97,1	94,1	41,2	11,8	76,5
	32 femmes	78,1	71,9	9,4	0	18,8
Vaulthier et al. (2006)	13 hommes 7 femmes	NR	65	NR	20	55
Fumex-Boizard et al. (2005)	9 hommes 7 femmes	60	90	NR	50	90
Sodi et al. (2007)	82 hommes	48,7 <sup>2</sup>	76,9	23,1 <sup>1</sup>	NR	48,7 <sup>2</sup>
	91 femmes	21,9 <sup>2</sup>	73,1	9,8 <sup>1</sup>	NR	21,9 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pas de caractérisation de la localisation anatomique de la cataracte.

<sup>2</sup> Pas de distinction des anomalies vasculaires rétinienne et conjonctivales.

NR : non renseigné.



de Sturge-Weber, de fistule carotidocaverneuse, après radiothérapie, au cours du myélome multiple, de la drépanocytose, de la polyglobulie primitive, de la maladie de Louis-Bar et du syndrome de Bloome.

L'atteinte rétinienne est essentiellement vasculaire, plus sévère et plus fréquente chez les hommes hémizygotés (77 %) que chez les hétérozygotés (19 %). Elle peut être observée dès l'âge de 11 ans chez le garçon et 13 ans chez les filles. Il s'agit de tortuosités et des dilatations segmentaires des artérioles et des veines rétiniennes en forme de tire-bouchon, dues aux dépôts des glycosphingolipides dans les vaisseaux. Ici encore, ces anomalies sont non spécifiques et peuvent se rencontrer au cours de la drépanocytose, des polyglobulies, de la leucémie, du syndrome d'hyperviscosité, de la neurofibromatose de type 1 et de la maladie de Rendu-Osler.

La cornée verticillée est un signe précoce dont la prévalence est globalement stable avec le temps tandis que la fréquence de la cataracte et des anomalies vasculaires conjonctivales et rétiniennes augmentent avec l'âge. Ainsi la fréquence de la cataracte qui est, à 20 ans, de 20 % chez les hommes et de 10 % chez les femmes, passe à 40 ans à plus de 30 % chez les hommes et 15 % chez les femmes tandis que celle des anomalies vasculaires qui est, à 20 ans, de 30 % chez les hommes et de 25 % chez les femmes, passe à 40 ans à 60 % chez les hommes et 25 % chez les femmes [29]. L'atteinte vasculaire est corrélée avec la progression et la sévérité de la maladie systémique ; sa quantification des anomalies rétiniennes pourrait bénéficier de logiciels informatisés [27].

D'autres atteintes ont plus rarement été rapportées. Il s'agit de manifestations potentiellement responsables d'une baisse de vision (occlusion de l'artère centrale de la rétine, de la veine centrale de la rétine, d'ischémie rétinienne, d'atrophie ou de neuropathie optique) ou non (œdème des paupières, angiokératomes conjonctivaux). Un élargissement de la tache aveugle était observé chez 38,7 % des patients dans l'étude de Orssaud et al., sans qu'il n'existe d'anomalie de la vision des couleurs associée [21].

L'impact de l'enzymothérapie substitutive sur l'évolution des atteintes ophtalmologiques n'est pas connu. Une surveillance ophtalmologique est proposée tous les 12 à 24 mois [13].

## Mucopolysaccharidoses (MPS)

### Généralités

Les mucopolysaccharidoses forment le groupe le plus large de maladies de surcharge du lysosome, avec 11 déficits enzymatiques pour 7 types de mucopolysaccharidoses. Chacune résulte du déficit d'une enzyme lysosomale spécifique qui participe à la dégradation des glycosaminoglycans (GAG), particulièrement présents au niveau du tissu conjonctif, du cartilage et des parois vasculaires. Les manifestations cliniques de ces pathologies souvent très sévères sont caractérisées sur le plan extra-ophtalmologique par une atteinte ostéoarticulaire avec déformations et rétractions, scoliose ou cyphose, dysostose, une dysmorphie faciale, un retard mental et

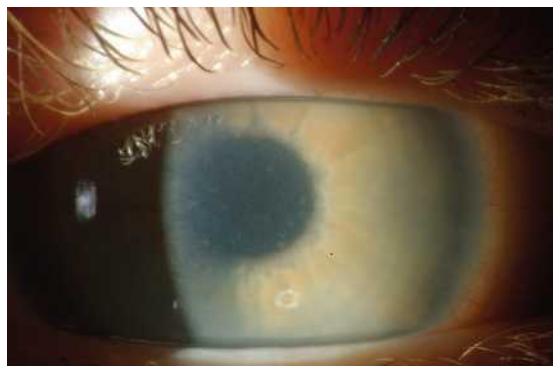
des anomalies neurologiques, un retard de croissance, une hépatosplénomégalie. Sur le plan ophtalmologique, on observe principalement des opacités cornéennes (Figure 42-4). Nous développerons ici les mucopolysaccharidoses de type I et de type IV qui sont les deux principales mucopolysaccharidoses responsables de manifestations ophtalmologiques observées à l'âge adulte.

### • MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE I [2, 31]

C'est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-L-iduronidase, responsable de l'accumulation de dermatane sulfate et d'héparane sulfate, dans de nombreux tissus compte tenu de la large distribution de ces composés. La maladie transmise selon le mode autosomique récessif, de distribution mondiale a une incidence de 1/100 000 naissances, ce qui correspond en France, à environ 8 à 10 nouveaux cas par an. En l'absence de données épidémiologiques précises, le nombre actuel de patients atteints de MPS I en France est estimé entre 100 et 150. On décrit trois phénotypes en fonction de la sévérité et de l'âge d'apparition :

- la forme la plus sévère est la maladie de Hurler (espérance de vie < 10 ans sans traitement) ;
- la plus atténuée est la maladie de Scheie (compatible avec une survie prolongée) ;
- le Hurler-Scheie correspond à un phénotype intermédiaire.

Dans la forme de Scheie, le diagnostic est plus tardif et il n'y a pas d'atteinte intellectuelle. Les patients présentent une très grande hétérogénéité clinique (Tableau 42-VII), ce qui est à l'origine de la difficulté du diagnostic. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les arthropathies, les valvulopathies, les syndromes de compression nerveuse, les atteintes oculaires et auditives et les troubles gastro-intestinaux. Ces manifestations se développent au cours de la vie des patients (parfois dès l'enfance ou l'adolescence), rarement de manière simultanée (Tableau 42-VII). Les antécédents de ces patients sont souvent évocateurs ;



**Figure 42-4.** Opacités cornéennes au cours d'une maladie de Scheie (photo Laboratoire Genzyme SAS).

**Tableau 42-VII.** Manifestations cliniques du syndrome de Scheie, d'après [31].

MANIFESTATIONS	CLINIQUE
Ostéoarticulaires	<i>Main en griffe, doigt à ressaut, dysplasie de hanche (coxa-valga) ou du cotyle (34,9 %), raideurs articulaires multiples (87,7 %), flexum articulaire, douleurs dorsolombaires, scoliose (22,4 %), cyphose (23,1 %) ou hyperlordose, pied varus (équin ou creux), hallux valgus, petite taille, dysmorphie faciale*</i>
ORL	Encombrement rhinopharyngé chronique avec infections ORL récidivantes, bronchites à répétition, otites séromuqueuses à répétition, infiltration laryngotrachéale progressive (accidents d'intubation lors d'anesthésie), syndrome obstructif : ronflement, <i>apnée du sommeil (40 %)</i>
Digestives	Diarrhées chroniques, <i>hépatosplénomégalie (51,5 % et 22,4 %), hernies inguinales ou ombilicales (65,1 %) (persistantes et récidivantes/antécédents fréquents)</i>
Neurologiques	Syndrome du canal carpien, le plus souvent bilatéral dans le temps (66,7 %) (compression du médian par infiltration ligamentaire), compression progressive de la moelle épinière ou de ses racines (11,7 %) (par épaissement de la dure-mère et des ligaments vertébraux)
Auditives	<i>Surdité de type mixte (otites séreuses, dysplasie des osselets, atteinte du nerf auditif)</i>
Cardiaques	<i>Dysplasies valvulaires (87,9 %), hypertrophie du septum interventriculaire, myocardiopathie hypertrophique (12,8 %), coronaropathie, hypertension artérielle pulmonaire</i>
Respiratoires	Dyspnée d'effort, insuffisance respiratoire restrictive ou mixte
Ophthalmologiques	<i>Opacités cornéennes (81,8 %), glaucome, rétinopathie pigmentaire, atrophie du nerf optique, diminution de l'acuité visuelle</i>

En italique les manifestations fréquentes.

\* La dysmorphie faciale chez l'adulte est généralement absente ou se limite à un prognathisme avec un développement un peu excessif du massif labial inférieur.

il s'agit de hernies, infections ORL à répétition, déformations ostéoarticulaires, diarrhées chroniques et hépatosplénomégalie. Le pronostic est conditionné par l'atteinte cardio-respiratoire.

Le diagnostic repose sur la présence de GAG urinaires et sur le dosage de l'activité alpha-L-iduronidase leucocytaire ou fibroblastique, réalisé en cas de présence anormale de GAG dans les urines. Le dosage enzymatique est très sensible et spécifique et permet un diagnostic de certitude. L'étude génétique sera systématique et permettra de prédire dans certains cas la sévérité du phénotype [2]. La maladie bénéficie d'un traitement enzymatique substitutif (Aldurazyme®) qui peut permettre une amélioration de la fonction ventilatoire, du syndrome d'apnée du sommeil, une diminution de l'hépatomégalie, de la raideur articulaire et de l'excrétion urinaire des glycosaminoglycanes [34].

● MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE IV  
OU MALADIE DE MORQUIO

Elle est due à un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulphatase. Les symptômes comportent un retard de croissance et de nombreuses déformations osseuses avec cyphoscoliose, déformations thoraciques, instabilité de la charnière craniocervicale.

*Manifestations ophtalmologiques* [5]

L'atteinte oculaire de la MPS I est quasiment constante ; il s'agit d'opacités et d'un épaissement cornéen liés à une kératopathie de surcharge. La fréquence, estimée à partir de 25 patients issus d'un registre international, est de 81,8 % (54/66, avec un âge médian au diagnostic de l'atteinte oculaire de 9,1 ans). Les opacités cornéennes s'aggravent au cours du temps ;

elles sont responsables de photophobie et d'une perte d'acuité visuelle et peuvent conduire à une cécité. Le glaucome (18,9 %), par infiltration du trabéculum, est une complication à surveiller. D'autres atteintes ont été rapportées : rétinopathie pigmentaire (66 %), neuropathie optique, œdème papillaire lié à une compression du nerf optique ou à l'hypertension crânienne (43 %) et atrophie du nerf optique. L'ensemble de ces complications peut être à l'origine d'une baisse de l'acuité visuelle (44 %). Le traitement enzymatique substitutif ne paraît pas efficace pour ralentir la progression de l'atteinte cornéenne [23], qui repose sur la greffe de cornée [2]. Le suivi doit être régulier et comporte la mesure de l'acuité visuelle, l'examen du fond d'œil à la lampe à fente et la mesure de la pression oculaire ; d'autres examens seront réalisés en fonction des résultats : électrorétinogramme, potentiels évoqués visuels, champ visuel, IRM du nerf optique, OCT, etc.

Le type IV est également caractérisé par la présence d'atteintes ophtalmiques fréquentes, avec des opacités cornéennes prédominantes (65 %), un astigmatisme (60 %) et des opacités cristalliniennes punctiformes (30 %). Les lésions sont généralement bilatérales et symétriques [8].

**Cystinose** [19, 32]

La cystinose est une accumulation lysosomale de cystine par défaut de transport extra-lysosomale par déficit en cytosine ; il en résulte la formation de cristaux de cystine dans les tissus. Il s'agit d'une affection à transmission autosomique récessive due à des mutations du gène CTNS. La prévalence est estimée à 1/200 000. Il existe trois formes cliniques en fonction de l'âge de début et de la sévérité des symptômes. La forme infantile, la plus fréquente, est caractérisée par un retard

de croissance et une néphropathie tubulaire évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Elle entraîne également une hypothyroïdie, un diabète sucré, une atteinte cérébrale et une hépatosplénomégalie. L'atteinte oculaire est due aux dépôts de cystine dans la cornée (épithélium, stroma et endothélium) et la conjonctive est pathognomonique de la cystinose. L'atteinte débute dans l'enfance, initialement à la partie antérieure et progresse vers l'arrière de façon centripète. Initialement asymptomatique, elle se traduit par un larmoiement et une photophobie, voire un blépharospasme. Il n'y a pas de retentissement sur l'acuité visuelle. Des cristaux ont plus rarement été rapportés dans la chambre antérieure, au niveau de l'iris et des corps ciliaires, de la choroïde et du nerf optique. Une rétinopathie pigmentaire a été également décrite ; précoce (5 semaines de vie), elle précède l'atteinte cornéenne.

L'atteinte juvénile se déclare plus tardivement.

Le traitement de la cystinose repose sur l'administration précoce de cystéamine (b-mercaptoéthylamine) per os qui déplete les cellules en cystine par transformation en cystéine.

Enfin, il existe une forme oculaire pure de l'adulte, limitée au larmoiement et à la photophobie et totalement asymptomatique par ailleurs. L'examen à la lampe à fente révèle la présence de multiples cristaux bilatéraux dans la conjonctive et la cornée, réfringents, en forme d'aiguille. Les cristaux conjonctivaux donnent un aspect de verre dépoli ; ils sont plus clairs et moins réfringents que les cristaux cornéens. L'examen en microscopie électronique de la conjonctive démontre l'aspect typique des cristaux de cystine intralysosomiaux. Une forme de cystéamine en collyre est utilisable pour dissoudre les dépôts cornéens de cystine.

## MALADIE DE WILSON [3, 4]

### GÉNÉRALITÉS

La maladie de Wilson ou « dégénérescence hépatolenticulaire » est caractérisée par une accumulation tissulaire de cuivre essentiellement aux niveaux, hépatique, cérébral et péricornéen.

C'est une maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène ATP7B situé sur le chromosome 13 codant pour une protéine assurant le transport du cuivre au sein de l'hépatocyte. Plus de 500 mutations ont été décrites parmi lesquelles 380 sont pathogènes. L'ATP7B normalement phosphorylé, localisé dans l'appareil de Golgi, incorpore le cuivre dans l'apocéruloplasmine pour constituer l'holocéruloplasmine. Lorsque les concentrations de cuivre intracellulaire augmentent, une hyperphosphorylation de l'ATP7B intervient, à l'origine d'une délocalisation de la protéine qui migre du Golgi vers le compartiment cytoplasmique permettant une excréation du cuivre dans la bile. Le déficit fonctionnel de l'ATP7B qui caractérise la maladie de Wilson entraîne une surcharge en cuivre que l'hépatocyte ne peut évacuer dans la bile ; le cuivre n'est plus incorporé dans l'apocéruloplasmine, ce qui induit une diminution de la céruloplasmine sérique.

La prévalence, estimée à 1 individu pour 30 000 en Irlande, est inconnue en France ; le nombre de cas est estimé entre 700 et 1 800. Dans la majorité des cas, les symptômes apparaissent entre 5 et 35 ans. La maladie hépatique est le mode de présentation le plus fréquent chez l'enfant, avec un âge moyen de 15 ans. Il peut s'agir d'une hépatite aiguë, d'une hépatopathie chronique, voire d'une cirrhose décompensée ou non. Ces formes hépatiques représentent 45 % des cas. Les formes neurologiques (35 %) se révèlent plus tard (âge moyen vers 20 ans) et peuvent être associées à des tableaux très polymorphes. Au cours de l'évolution on peut observer, isolément ou en association, un syndrome parkinsonien avec hypertonie essentiellement axiale, un syndrome ataxique associé à un tremblement postural et intentionnel, un syndrome dystonique et des mouvements choréoathétosiques. L'imagerie cérébrale tomomodensitométrique ou IRM montre des anomalies de la substance grise (noyaux gris centraux, noyau lenticulé et substance noire) sous forme d'hyperdensités scanographiques, en hyposignal en séquence T1 et hypersignal en séquence T2. L'atteinte neurologique s'accompagne fréquemment de troubles psychiatriques (10 %) : syndrome frontal, syndrome dépressif, hallucinations, voire psychose. Des formes mixtes, hépatiques et neurologiques existent. L'atteinte hépatique peut être isolée, mais lorsqu'il existe une atteinte neurologique, elle est toujours présente. La maladie peut comporter des manifestations hématologiques (hémolyse), ostéoarticulaires (ostéomalacie, ostéoporose, arthropathie et chondrocalcinose), rénales (tubulopathies, lithiases), cardiaques (cardiomyopathie, arythmie et dysautonomie) et musculaires (myopathie). Chez la femme, l'interrogatoire retrouve souvent une aménorrhée et des avortements spontanés répétés. Des formes hépatiques révélées à 67 ans et neurologiques à 55 ans ont été rapportées.

Sur le plan biologique, la céruloplasmine est diminuée chez 75 à 90 % des patients. Elle peut être abaissée chez le sujet hétérozygote, en cas d'hépatite auto-immune, de maladie cœliaque, d'acéruoplasmémie ou d'hépatopathie sévère. L'augmentation de la cupurie (> 1,5 μmol ou 100 μg/24 heures) est constante dans les formes neurologiques mais peut être normale dans les formes hépatiques (16-23 %). La cupurie peut être augmentée en cas d'hépatite aiguë ou chronique quelle qu'en soit la cause.

Le diagnostic des formes neurologiques de la maladie de Wilson est facile à confirmer sur l'association des anomalies biologiques (diminution de la céruloplasmine et augmentation de la cupurie), la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer quasi constante dans ces formes et des anomalies IRM. Les difficultés diagnostiques sont plus importantes dans les formes hépatiques où manquent souvent l'atteinte ophtalmologique, voire l'augmentation de la cupurie des 24 heures. L'analyse moléculaire apporte alors une contribution importante au diagnostic. Le dosage du cuivre hépatique (> 4 μmol ou 250 μg/g de tissu sec) lors d'une biopsie peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Le traitement repose sur le zinc (acétate de zinc [Wilzin®]) qui diminue l'absorption du cuivre dans les formes pré ou paucisymptomatiques ou en traitement d'entretien, et sur les chélateurs (D-pénicillamine [Trolovol®]) ou le triéthylènetétramine [Trientine®] pour le traitement d'attaque dans les formes symptomatiques. La transplantation hépatique est le traitement des hépatites fulminantes ou des cirrhoses décompensées. Un régime pauvre en cuivre est associé au traitement médical.

## MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Au niveau oculaire on observe la présence d'un anneau cornéen de coloration grise ou dorée, généralement bilatéral, dit anneau de Kaiser-Fleischer, qui est la conséquence de dépôts de cuivre au niveau de la membrane de Descemet. L'autre atteinte ophtalmologique est une cataracte en tournesol, conséquence des dépôts de cuivre au centre du cristallin.

L'anneau est visible à la lampe à fente, par un ophtalmologiste averti ; quasi constant dans les formes neurologiques (95 %), il est inconstant dans les formes hépatiques (52 %) et sa fréquence est estimée de 10 à 40 % chez les sujets asymptomatiques. Sa formation débute à la partie supérieure de la cornée, puis s'étend à la partie inférieure. Il constitue un élément fondamental du diagnostic même s'il n'est pas entièrement spécifique (observé dans les maladies cholestatiques). Le traitement chélateur ou par sels de zinc peut induire une régression de l'anneau de Kayser-Fleischer (28 % à 84 %) ou en prévenir l'apparition [12]. Cette évolution n'est pas associée à une amélioration de l'atteinte neurologique. L'absence d'amélioration de l'anneau de Kaiser-Fleischer ou de la cataracte doit faire suspecter une inobservance.

## SYNDROME HYPERFERRITINÉMIE-CATARACTE [9]

Il a été décrit il y a une dizaine d'années seulement. Il s'agit d'une pathologie de transmission autosomale dominante caractérisée par l'association d'une cataracte congénitale et d'une hyperferritinémie isolée sans surcharge martiale tissulaire. La prévalence est estimée à environ 1/200 000. Ce syndrome est lié à la mutation d'un motif de régulation du fer présent dans la région 5' non codante du gène de la L-ferritine. Les signes visuels débutent généralement dans l'enfance ; une observation d'un patient opéré à l'âge de 62 ans a été rapportée. La cataracte est caractérisée par des fines opacités cristalliniennes lentement progressives prédominant d'abord au niveau du cortex cristallinien avec une extension radiaire vers le noyau. Sont décrites des petites opacités blanches axiales et périphériques bien visibles à la lampe à fente et des petites vacuoles corticales translucides mais bien visibles en rétro-illumination. Cette pathologie

ne relève pas de saignées, en l'absence de surcharge tissulaire. Celles-ci sont d'ailleurs mal tolérées. Le pronostic est très bon.

## RÉFÉRENCES

1. Maladie de Fabry. Protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé. 2010.
2. Mucopolysaccharidose de type 1. Protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé, 2007.
3. Maladie de Wilson. Protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé, janvier 2008.
4. EASL Clinical Practice Guidelines : Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012;56:671-85.
5. Ashworth A, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye.* 2006;20:553-63.
6. Beirao NM, Matos E, Beirao I, et al. Recurrence of vitreous amyloidosis and need of surgical reintervention in portugese patients with familial amyloidosis ATTR V30 M. *Retina.* 2011;31:1373-7.
7. Caggiati A, Campanella A, Tenna S, et al. Primary amyloidosis of the eyelid : a case report. *In Vivo.* 2010;24:575-8.
8. Couprie J, Denis P, Guffon N, et al. [Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV)]. *J Fr Ophtalmol.* 2010;33:617-22.
9. Craig JE, Clark JB, McLeod JL, et al. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome. Prevalence, lens morphology, spectrum of mutations, and clinical presentations. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1753-61.
10. Demerci H, Shields CL, Eagle RC, Shields JA. Conjunctival amyloidosis : report of six cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:419-33.
11. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease : baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry registry. *J Inher Metabol Dis.* 2007;30:184-92.
12. Fenu M, Liggi M, Demelia E, et al. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease : a cohort study. *Eur J Intern Med.* 2012;23:e150-6.
13. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.
14. Harvey Mudd S. Hypermethioninemia of genetic and non-genetic origin : a review. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2011;157:3-32.
15. Harvey Mudd S, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1985;37:1-31.
16. Lidove O, Kaminsky P, Hachulla E, et al. Fabry disease 'The new great imposter' : results of the French Observatoire in Internal Medicine Departments (FIMeD). *Clin Genet.* 2012;81:571-7.
17. Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Effects of enzymes replacement therapy in Fabry disease – a comprehensive review of the medical literature. *Clin Genet.* 2010;12:668-79.
18. Long D, Zeng J, Wu LQ, et al. Vitreous amyloidosis in two large mainland Chinese kindreds resulting from transthyretin variant Lys35Thr and Leu55Arg. *Ophthalmic Genet.* 2012;2012:28-33.
19. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis : the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:51-9.
20. Ohya Y, Okamoto S, Tasaki M, et al. Manifestations of transthyretin-related familial amyloidotic neuropathy :

- long-term follow-up of japanese patients after liver transplantation. *Surg Today*. 2011;41:1211-8.
21. Orssaud C, Duffier J, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease : a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthal Genet*. 2003;24:129-39.
  22. Pihlmaa T, Suominen S, Kiuri-Enari S. Familial amyloidotic polyneuropathy type IV – gelsolin amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19 Suppl 1:30-3.
  23. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, et al. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1353-6.
  24. Quéré I, Simorre B, Ruivard M, et al. L'homocystinurie à l'âge adulte. *Rev Med Interne*. 2001;22 (Suppl 3):347-55.
  25. Samiy N. Ocular features of Fabry disease : diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:416-23.
  26. Skovby F, Gaustadnes M, Harvey Mudd S. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency *Mol Genet Metab*. 2010;99:1-3.
  27. Sodi A, Guarducci M, Vauthier L, et al. Computer assisted evaluation of retinal vessels tortuosity in Fabry disease. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:e113-9.
  28. Sodi A, Ioannidis A, Pitz S. Ophthalmological manifestations of Fabry disease. In : Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease : Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford : Oxford PharmaGenesis ; 2006.
  29. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease : data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:210-4.
  30. Suan D, Booth DR, Kennedy IH, et al. Vitreal deposits in Val71Ala transthyretin amyloidosis. *Intern Med J*. 2012;42:106-8.
  31. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood of onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis*. 2010;33:421-7.
  32. Tsilou E, Zhou M, Gahl W, et al. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis : report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2007;52:97-105.
  33. Wilcox WR, Linthorst GE, Germain DP, et al. Anti-agalactosidase-A antibody response to agalsidase beta treatment : data from the Fabry registry. *Mol Genet Metab*. 2012;105:443-9.
  34. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I : a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-Iduronidase (Laronidase). *J Pediatr*. 2004;144:581-8.