

## **150 C. CLN3 (NCL type 3) Batten-Spielmeyer-Vogt**

### **Synonymes :**

Lipofuscinose cérébrale neuronale juvénile

J-NCL

Spielmeyer Vogt sur la maladie de Batten

BSV

Lipofuscinose céroïde, type neuronal 3

La maladie des lattes

Nom le plus couramment utilisé :

CLN3 (NCL type 3) Batten-Spielmeyer-Vogt

### **Introduction**

La lipofuscinose cérébrale neuronale de type 3 (CLN3), également appelée maladie de Batten-Spielmeyer-Vogt (BSV), est une maladie métabolique héréditaire rare. Le "métabolisme" désigne la conversion et le traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire pour la constitution des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et pour la libération de l'énergie. Le métabolisme se produit dans toutes les cellules de notre corps, nécessitant des enzymes. Si une enzyme ne fonctionne pas correctement, le métabolisme est perturbé. Une substance en particulier ne peut plus être convertie et s'accumule dans la cellule, tandis que la substance potentiellement importante est trop peu ou parfois pas du tout produite. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. Nous appelons cela une maladie métabolique.

### **Contexte :**

Entre-temps, 14 formes différentes de lipofuscinose céréroïde neuronale (CLN) ont été décrites. Toutes ces formes de CLN présentent des symptômes de maladie progressive similaires, tels que des troubles de la vision, un déclin moteur et cognitif, l'épilepsie et un décès (prématuré).

Toutes les différentes lipofuscinoses neuronales cérébrales (CLN) sont le résultat d'un métabolisme perturbé dû à l'absence ou au dysfonctionnement de certaines enzymes dans l'organisme. De ce fait, les substances pigmentaires, les lipofuscines céroïdes, sont stockées dans toutes les cellules du corps mais principalement dans les cellules nerveuses des patients. Par conséquent, les conséquences dans les cellules nerveuses des yeux et du cerveau sont les plus importantes dans ces maladies.

La CLN3 ou Batten-Spielmeyer-Vogt fait partie de ce groupe de troubles neurologiques progressifs. La désignation "juvénile" fait référence à l'âge auquel les premiers symptômes sont généralement remarqués. Elle est généralement diagnostiquée entre la cinquième et la huitième année de vie de l'enfant.

Il existe trois autres formes de CLN, dont la description de la maladie est distincte :  
La CLN1 est également appelée maladie de Haltia-Santavuori. Les enfants atteints de cette forme présentent leurs premiers symptômes dès l'âge d'environ un an. En raison de la vitesse à laquelle leurs symptômes s'aggravent, ils ne dépassent généralement pas douze ans.

La CLN2 est également appelée maladie de Jansky-Bielschowsky. Cette maladie progresse un peu plus lentement. Les symptômes apparaissent à partir de la troisième année environ. La plupart des enfants atteints de la maladie de Jansky-Bielschowsky meurent avant l'âge de quinze ans.

Sous la forme adulte, il existe différentes formes de CLN. L'une d'entre eux est la maladie de Kufs (CLN4). Toutes les formes adultes ont en commun de commencer à l'âge (jeune) adulte et de ralentir. Le tableau clinique peut également commencer à un âge plus avancé après la quarantième année. Elle est alors souvent confondue avec d'autres maladies démentielles.

#### *Maladies lysosomales de surcharge*

Les lysosomes font partie des cellules humaines. Ce sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les molécules sont décomposées. Il s'agit de vieilles parties de cellules cassées ou, par exemple, de parties de virus ou de bactéries qui ont été détruites par l'organisme. Dans ces lysosomes, les grosses molécules sont coupées en plus petits morceaux, après quoi elles sont réutilisées par la cellule. Les +/- 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des molécules qu'ils doivent décomposer. Dans un lysosome, il y a des dizaines d'enzymes actives, chacune effectuant une étape spécifique dans la découpe d'une substance. Si une enzyme est manquante ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut être effectuée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'accumulation lysosomale : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome. Cela a des conséquences pour la cellule et, en fin de compte, pour les organes et le corps.

#### *Enzyme défectueuse*

La cause biochimique de cette maladie de l'empilement lysosomal est encore inconnue. La CLN3 est probablement causée par une enzyme non fonctionnelle qui empêche l'organisme de décomposer certaines substances et provoque l'accumulation de lipofuscine céroïde. Bien que l'on ait toujours pensé que cette accumulation est la cause du déclin de la fonction cellulaire, il semble de plus en plus qu'il y a d'autres facteurs, plus importants, qui perturbent la fonction cellulaire. Lesquels sont, est toujours en cours d'étude. Le premier symptôme est généralement une détérioration rapide de la vision due à une perturbation du fonctionnement des cellules nerveuses de la rétine.

On ignore encore quelle est la fonction de l'enzyme qui provoque la CLN3. On sait cependant que l'enzyme n'est pas soluble, mais qu'elle est bloquée dans la membrane du lysosome. En 1995, les chercheurs ont déterminé que le gène de la CLN3 est situé sur le chromosome 16, sur lequel on connaît maintenant aussi l'emplacement exact du gène qui porte le code de l'enzyme. Les scientifiques peuvent utiliser l'étude de la modification du code pour approfondir la cause et le traitement éventuel.

#### *Rareté*

Les CLN sont des maladies rares. La fréquence des différentes formes est estimée à une soixantaine de patients en Belgique. Le CLN3 est le plus courant : chez environ 1 nouveau-né sur 69 000. On ne connaît pas le nombre de patients atteints de la maladie en Belgique.

### **Symptômes**

La CLN3 commence généralement entre la cinquième et la huitième année de vie avec une perte progressive de la vision, car la rétine est atteinte dès le début de la maladie. Jusque-là, les enfants se développent généralement normalement.

La mauvaise vision avec laquelle leurs symptômes commencent conduit souvent à la cécité en quelques années. De plus, le développement de l'enfant s'arrête. Au fil des ans, les patients développent des troubles croissants de la pensée et de la mémoire à court terme. Par exemple, ils ont de plus en plus de difficultés à suivre les cours à l'école, sont moins capables de se concentrer et doivent chercher des mots de plus en plus souvent. Plus tard, les enfants peuvent également présenter un comportement psychotique.

Les cellules nerveuses qui régulent la tension musculaire se détériorent, rendant les muscles raides. Cette raideur musculaire est similaire à celle de la maladie de Parkinson. En outre, des décharges électriques anormales peuvent se produire dans le cerveau, ce qui peut entraîner l'épilepsie chez les enfants. Leurs capacités motrices se détériorent de plus en plus. La force musculaire diminue et la raideur musculaire des bras et des jambes augmente. La marche se fait à petits pas, en position penchée vers l'avant. Des troubles de l'équilibre et des chocs musculaires peuvent également survenir. En raison du déclin de la motricité, l'utilisation d'un fauteuil roulant devient nécessaire en moyenne entre les 16 et 18 ans.

Plus tard dans le processus de la maladie, des troubles circulatoires se produisent souvent, qui peuvent entraîner une sensation de froid dans les jambes et les pieds et une coloration bleu-rougeâtre de la peau dans cette zone.

Enfin, toutes sortes de fonctions corporelles importantes se détériorent à tel point que l'enfant devient complètement dépendant des soins.

Il existe des différences individuelles dans l'évolution de la maladie. Certains enfants, par exemple, souffrent d'épilepsie grave à un âge précoce, tandis que d'autres en souffrent très peu. Il est difficile de prévoir l'espérance de vie des enfants atteints de CLN3. La plupart des patients meurent entre la dix-huitième et la trentième année de leur vie, mais il arrive aussi qu'ils meurent plus tôt ou plus tard.

### **Diagnostic**

La progression progressive de la plupart des formes de CLN complique le diagnostic précoce. Le diagnostic de la CLN n'est souvent posé qu'après quelques années. Cela est généralement fait par un ophtalmologiste, un neurologue ou un pédiatre spécialisé.

L'ophtalmologue effectue d'abord un électrorétinogramme (ERG) pour tester la fonction de la rétine. Cette fonction est perturbée au début du processus de la maladie.

Le pédiatre ou le neurologue pédiatrique effectue souvent un électroencéphalogramme (EEG) et une IRM. Sur l'EEG, les ondes électriques du cerveau sont affichées. Il peut également être utilisé pour enregistrer l'activité épileptique. L'IRM donne une image de la structure du cerveau. Même si rien d'anormal apparaît au début de la maladie.

Pour le diagnostic final de la CLN, le médecin a recours à la recherche génétique clinique, puisque le gène anormal, qui est localisé sur le chromosome 16, est connu, la recherche sur

l'ADN peut être effectuée. Si le gène anormal est découvert au cours de la recherche, le diagnostic est posé.

Des recherches spécifiques en laboratoire peuvent également être effectuées. En général, on commence par une prise de sang. Avec ce sang, on examine les vacuoles (cavités remplies de liquide) de certains globules blancs. S'ils sont présents, c'est une bonne indication pour le diagnostic CLN3.

En outre, une biopsie de la peau peut également être effectuée pour examiner au microscope électronique si les cellules de la peau contiennent des structures caractéristiques.

#### *Diagnostic prénatal*

S'il y a déjà un enfant atteint de CLN3 dans une famille, il est possible de faire des recherches sur l'ADN de la maladie chez l'enfant à naître au cours d'une nouvelle grossesse.

#### **Traitement**

Malheureusement, les conséquences de la CLN3 sont irréversibles. Les enfants finiront par mourir des conséquences de la maladie. Toute l'attention des médecins est concentrée sur les moyens de combattre les symptômes, afin que les patients puissent vivre le plus confortablement possible. Le traitement de l'épilepsie est presque toujours nécessaire et parfois les médicaments contre les symptômes de la maladie de Parkinson peuvent temporairement avoir un bon effet.

Avec ces maladies, l'accompagnement de la famille dans laquelle vit un enfant est également très importante. En outre, les patients ont souvent besoin de conseils sur le plan psychosocial. Surtout lorsqu'ils sont assez âgés pour comprendre que la maladie est progressive et qu'ils se détériorent. Des symptômes psychotiques sous forme de délires et/ou d'hallucinations peuvent également apparaître. Un traitement médicamenteux est généralement utile à cet effet.

Il est important de promouvoir l'exercice physique le plus longtemps possible, par exemple en faisant du vélo en tandem, en nageant ou en se déplaçant dans l'eau. Plus tard, une physiothérapie peut s'avérer nécessaire pour améliorer la posture. Les résultats des médicaments contre la raideur musculaire et les mouvements involontaires sont variables.

#### **Hérédité**

Les maladies métaboliques sont des maladies héréditaires. Cela signifie que vous êtes né avec la maladie et que vous ne pouvez pas la guérir. Cela signifie généralement que les parents ne pouvaient pas savoir à l'avance que leur enfant tomberait malade. Dans la plupart des cas, les deux parents ne souffrent de rien. Ils sont alors "porteurs sains" d'un gène anormal et possèdent également le gène normal (voir ci-dessous). Le gène normal assure que l'enzyme nécessaire y est suffisamment produite. Un enfant atteint de la maladie a deux gènes différents et ne possède pas le gène normal. De ce fait, l'enzyme n'est pas ou insuffisamment produite.

#### *Autosomique récessif*

Dans chaque cellule du corps, le matériel héréditaire est présent en double et est divisé en paires de chromosomes. Il y a 22 paires égales (autosomes) par cellule, tandis que la 23e paire est déterminante pour le sexe et diffère entre une femme qui a deux chromosomes X et un homme qui a un chromosome X et un chromosome Y.

Cette maladie métabolique est héréditairement "autosomique récessive". Autosomique signifie que le gène anormal est situé sur l'un des 22 chromosomes normaux. Les garçons et les filles peuvent être malades. En outre, un gène anormal sur l'un des deux chromosomes est subordonné au gène normal sur l'autre chromosome (récessif), qui dans ce cas compense. Cela arrive à un "porteur sain", qui ne contractera donc pas la maladie. Ainsi, deux gènes défectueux sont nécessaires pour attraper la maladie. Un enfant atteint d'une maladie métabolique a hérité d'un gène anormal de ses deux parents.

Les parents ne sont pas malades, mais sont porteurs du gène anormal. Par conséquent, ils ont 25 % de chance (1 sur 4) d'avoir un enfant atteint de la maladie à chaque grossesse. Elles ont également 75 % (3 sur 4) de chance d'avoir un enfant qui ne soit pas malade. Deux tiers de ces enfants, tout comme les parents, seront des porteurs sains. Ces enfants ne peuvent transmettre la maladie que si leur partenaire présente également la même anomalie dans son ADN.