

Thérapeutique des déficits enzymatiques

Un déficit enzymatique a été trouvé dans au moins deux cents erreurs innées du métabolisme chez l'homme. Est-il possible de remédier à ces déficits? à cette question de nombreuses réponses — toutes incomplètes — ont été apportées.

La plus simple est diététique. La suppression du métabolite toxique permet une vie sensiblement normale au galactosémique, à l'intolérant au fructose, au phénylcétonurique. Dans certains cas, l'introduction massive de vitamines en constitue une : ainsi la pyridoxine à hautes doses empêche les complications de l'homocystinurie chez les déficients en cystathionine-synthase.

Dans la plupart des déficits, il faudrait apporter au malade l'enzyme qui lui fait défaut. Les difficultés sont multiples : quantités considérables requises, réactions immunologiques toujours à craindre et surtout aiguillage correct de l'enzyme vers le tissu atteint. Cette dernière condition explique que les succès les moins discutables, obtenus notamment par Brady, aient porté sur des maladies où la cible principale est le foie, comme la maladie de Gaucher de l'adulte. Les tentatives de prolonger la durée de vie de l'enzyme, ou de mieux l'orienter, en l'insérant dans des structures comme des liposomes ou des hématies hémolysées, puis reconstituées, ont été dans l'ensemble décevantes.

On s'est donc tourné vers des transplantations, avec l'espoir d'améliorer des résultats encourageants, par exemple ceux des transfusions abondantes dans les

déficits immunitaires combinés dus à l'absence d'activité de l'adénosine-desaminase.

Des transplantations ont pu être couronnées de succès lorsqu'il s'agissait de remplacer un organe endommagé par le défaut métabolique. L'exemple typique est la maladie de Fabry : dans ce déficit en α -galactosidase lié au sexe, le danger principal est l'insuffisance rénale; une greffe de rein met le malade à l'abri sans le guérir pour autant de sa maladie. On peut également envisager une greffe de foie dans la glyco-génose de type I ou la maladie de Wilson par exemple.

Le candidat de choix pour une transplantation est la moëlle osseuse, dont les cellules contiennent un arsenal extrêmement vaste d'enzymes. On en a pratiqué, avec des résultats divers, dans des syndromes héréditaires affectant l'érythropoïèse, le système immunitaire, le système réticulo-endothélial.

Il est tentant d'appliquer cette méthode aux maladies dues aux déficits en enzymes lysosomiales, tout au moins ceux qui épargnent l'intelligence. Les résultats jusqu'à présent n'entraînent pas tous la conviction. Aussi est-on heureux de signaler un succès remarquable obtenu dans une maladie de surcharge.

La mucopolysaccharidose de type VI ou maladie de Maroteaux-Lamy, due au déficit en arylsulfatase B, se manifeste par des anomalies squelettiques, oculaires, cardiaques et pulmonaires sans retard intellectuel. Une fille de 13 ans qui en était atteinte a reçu une transfusion de moëlle osseuse de sa sœur normale. Après un recul de deux ans l'amélioration est considérable : l'activité arylsulfatase B est normale dans les leucocytes, elle est de 16% de la normale dans le foie. L'hépatosplénomégalie a régressé, l'acuité visuelle et la mobilité récupérées ont permis la reprise des études.

Un succès comparable a été constaté chez un chat siamois atteint de l'équivalent félin de la maladie. C'est l'occasion de rappeler que les modèles animaux de déficits enzymatiques se sont multipliés au cours

des dernières années. Leur étude devrait faire avancer la thérapeutique dans nombre d'affections héréditaires. L'objectif le plus important, dont les difficultés sont évidentes, reste de surmonter l'obstacle de la barrière hémoméningée.

J.-C. D.

Pyeritz RE. Treatment of inborn errors of metabolism by transplantation. *Nature* 1984; 312: 405-6.

Gasper PW, Thrall MA, Wenger DA, et al. Correction of feline arylsulphatase B deficiency (mucopolysaccharidosis VI) by bone marrow transplantation. *Nature* 1984; 312: 467-9.

Krivit W, Pierpont ME, Ayaz K, et al. Bone marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). *N Engl J Med* 20-12-1984; 311: 1606-11.

Le gène des déficits immunitaires liés au sexe

Chez l'homme il existe plusieurs types de déficits immunitaires liés au chromosome X et transmis, par conséquent, sur le mode récessif lié au sexe. Certains sont « combinés », intéressant à la fois les cellules B et T, d'autres sont localisés au système humoral (atteinte des cellules B), d'autres enfin affectent, outre les B et T lymphocytes, d'autres cellules hématopoïétiques comme les plaquettes (Syndrome de Wiskott Aldrich). Chez la souris, un modèle de ce type d'affection est connu; il s'agit de la mutation xid, avec un déficit de l'immunité humorale et des anomalies des lymphocytes B matures. D.I. Cohen et al. [1, 2] viennent d'isoler un clone d'ADN complémentaire qui semble correspondre à un gène, ou l'un des gènes impliqués dans cette mutation, situés sur le chromosome X et exprimés spécifiquement aux stades tardifs de la différen-