Déficit en Lipase Acide Lysosomale (LAL-D)

Quand la stéatose cache une maladie lysosomale rare

CONCOURS DE DIAPORAMA JEUNES AFEF 2026

INTRODUCTION

Le déficit en Lipase Acide Lysosomale (LAL-D)

Épidémiologie



RARE

Sous diagnostiqué

Prévalence estimée à :

1 / 177 000

Nature de la Maladie



Surcharge **lysosomale**.

Plusieurs **phénotypes** possibles.

Génétique & Mécanisme



Autosomique récessive

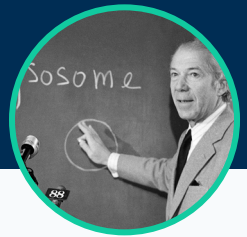
Mutation du gène *LIPA* entraînant une perte de fonction de la LAL.

Carter et al, 2018, Journal oh Hepatology
Korbelius et al, 2023, Trends Mol Med

INTRODUCTION : PHYSIOPATHOLOGIE

Le lysosome : centre de tri cellulaire

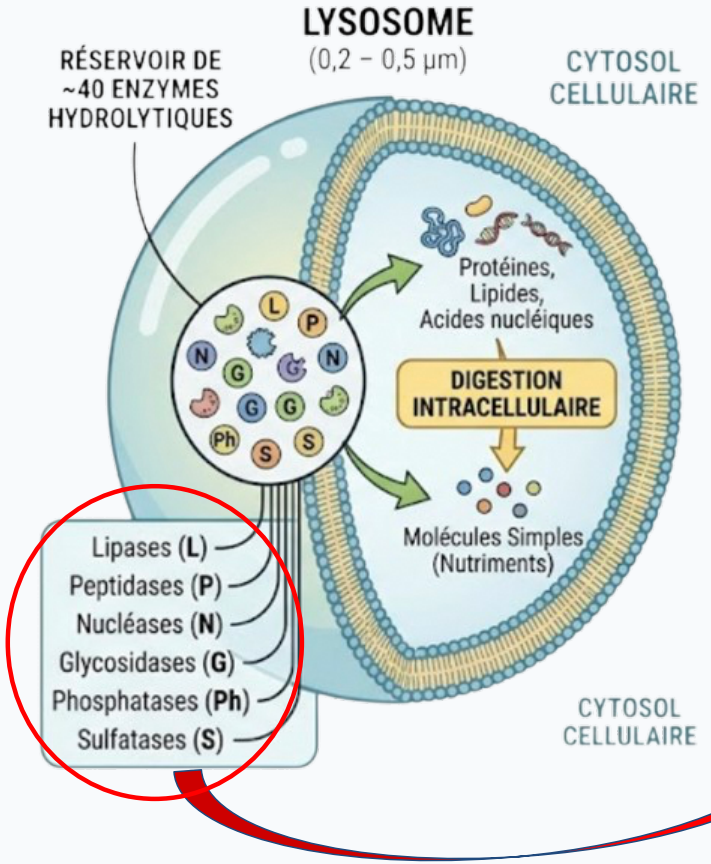
Christian DE DUVE
Prix Nobel de Médecine
(1974)



Rôle physiologique

Système digestif de la cellule.

- ➔ Digestion et hydrolyse des macromolécules
- ➔ Recyclage interne (autophagie)



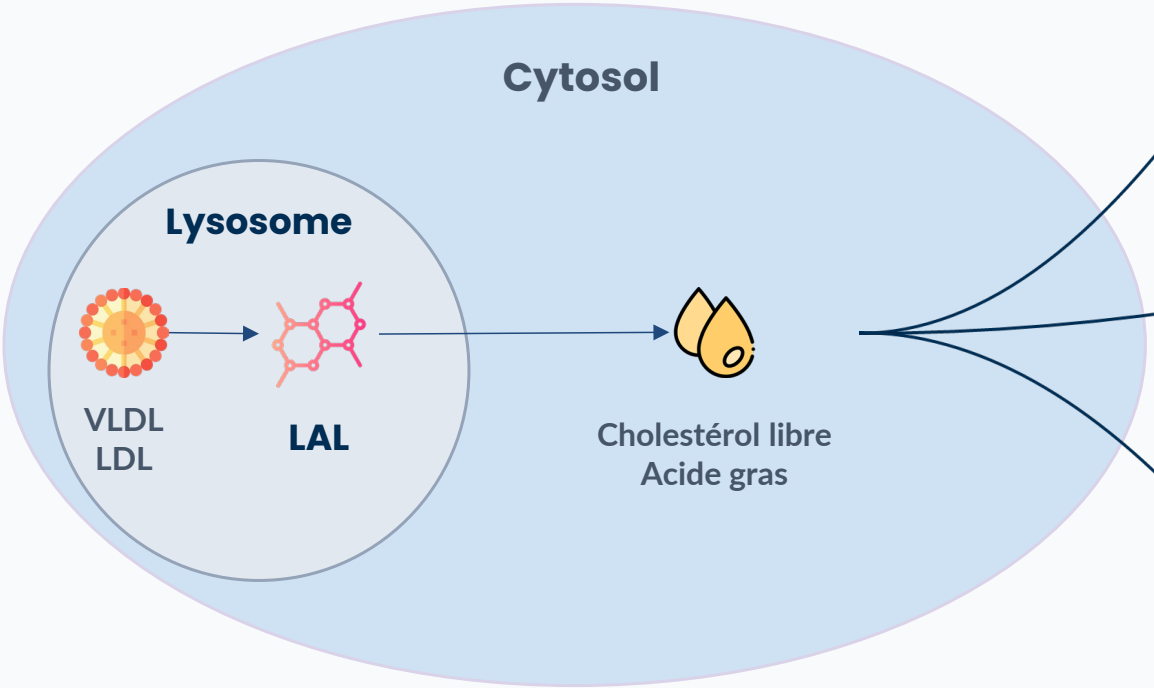
Anomalie d'une enzyme spécifique

=

Maladie lysosomale

De Duve C., et al., 1955, Biochem J
Brown & Goldstein, 1986, Science

INTRODUCTION : PHYSIOPATHOLOGIE
La lipase acide lysosomale (LAL)



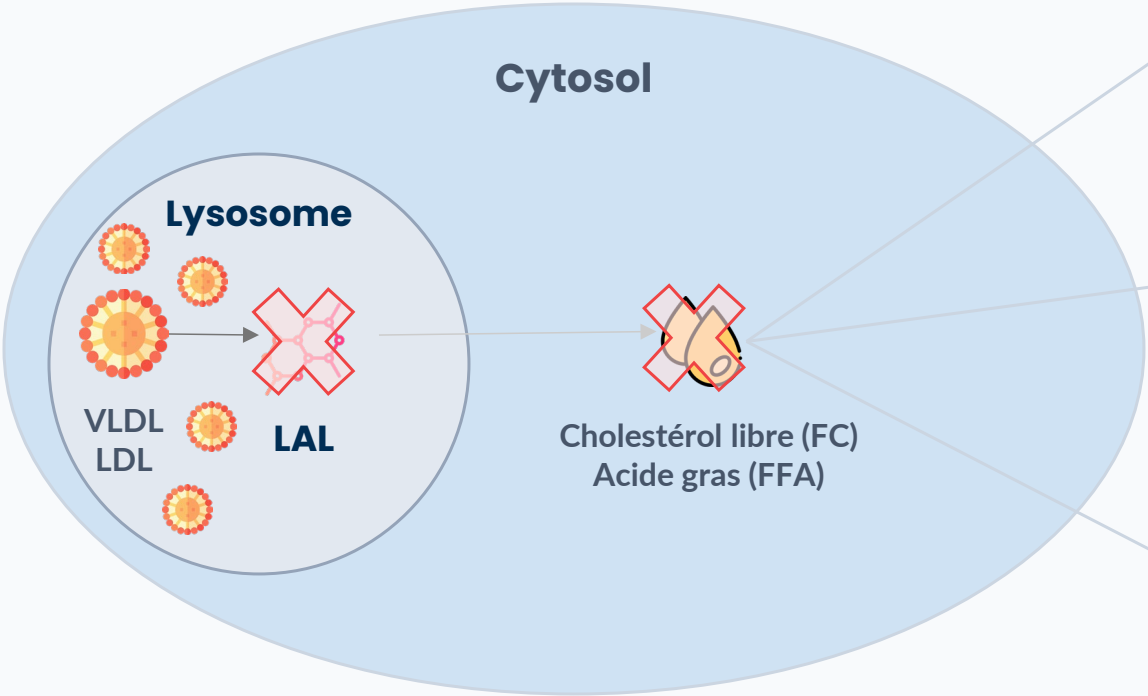
Production d'énergie :
β-oxydation mitochondriale.

Rétrocontrôle négatif :
Contrôlent leur propre **homéostasie** en interagissant avec des facteurs de transcription et enzymes inhibitrices.

Stockage :
Dans l'adipocyte, ils sont soit ré-estérifiés en triglycérides, soit libérés dans la circulation.

Brown & Goldstein, 1986, Science

INTRODUCTION : PHYSIOPATHOLOGIE
Le déficit en lipase acide lysosomale (LAL-D)



Accumulation lysosomale :

Séquestration des esters de cholestérol.

Carence cytosolique :

La baisse du FC et des FFA dans le cytosol active des mécanismes de compensation via les protéines **SREBP** et les récepteurs **LXR**.

Dérégulation enzymatique :

- ↗ HMG-CoA réductase (synthèse endogène ↗)
- ↗ Récepteurs LDL (captation périphérique ↗)
- ↘ ABCA1 (efflux vers HDL ↘)

Brown & Goldstein, 1986, Science
Korbelius et al, 2023, Trends Mol Med

SPECTRE CLINIQUE

1. Maladie de Wolman : chez le nourrisson

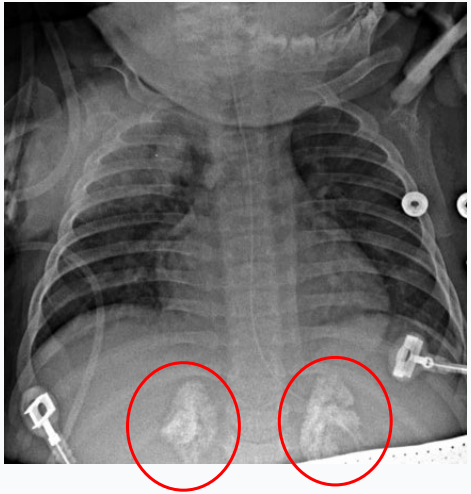
Définition

- Activité LAL < 1%

- **Décès précoce (< 1 an) sans traitement**

Symptômes

- Distension abdominale → hépatosplénomégalie
- Insuffisance hépatique
- Diarrhée / stéatorrhée
- Vomissements
- Retard de croissance



Calcifications des surrénales

50% des cas

(Radiopedia.org)

Bernstein et al., 2013, J Hepatol
Burton et al., 2015, J Pediatr Gastroenterol Nutr
Pericleous et al, 2017, Lancet Gastroenterol Hepatol

SPECTRE CLINIQUE

2. CESD (Cholesteryl Ester Storage Disease) : chez l'enfant et l'adulte

Activité enzymatique LAL résiduelle (1-12%).

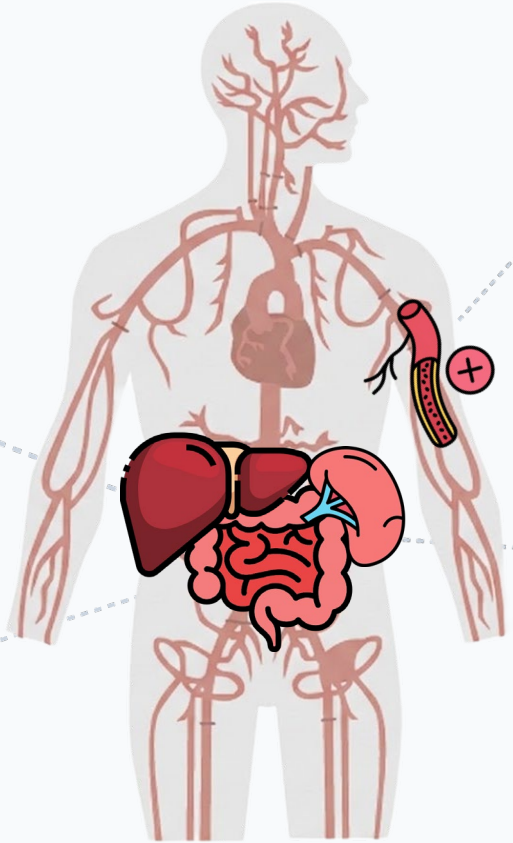
Athérosclérose précoce

Dyslipidémie athérogène (LDL↑, HDL↓, TG↑) et surcharge macrophagique dans l'intima.

- Infarctus du myocarde
- AVC
- AOMI

Hépatomégalie (63%)

Stéatose, fibrose puis cirrhose.



Splénomégalie (37%)

Syndrome de malabsorption

Diarrhée, stéatorrhée, perte de poids.

Balwani M, et al., 2023, Liver Int
Bernstein et al., 2013, J Hepatol
Pericleous et al, 2017, Lancet Gastroenterol Hepatol

DIAGNOSTIC

Quand y penser ?

RED FLAG

- Cytolyse inexpliquée chez l' enfant / adulte jeune
- Stéatose hépatique sans syndrome métabolique
- Profil lipidique athérogène :

LDL-C

> 1.6

g/L

HDL-C

< 0.4

g/L

Ratio LDL/HDL déconnecté de l'IMC : Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une stéatose chez un patient mince (**lean MASLD**).

Reiner et al., 2014, Atherosclerosis
Balwani M, et al., 2023, Liver Int
Lebovics et al. 2025. Cardiol Rev

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

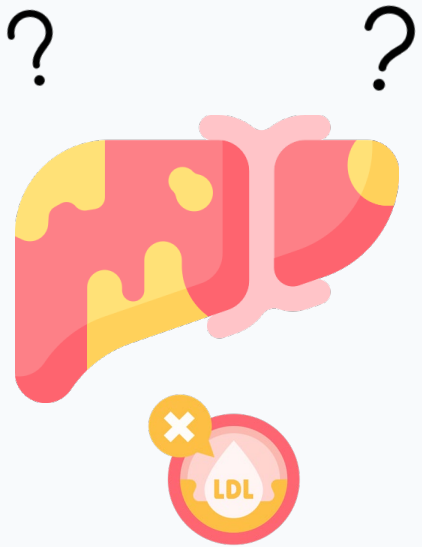
Quels sont les pièges diagnostiques ?

MASLD / MASH

Piège : stéatose hépatique commune.

L'INDICE

Présence de red flag



HeFH (Hypercholestérolémie familiale)

Piège : traiter la dyslipidémie de manière isolée.

L'INDICE

→ HDL-C
→ Histoire familiale

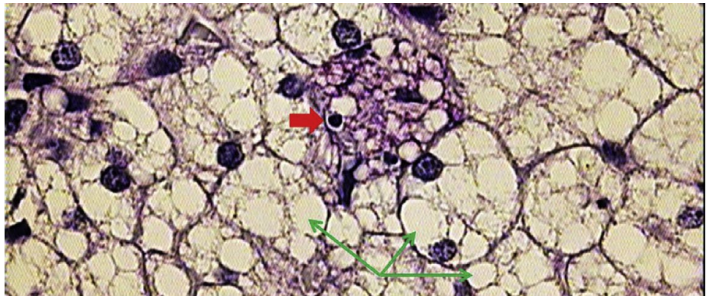
Reiner et al., 2014, Atherosclerosis

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

LAL-D / MASLD : comment faire la différence ?

Histologie

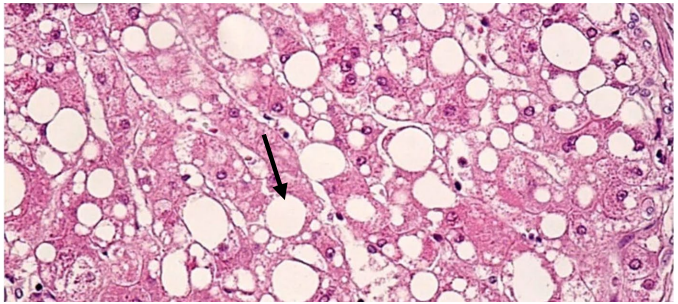
LAL-D



→ : *cellule de Kupffer*
→ : *vaculoes microvésiculaires*

- **Localisation lipidique :** vacuoles **microvésiculaires**.
- **Distribution :** pan-lobulaire.
- **Signe clé :** Accumulation dans les **cellules de Kupffer**.

MASLD / MASH



→ : *vacuoles macrovésiculaires*

- **Localisation lipidique :** vacuoles **macrovésiculaires**.
- **Distribution :** centrolobulaire.
- **Signe clé :** Ballonisation et infiltrats inflammatoires.

Reiner et al., 2014, Atherosclerosis
Bernstein et al, 2013, J Hepatol

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

Du screening à la confirmation génétique





DBS : Test de la goutte de sang séché

Gold Standard : Mesure de l'activité enzymatique

Simple, rapide, non-invasif.

Séquençage LIPA

Génétique : Mutation E8SJM prédominante chez le caucasien.

Établit le génotype et guide le conseil génétique.

Place de la biopsie hépatique :

❌ Outil diagnostic de 1ère intention

✓ Outil pronostic (fibrose / inflammation)

Reiner et al, 2014, Atherosclerosis
Lukacs Z et al, 2017, Clin Chim Acta

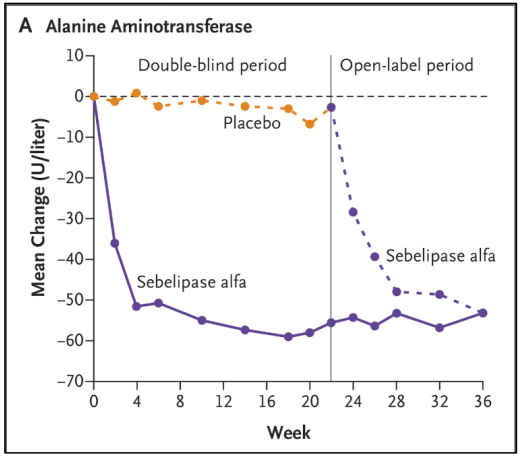
THERAPEUTIQUE

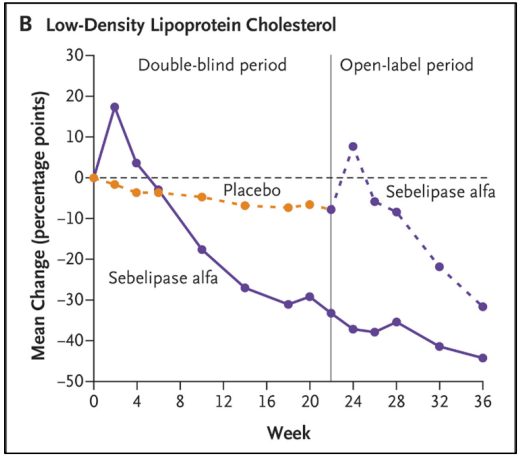
Quel traitement ?

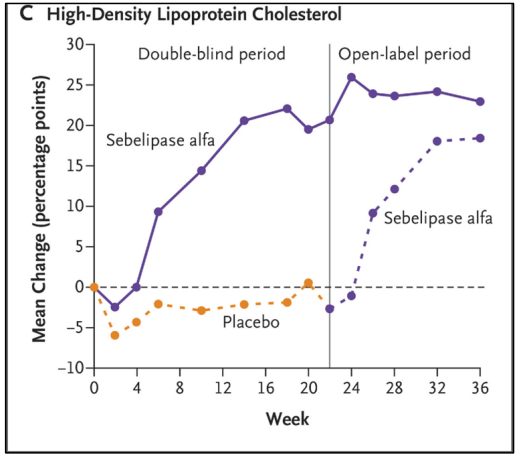
Sébélipase alfa

Traitement de référence

- Voie IV : 1mg/kg / 2 sem
  - Bonne tolérance







Étude ARISE (NEJM 2015)

Burton et al., 2015, N Engl J Med
Pastores et al, 2020, Drug Des Devel Ther

THERAPEUTIQUE

Place de la transplantation hépatique

Etude Clinique : Revue de 18 Transplantations Hépatiques (TH) pour LAL-D

Progression de la maladie

61% (11 / 18)

Décès post-opératoires

33% (6 / 18)

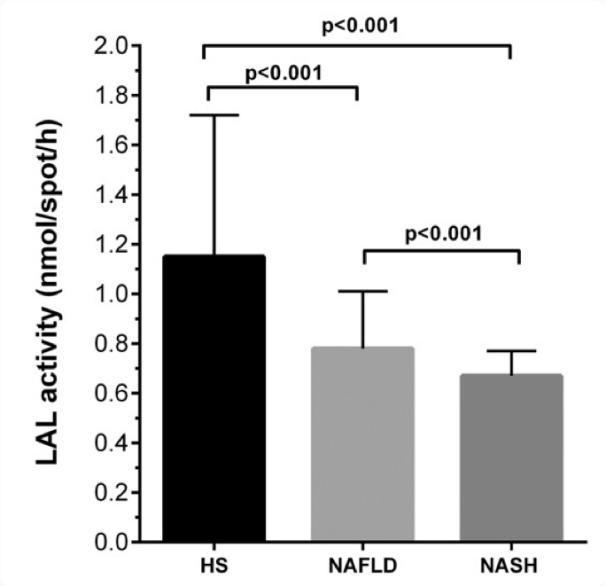
⚠ Limites de la transplantation hépatique

Ne corrige pas le défaut enzymatique systémique → poursuite de l'athérosclérose accélérée + envahissement du greffon par les macrophages de l'hôte.

Bernstein, D. L., et al. (2018). Molecular Genetics and Metabolism
Pastores et al, 2020, Drug Des Devel Ther

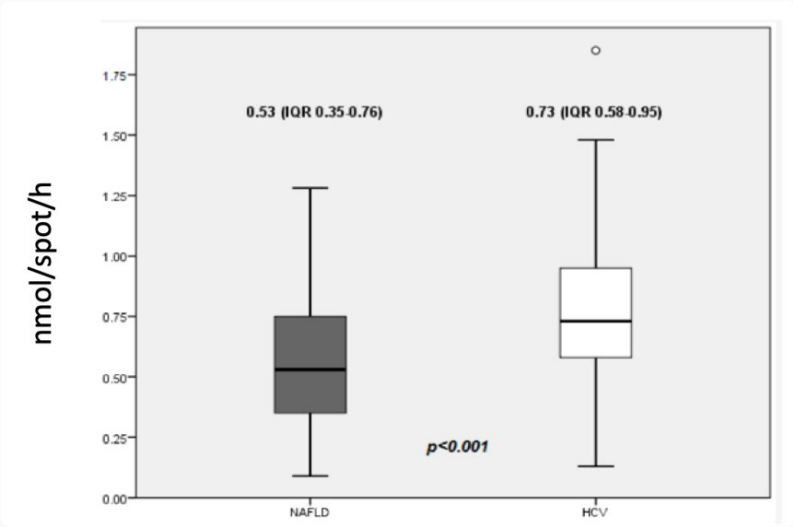
PERSPECTIVES

Quel lien entre déficit en LAL et maladie hépatique ?



Activité enzymatique LAL

Baratta F et al. 2015, EBioMedicine



81 patients MASLD (53% cirrhose)
78 patients VHC (59% cirrhose)

Tovoli et al., 2017, Int J Mol Sci

CONCLUSION

Take home message

