

UNIVERSITE DE NANTES  
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

-----

Année : 2011

N°:

**MANIFESTATIONS GENERALES ET BUCCALES  
DE LA MALADIE DE FARBER**

-----

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée  
et soutenue publiquement par*

**ENFREIN Cédric**

Né le 3 août 1977 à Boulogne-Billancourt

*Le 30/06/2011 devant le jury ci-dessous*

*Président :* Monsieur le Professeur Wolf BOHNE

*Assesseur :* Madame le Professeur ALLIOT-LICHT

*Directeur de thèse :* Mr le Docteur André LAGARDE

*Co-directeur de thèse :* Mr le Docteur Tony GOURE

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la  
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises  
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être  
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur  
donner aucune approbation, ni improbation.**

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>1. GENERALITES SUR LA MALADIE DE FARBER</b> .....	<b>7</b>
1.1. HISTORIQUE .....	7
1.1.1. SYDNEY FARBER.....	7
1.1.2. LA PREMIERE DESCRIPTION (FARBER 1952) .....	7
1.2. PRESENTATION DE LA MALADIE.....	9
1.2.1. DESCRIPTION.....	9
1.2.2. DEFINITIONS.....	9
1.2.2.1. Maladie lysosomale .....	9
1.2.2.2. Autosomes .....	10
1.2.2.3. Récessif .....	10
1.2.2.4. Lipidose.....	10
1.2.3. <i>PHYSIOPATHOLOGIE</i> .....	10
1.2.4. <i>SIGNES CLINIQUES</i> .....	10
1.2.5. <i>EVOLUTION</i> .....	11
1.2.5.1. Type 1 .....	11
1.2.5.2. Types 2 et 3 .....	12
1.2.5.3. Type 4 .....	12
1.2.5.4. Type 5 .....	12
1.2.5.5. Type 6 .....	12
1.2.5.5. Type 7 .....	13
1.3. LE CERAMIDE.....	13
1.3.1. <i>CONSTITUTION CHIMIQUE</i> .....	13
1.3.2. <i>BIOSYNTHESE DU CERAMIDE</i> .....	13
1.3.2.1. Synthèse « de novo ».....	17
1.3.2.1.1. Formation de céramide directement à partir de sphingosine .....	17
1.3.2.1.2. Formation de céramide à partir de dihydrocéramide .....	18
1.3.2.1.3. Voie de la céramidase acide.....	19
1.3.2.2. Produit de dégradation des sphingomyélines.....	20
1.3.3. <i>CATABOLISME</i> .....	21
1.3.3.1. Structure de la céramidase acide .....	22
1.3.3.2. Acheminement vers les organelles acides de la cellule (endosomes et lysosomes).....	22
1.3.3.3. Régulation de la céramidase acide .....	23
1.3.3.3.1. Phospholipides lysosomiaux.....	23
1.3.3.3.2. SAP (Sphingolipid Activator Protein) .....	23
1.3.3.3.3. Dolichol .....	24
1.3.3.3.4. Courbure membranaire.....	24
1.3.3.3.5. Longueur des chaînes acylées.....	24
1.3.3.4. Mécanismes biologiques.....	25
1.3.4. <i>REPARTITION TISSULAIRE DE LA CERAMIDASE ACIDE</i> .....	26
1.3.5. <i>ROLES DU CERAMIDE</i> .....	26
<b>2. MANIFESTATIONS GENERALES</b> .....	<b>27</b>
2.1. SEMIOLOGIE .....	27
2.1.1. <i>MANIFESTATIONS ARTICULAIRES</i> .....	27
2.1.2. <i>MANIFESTATIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES</i> .....	28
2.1.3. <i>MANIFESTATIONS ORL</i> .....	29

2.1.3.1. Nez et sinus.....	29
2.1.3.2. Oreilles .....	30
2.1.3.3. Larynx.....	30
2.1.4. MANIFESTATIONS OCULAIRES .....	30
2.1.5. MANIFESTATIONS PULMONAIRES .....	30
2.1.6. SYSTEME NERVEUX CENTRAL .....	30
2.1.7. MANIFESTATIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES.....	31
2.1.8. MANIFESTATIONS SPLENOGANGLIONNAIRES .....	31
2.1.9. MANIFESTATIONS HEPATIQUES .....	31
2.1.10. MANIFESTATIONS PONDERALES, MUSCULAIRES ET SQUELETTIQUES ..	32
2.1.11. MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES .....	32
2.2. ANATOMO-PATHOLOGIE.....	32
2.2.1. NIVEAU ARTICULAIRE.....	33
2.2.2. NIVEAU CUTANE ET SOUS CUTANE.....	33
2.2.3. NIVEAU LARYNGE .....	34
2.2.4. NIVEAU PULMONAIRE.....	34
2.2.5. AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX .....	35
2.2.5.1. Système nerveux central.....	35
2.2.5.2. Système nerveux périphérique .....	35
2.2.6. NIVEAU CARDIAQUE .....	35
2.2.7. NIVEAU SPLENO-GANGLIONNAIRE .....	36
2.2.8. NIVEAU HEPATIQUE.....	36
2.2.9. TUBE DIGESTIF .....	36
2.2.10. MOELLE OSSEUSE.....	37
2.3. ANALYSE ULTRASTRUCTURALE .....	37
2.3.1. STRUCTURES CURVILINEAIRES.....	37
2.3.2. CORPS « BANANE » .....	39
2.3.3. STRUCTURES ZEBREES .....	40
2.3.4. STRUCTURES LAMELLAIRES CONCENTRIQUES.....	41
2.3.5. SPECIFICITE.....	41
2.4. GENETIQUE .....	41
2.4.1. GENE DE LA CERAMIDASE ACIDE .....	42
2.4.2. MUTATIONS RENCONTREES DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE FARBER .....	42
<b>3. MANIFESTATIONS BUCCALES.....</b>	<b>44</b>
3.1. DIRECTES .....	44
3.1.1. NODULES BUCCAUX .....	44
3.1.1.1. Sémiologie.....	44
3.1.1.2. Histopathologie .....	44
3.1.2. LANGUE GEOGRAPHIQUE (GLOSSITE EXFOLIATRICE MARGINEE) .....	45
3.1.2.1. Description.....	45
3.1.2.2. Autres étiologies .....	46
3.3.3. MACROGLOSSIE .....	47
3.3.3.1. Description.....	47
3.3.3.2. Autres étiologies (60).....	48
3.3.4. TROUBLES DE L'ATM .....	48
3.2. INDIRECTES.....	49
<b>4. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT .....</b>	<b>50</b>

4.1.DIAGNOSTIC .....	50
4.1.1.CLINIQUE .....	50
4.1.2.EXAMENS BIOLOGIQUES.....	50
4.1.2.1.Microscopie électronique .....	50
4.1.2.2.Analyses biochimiques.....	51
4.1.3.DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	51
4.1.3.1.Arthrite juvénile idiopathique .....	51
4.1.3.2.Troubles histiocytaires.....	51
4.1.4.DIAGNOSTIC PRENATAL .....	52
4.2.TRAITEMENT .....	52
4.2.1.TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE .....	52
4.2.1.1.Anti-inflammatoires .....	52
4.2.1.1.1.But .....	52
4.2.1.1.2.Moyens .....	52
4.2.1.1.3.Résultats.....	52
4.2.1.2.Chirurgie des granulomes de la cavité buccale.....	53
4.2.1.2.1.But .....	53
4.2.1.2.2.Moyens .....	53
4.2.1.2.3.Résultats.....	54
4.2.2.TRAITEMENT ETIOLOGIQUE.....	54
4.2.2.1.Greffe de moelle osseuse.....	54
4.2.2.1.1.But .....	54
4.2.2.1.2.Moyens .....	55
4.2.2.1.3.Résultats.....	55
4.2.2.2.Thérapie génique .....	58
4.2.2.2.1.But .....	58
4.2.2.2.2.Moyens .....	58
4.2.2.2.3.Résultats.....	59
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>75</b>

# INTRODUCTION

Décrite pour la première fois en 1952 par Sydney Farber, cette maladie est responsable de troubles du métabolisme lipidique causés par une anomalie génétique. Elle se transmet de manière autosomique récessive et porte sur le gène d'une enzyme : la céramidase acide.

Il s'agit d'une affection extrêmement rare. Une centaine de cas ont été décrits depuis sa découverte. De plus, la mortalité élevée à un âge précoce de cette maladie ne facilite pas les investigations.

Le diagnostic s'établit après analyse biochimique de l'activité de la céramidase acide et le traitement est principalement symptomatique.

Bien qu'étant une maladie systémique ayant principalement des répercussions générales, certains patients peuvent présenter des symptômes buccaux.

Une patiente atteinte de cette maladie ayant été admise en consultation au centre de soins dentaire de Nantes, nous avons décidé de présenter une revue des manifestations observées chez les sujets porteurs de la Maladie de Farber.

# **1. GENERALITES SUR LA MALADIE DE FARBER**

## **1.1. HISTORIQUE**

### **1.1.1. SYDNEY FARBER**

Il était un pédiatre américain né en 1903 et décédé en 1973.

Il fut diplômé de l'université de médecine de Harvard en 1927 et nommé interne en anatomo-pathologie dans le service de pédiatrie.

Il est à l'origine des premières rémissions par chimiothérapie rapportées dans les cas de leucémies infantiles en privant les cellules cancéreuses d'acide folique par l'aminoptérine. Ce traitement mis au point en 1947 fut ensuite remplacé par l'améthoptérine ou méthotrexate, plus facile à manier, qui deviendra un des grands médicaments de la famille des antimétabolites.

Sydney Farber est ainsi considéré comme le « père » de la chimiothérapie moderne. Son nom sera donné à un centre anticancéreux créé dans les années 70 à Boston dans le cadre du plan Nixon pour la lutte contre le cancer.

C'est en 1952 que Farber décrivit pour la première fois la lipogranulomatose disséminée appelée Maladie de Farber, une affection rare, héréditaire, classée parmi les maladies lysosomales dans le cadre des lipidoses.

### **1.1.2. LA PREMIERE DESCRIPTION (FARBER 1952)**

Le cas princeps a été rapporté par Farber en 1947 à propos d'une patiente décédée à l'âge de 14 mois mais c'est en 1952, au congrès de la société américaine de pédiatrie, qu'il décrivit les résultats cliniques et anatomo-pathologiques de 3 enfants - dont 2 d'entre eux étaient d'une même fratrie - atteints d'un trouble du métabolisme jusqu'alors inconnu (25).

Les premiers symptômes, apparus dès la naissance ou peu après, présentaient :

- une raucité de la voix
- des difficultés respiratoires
- des difficultés pour s'alimenter
- des modifications au niveau des tissus périarticulaires comparables à celles rencontrées dans la polyarthrite rhumatoïde (25).

Puis, au cours de l'évolution apparurent :

- de multiples nodules sous-cutanés siégeant de façon prédominante au niveau des articulations
- une pigmentation cutanée
- une légère hépatomégalie
- une atteinte du squelette (résorption osseuse) (25).

Les trois enfants succombèrent aux âges de 14, 13 et 9 mois avec un tableau clinique d'insuffisance respiratoire. L'autopsie montra des changements similaires dans les trois cas :

- dans de nombreux tissus tels que les poumons, la plèvre, le péricarde, le foie, les nœuds lymphatiques, la synoviale articulaire, le tissu périarticulaire et le système nerveux central, on notait des infiltrations de cellules spumeuses (macrophages d'aspect mousseux dont le cytoplasme est gonflé de gouttelettes lipidiques).
- au niveau des tissus périarticulaires, le développement de tissu de granulation diffus.
- des troubles du système nerveux central semblables à ceux rencontrés dans les maladies de Tay-Sachs et Niemann-Pick (maladies de la famille des lipidoses au même titre que la maladie de Farber)

Les analyses biochimiques montrèrent :

- une augmentation de la fraction lipidique dans la rate, le cœur, le foie et les poumons
- une fraction lipoïde présentant : 33% de glucides, 24% de lipides et 43% de protides.

Farber conclut que les trois enfants étaient atteints d'une maladie congénitale, vraisemblablement génétique et liée à un trouble du métabolisme lipidique proche de celui rencontré dans la maladie de Niemann-Pick qu'il nomma « lipogranulomatose disséminée » (25).

## **1.2. PRESENTATION DE LA MALADIE**

### **1.2.1. DESCRIPTION**

La Maladie de Farber ou lipogranulomatose de Farber est une maladie lysosomale rare, de transmission autosomique récessive, entrant dans le cadre des lipidoses (24).

### **1.2.2. DEFINITIONS**

#### **1.2.2.1. Maladie lysosomale**

Maladie caractérisée par l'absence d'enzyme dans les lysosomes.

Les lysosomes sont des éléments situés dans le cytoplasme des macrophages contenant les enzymes chargées de la dégradation des déchets cellulaires.

Lorsqu'une enzyme est manquante, la destruction de ces déchets ne se fait pas convenablement et ceux-ci s'accumulent dans les cellules.

### **1.2.2.2. Autosomes**

Ce sont les chromosomes qui ne possèdent pas d'action sur la détermination du sexe ; il en existe 22 paires chez l'homme.

### **1.2.2.3. Récessif**

Le terme récessif s'applique à un gène qui manifeste son effet s'il est présent sur les 2 chromosomes de la paire (un paternel et un maternel) c'est-à-dire à l'état homozygote.

### **1.2.2.4. Lipidose**

Il s'agit de la pénétration des cellules d'un organe ou de celles d'un tissu par certaines variétés de lipides comme les cérébrosides, les phosphatides mais également le cholestérol.

## **1.2.3. PHYSIOPATHOLOGIE**

La Maladie de Farber est due au déficit de l'activité enzymatique de la céramidase acide, hydrolase lysosomale, qui hydrolyse le céramide en sphingosine et acide gras (24).

Ce déficit se traduit par une accumulation intra cellulaire du céramide, notamment dans les cellules histiocytaires (1).

De ce fait une accumulation de céramide se produit dans l'organisme, en particulier au niveau de la peau, du tissu nerveux, parfois dans le foie, la rate, les poumons, l'endocarde (4).

## **1.2.4. SIGNES CLINIQUES**

Les principaux signes cliniques sont :

- une voix rauque, un stridor apparaît et peu à peu l'enfant devient aphone (24 ; 112)

- une atteinte des articulations qui deviennent douloureuses, déformées et tuméfiées (112)
- des nodules périarticulaires (112)
- des nodules sous cutanés au niveau des points de pression, des oreilles, des narines et dans la bouche (87 ; 112)
- la déglutition devient difficile et des vomissements apparaissent (112)
- des troubles pulmonaires (87)
- une macroglossie (112)
- des adénopathies (112)
- une atteinte cardiaque et notamment des valves (28)
- une splénomégalie (112)
- une hépatomégalie (112)
- une atteinte du système nerveux central avec retard psychomoteur (63).

### **1.2.5. EVOLUTION**

Il existe diverses formes de la maladie selon le début d'apparition des symptômes et leur évolution (63).

En général l'évolution est fatale, le décès pouvant survenir avant la fin de la première année ; cependant dans certains cas l'espérance de vie est prolongée jusqu'à l'âge adulte (81).

La forme la plus sévère est celle du nouveau né (63).

La Maladie de Farber a été classée en 7 sous-types selon la sévérité du tableau clinique et les tissus majoritairement impliqués : (63)

#### **1.2.5.1. Type 1**

Ces patients présentent un phénotype très sévère et la plupart décèdent avant l'âge de deux ans. On observe chez la majorité d'entre eux, une triade de

symptômes caractéristiques - des articulations douloureuses qui se déforment progressivement, des nodules sous-cutanés et une raucité progressive de la voix (81) - à laquelle s'ajoutent des troubles neurologiques importants.

#### **1.2.5.2. Types 2 et 3**

On regroupe dans cette classe les patients qui présentent les formes les moins sévères de la maladie et qui peuvent survivre plus longtemps.

On différencie ces 2 sous-types selon la sévérité des cas : le type 2 est dit « intermédiaire » et le type 3 « bénin ».

#### **1.2.5.3. Type 4**

Il s'agit d'une forme néonatale extrêmement rare de la Maladie de Farber qui se manifeste par une hépato splénomégalie pendant la petite enfance et entraîne la mort avant 1 an. Seulement 6 patients présentant cette forme ont été décrits.

#### **1.2.5.4. Type 5**

Il se caractérise par une détérioration neurologique progressive et une survie jusqu'à 5 ans.

#### **1.2.5.5. Type 6**

Il s'agit du cas particulier, jusqu'à présent, d'un patient présentant des mutations de deux gènes distincts : celui codant pour la céramidase acide et celui codant pour la sous-unité bêta de l'hexosaminidase (dont le déficit est responsable de la maladie de Tay-Sachs).

### **1.2.5.5. Type 7**

Il ne s'agit en fait pas de Maladie de Farber à proprement parler dans la mesure où ce phénotype s'est présenté chez un patient qui portait une mutation du gène codant pour le polypeptide prosaposine nécessaire au bon fonctionnement de la céramidase acide (il augmente son activité).

## **1.3. LE CERAMIDE**

### **1.3.1. CONSTITUTION CHIMIQUE**

Le céramide est composé d'une base à longue chaîne nommée sphingosine liée à un acide gras par une liaison amide (cf. figure 1).

Il peut établir une liaison covalente avec d'autres éléments par l'intermédiaire de sa fonction alcool.

Le céramide est la structure de base des sphingolipides en leur servant d'ancrage membranaire de part son caractère fortement hydrophobe (acides gras à longue chaîne).

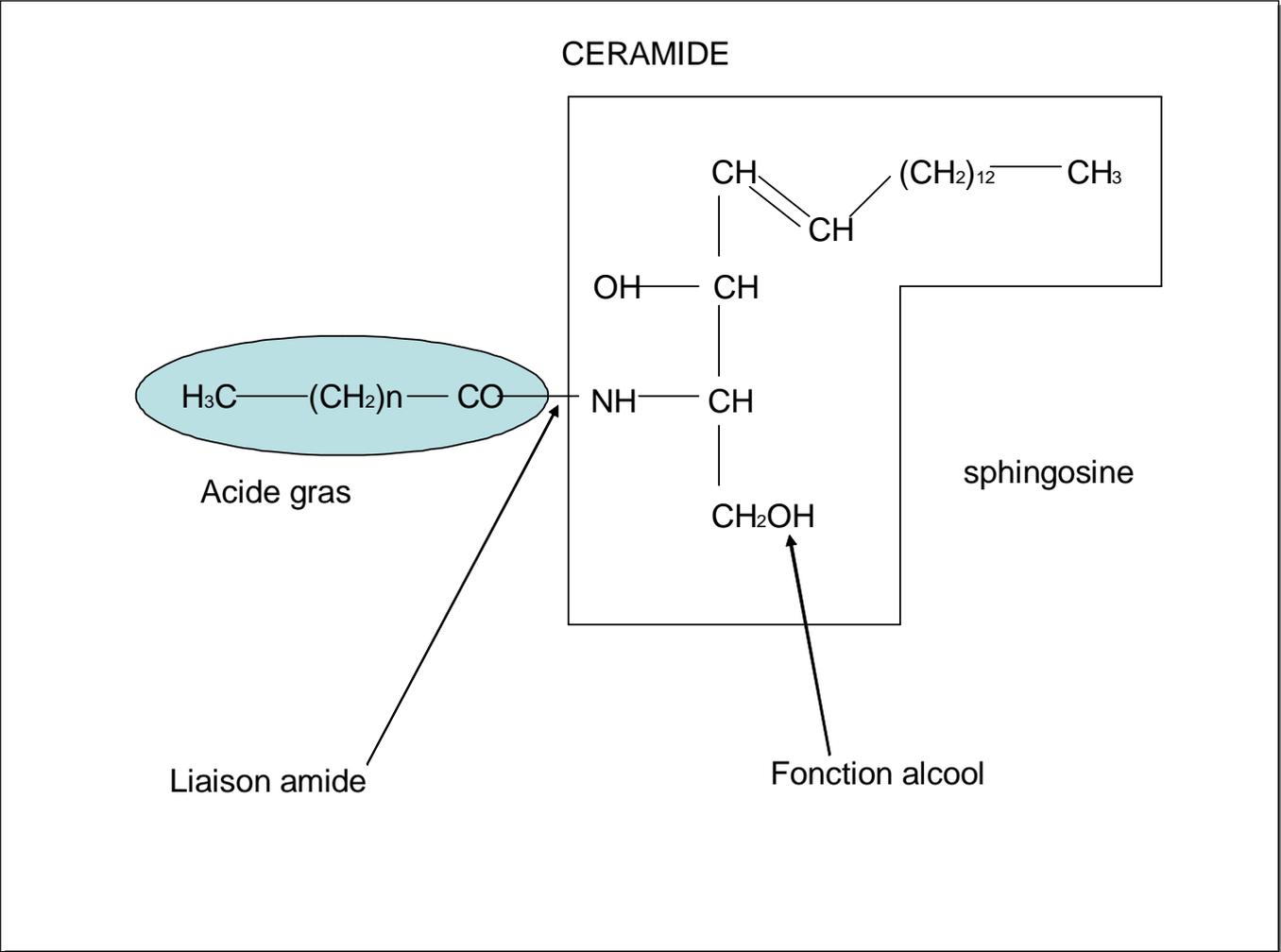
On distingue deux classes de sphingolipides selon la nature des substituants au niveau de la fonction alcool :

- les phosphocéramides ou sphingophospholipides (substitution par  $H_3PO_4$ ) ;
- les glycosylcéramides ou sphingosidolipides (substitution par des sucres) (cf. figure 2).

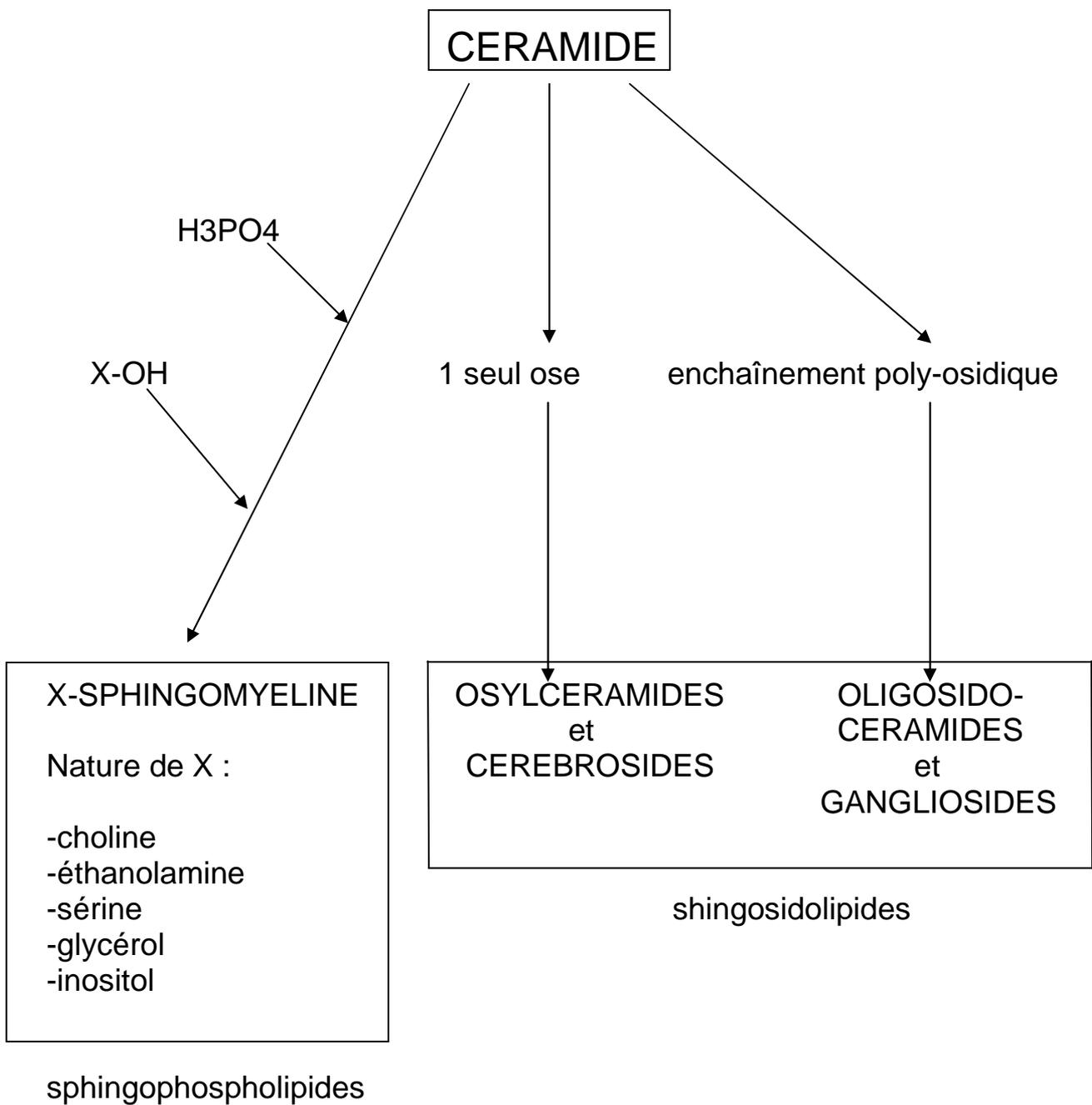
### **1.3.2. BIOSYNTHESE DU CERAMIDE**

Il existe principalement deux voies pour la synthèse du céramide (cf. figure 3)

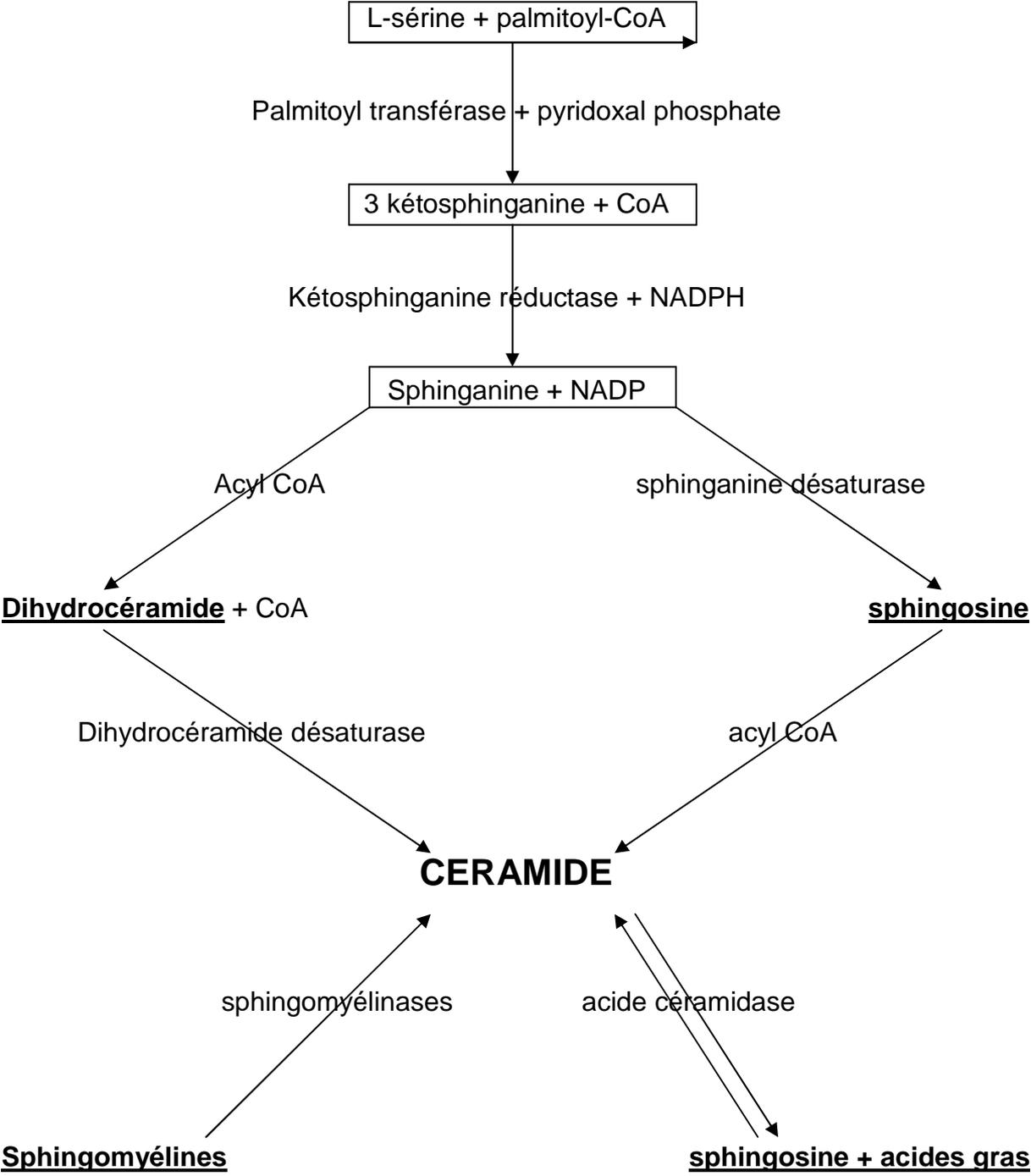
**Figure 1: constitution chimique du céramide**



**Figure 2: sphingolipides**



**Figure 3: synthèse du céramide**



- une voie dite « de novo » qui produit du céramide à partir de sphingosine (soit une synthèse proprement dite)
- une seconde voie qui est issue de la dégradation des sphingolipides.

### **1.3.2.1. Synthèse « de novo »**

Elle commence par la synthèse de la base sphingosine dont la première étape est la condensation de L-sérine et d'acide palmitique selon la réaction : (11)



Cette réaction est catalysée par la sérine palmitoyltransférase (66) et requiert la présence de pyridoxal phosphate (10).

La 3-kétosphinganine est ensuite réduite par une kétosphinganine réductase en présence de NADPH :



La sphinganine ou dihydrosphingosine correspond à la forme saturée de la sphingosine (qui comprend une double liaison entre ses carbones 4 et 5).

Il existe deux hypothèses quant à la formation de céramide à partir de sphinganine : soit elle est désaturée pour donner la sphingosine puis acylée pour former le céramide ; soit la sphinganine est d'abord acylée formant un dihydrocéramide qui est ensuite désaturé.

Les études les plus récentes semblent privilégier une acylation de la sphinganine avant qu'elle ne soit désaturée.

#### **1.3.2.1.1. Formation de céramide directement à partir de sphingosine**

Elle se fait selon la réaction :



Cette réaction est catalysée par une acyl-coA sphingosine N-acyltransférase et son pH optimum est de 7,5 (86).

La formation de sphingosine à partir de dihydrosphingosine a été suggérée par Brady et coll. en 1958 (9) puis par Stoffel et coll. en 1971 (88).

D'autres auteurs ont ensuite avancé que la déshydrogénéation pouvait avoir lieu au niveau de la kétosphinganine (29; 36).

#### **1.3.2.1.2. Formation de céramide à partir de dihydrocéramide**

La découverte de la fumonisine B1 comme inhibitrice de la N-acylation des bases sphingoïdes (101; 56) a permis de démontrer que le dihydrocéramide était un intermédiaire de la synthèse des sphingolipides dans de nombreux types de cellules (13; 78).

La fumonisine B1 est une mycotoxine produite par *Fusarium moniliforme*, une moisissure fréquemment retrouvée sur le maïs, qui présente une structure similaire à celle de la sphingosine (101).

Ainsi la formation de céramide, dans cette voie, ne passe pas par une étape sphingosine mais se produit selon les réactions suivantes :



Il y a donc une N-acylation de la sphinganine par une dihydrocéramide synthase et ensuite une désaturation du dihydrocéramide ainsi formé :



Cette réaction est catalysée par une dihydrocéramide désaturase et conduit à l'apparition d'une double liaison entre les carbones 4 et 5 de la base sphingoïde.

Son pH optimum se situe entre 6.5 et 9 et son activité présente une stéréospécificité pour les D-erythro-sphinganine (57).

La synthèse de céramide selon ces deux premières voies se produit vraisemblablement dans le réticulum endoplasmique (57).

Il existe enfin une troisième voie permettant la formation de céramide « de novo » par l'intermédiaire de la céramidase acide.

#### **1.3.2.1.3. Voie de la céramidase acide**

La céramidase acide est l'enzyme qui est responsable du catabolisme du céramide. Il a cependant été démontré qu'elle intervenait également dans la synthèse du céramide de par son activité réversible.

Il a, en effet, été montré qu'une céramidase acide recombinante hautement purifiée, pouvait catalyser la synthèse de céramide in vitro avec des acides gras et de la sphingosine pour substrats. De plus, il a été constaté que des lysats cellulaires provenant de patients atteints de la Maladie de Farber dans lesquels était présente une céramidase acide qui présentait les mutations qui incombent à cette maladie, montraient une réduction d'activité de synthèse équivalente à la baisse d'activité hydrolytique de cette enzyme. Enfin, des études in situ ont fait apparaître à l'aide d'acides gras et de sphingosine marqués, que des cellules touchées par la Maladie de Farber synthétisaient moins de céramide que des cellules normales confirmant les résultats in vitro. Cette réaction est distincte des autres voies de synthèse car elle ne nécessite in vitro ni acyl-coA, ni ATP et n'est pas inhibée par la fumonisine B1 (62).

Le pH optimum pour cette réaction est de 5,5 alors qu'il est de 4,5 pour la réaction d'hydrolyse.

La réaction est inhibée par les sphingomyélines (phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, phosphatidyléthanolamine et phosphatidylinositol) et cardiolipine alors que les lipides anioniques, l'acide phosphatidique et la phosphatidylsérine sont des stimulateurs (62).

Il est à noter que parmi ces lipides certains ont des effets différents selon que la céramidase acide catalyse une réaction d'hydrolyse ou de catabolisme : par exemple, l'acide phosphatidique stimule l'activité reverse de l'enzyme tandis qu'il inhibe la réaction d'hydrolyse. A l'inverse, sphingomyéline et cardioline inhibent l'activité reverse et stimulent la réaction d'hydrolyse (22).

Seule la forme « D-erythro » des stéréo-isomères de la sphingosine peut servir de substrat efficace. La sphingosine est préférée pour substrat à la sphinganine (62).

La régulation de l'activité synthétique par rapport à l'activité hydrolytique pourrait s'expliquer par les différences de pH auquel se produisent les deux réactions et par les effets différents que produisent de nombreux lipides sur la céramidase acide : dans les lysosomes où le pH se situe entre 4 et 4,5 et où l'on trouve une forte concentration en sphingomyéline due au turn-over membranaire, la réaction d'hydrolyse domine. La localisation de l'activité de synthèse de la céramidase acide n'a pas été démontrée mais il est probable que les compartiments cellulaires riches en phosphatidylsérine et acide phosphatidique, qui sont des stimulateurs de la réaction, soient des sites optimaux. Ces deux éléments sont notamment présents dans le feuillet interne des membranes plasmiques. Bien que dans des conditions normales la céramidase acide soit présente principalement dans les lysosomes ou dans les endosomes terminaux où sa fonction devrait être catabolique, il est possible que sous l'effet de stimulations appropriées cette enzyme puisse être relocalisée vers des sites où la réaction de synthèse est favorisée (62 ; 31).

Cette voie de synthèse n'est probablement pas la plus importante quantitativement mais on peut penser qu'elle constitue une voie de sauvegarde utilisée seulement lorsqu'un stress cellulaire ou la stimulation d'un signal de transduction nécessite la production de céramide.

### **1.3.2.2. Produit de dégradation des sphingomyélines**

Les sphingomyélines sont des sphingolipides membranaires dont la structure de base est constituée de céramide et dont la fonction alcool primaire est estérifiée

par un groupement phosphoryl-X où X peut être de la choline, de l'éthanolamine, de la sérine, du glycérol ou un inositol (cf. figure 2).

Des études sur l'implication du céramide dans les voies d'activation de l'apoptose cellulaire induite par TNF, protéine Fas et radiations ionisantes ont montré que l'élévation intracellulaire de céramide résultait d'une hydrolyse des sphingomyélines (82 ; 51 ; 44).

L'hydrolyse de sphingomyéline est réalisée par une sphingomyélinase acide ou sphingomyéline-phosphodiésterase et produit céramide et phosphocholine (5) ou choline et céramide 1-phosphate. Après clivage, choline ou phosphocholine forment une petite fraction tandis que céramide ou céramide 1-P forment la plus grosse fraction (73).

On retrouve la sphingomyélinase acide principalement dans les lysosomes mais on a aussi identifié une forme sécrétoire zinc ionisé (zn<sup>2+</sup>) dépendante (90) et une forme membranaire (50 ; 33). Chacune de ces enzymes est dérivée d'un même gène localisé sur le bras court du chromosome 11 et nommé sphingomyéline phosphodiésterase-1 (Smpd-1) (12 ; 17 ; 70 ; 71 ; 85 ; 105).

De nombreux analogues synthétiques de sphingomyéline sont utilisés comme inhibiteurs de sphingomyélinase (108 ; 34 ; 91). L'alpha-mangostine, inhibiteur naturel issu de *Garcinia mangostana* et ses analogues (35) ainsi que le phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate (45) sont aussi inhibiteurs de la sphingomyélinase acide.

### **1.3.3.CATABOLISME**

L'hydrolyse du céramide est catalysée par la céramidase acide et produit de la sphingosine et des acides gras libres. Cette réaction constitue l'une des étapes finales de la dégradation des sphingolipides.

Comme cela a été décrit précédemment, cette réaction est réversible :



Le pH optimum pour la réaction d'hydrolyse est de 4,5.

### **1.3.3.1. Structure de la céramidase acide**

La céramidase acide est une glycoprotéine hétérodimérique. Il existe un précurseur dont le poids moléculaire est de 53 à 55 KDa. La maturation de l'enzyme se produit au niveau des endosomes puis lysosomes pour aboutir à 2 sous-unités de respectivement 40 et 13 KDa. La sous-unité de 13 KDa est nommée alpha et celle de 40 KDa est nommée bêta. La déglycosylation complète de la céramidase acide par une N-glycanase réduit à 28 KDa le poids moléculaire apparent de la sous-unité bêta alors que celui de la sous-unité alpha reste inchangé ce qui laisse penser que la sous-unité alpha n'est pas glycosylée (27). La sous-unité bêta comprend 5 chaînes oligosaccharidiques liées à sa partie N-terminale dont certaines sont résistantes à la digestion par des endoglycosidases H. Des études de déglycosylation sur une enzyme recombinante purifiée ont montré que les chaînes oligosaccharidiques étaient principalement de type « riche en mannose » (63).

La séquence complète codant la céramidase acide a été isolée et réside sur le bras court du chromosome 8 (48). De nombreuses mutations à l'origine de la maladie de Farber ont été découvertes sur ce gène (4 ; 42).

### **1.3.3.2. Acheminement vers les organelles acides de la cellule (endosomes et lysosomes)**

Le précurseur de la céramidase acide est synthétisé dans le réticulum endoplasmique duquel il est transporté vers l'appareil de Golgi puis envoyé vers les endosomes et lysosomes ou il subit un processus endo-protéolytique le conduisant à sa forme hétérodimérique mature. En bloquant le transport vésiculaire du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi par NH<sub>4</sub>Cl ou brefeldine A (un métabolite fongique) on empêche la formation de l'enzyme mature (27). L'acheminement vers les organelles acides se fait par la voie du mannose-6-phosphate : les résidus mannose-6-phosphate se lient à leur récepteur dans l'appareil de Golgi duquel ils sont envoyés vers endosomes et lysosomes (68). En effet, des fibroblastes traités

avec du mannose-6-phosphate afin d'en saturer les récepteurs localisés sur leur membrane plasmique se sont avérés être incapables de procéder à l'endocytose du précurseur de la céramidase acide (27). De la même façon, des fibroblastes de souris déficients en récepteurs au mannose-6-phosphate n'étaient pas capables d'internaliser le précurseur de céramidase acide (41).

La glycosylation d'une protéine peut contrôler son acheminement et sa stabilité (96). Ainsi les sites de N-glycosylation sur la céramidase acide ont une influence sur sa destination et son activité enzymatique. Il a été montré que 5 des 6 sites potentiels de N-glycosylation de la céramidase acide sont effectivement utilisés par l'enzyme (sites 1 à 5). La suppression des sites 2 et 4 ne modifie ni la distribution intracellulaire du précurseur, ni l'activité enzymatique de l'enzyme. En revanche, une modification des sites 1, 3 et 5 conduit à un précurseur de poids moléculaire apparent légèrement réduit et abolit complètement la maturation de la céramidase acide.

### **1.3.3.3.Régulation de la céramidase acide**

#### **1.3.3.3.1.Phospholipides lysosomiaux**

Phosphatidylsérine, acide phosphatidique, phosphatidylinositol et BMP (bis-monoacylglycérol-phosphate) stimulent l'activité enzymatique de la céramidase acide. Ce sont tous des phospholipides chargés négativement (phospholipides anioniques).

#### **1.3.3.3.2. SAP (Sphingolipid Activator Protein)**

Les SAP sont des glycoprotéines de petite taille, résistantes à la chaleur et enzymatiquement inactives. On distingue des SAP-A, -B, -C, et -D. Elles sont toutes codées par un même gène et dérivent d'un même précurseur nommé prosaposine après un processus protéolytique (30). Les quatre SAP présentent une forte

homologie notamment au niveau de leurs sites de glycosylation, de leurs acides aminés hydrophobes et de la localisation de ponts disulfures (69 ; 94 : 95 ; 93).

Dans des cultures cellulaires de fibroblastes d'un patient souffrant d'une déficience en prosaposine, il a été montré que SAP-A, SAP-C et SAP-D augmentaient l'activité enzymatique de la céramidase acide envers le céramide membranaire alors que SAP-B était inactive (49). SAP-D nécessite la présence de phosphatidylinositol ou BMP pour augmenter de façon significative l'hydrolyse de céramide. En revanche SAP-C peut augmenter l'activité de la céramidase acide dans une moindre mesure mais sans phosphatidylinositol et BMP. SAP-C et SAP-D sont plus efficaces quand des lipides anioniques sont présents dans le milieu (49).

#### **1.3.3.3.Dolichol**

Le dolichol est un des lipides les plus fréquents dans la cellule et est composé de 18 à 20 unités isoprènes. Le dolichol et son ester phosphate, le dolichol phosphate, ont été identifiés comme composants des membranes lysosomales (14).

Le dolichol n'augmente pas la dégradation de céramide alors que le dolichol phosphate permet de stimuler son hydrolyse.

#### **1.3.3.4.Courbure membranaire**

Une augmentation de la courbure membranaire augmente l'hydrolyse du céramide par la céramidase acide. Ceci a été mis en évidence en étudiant la dégradation de céramide dans des liposomes de diamètres différents (49).

#### **1.3.3.5.Longueur des chaînes acylées**

La dégradation du céramide décroît significativement quand la longueur de ses chaînes acylées augmente. Ainsi l'hydrolyse de N-stéaroylsphingosine (18 carbones) est 15 fois inférieure à celle de N-laurylsphingosine (12 carbones) (49).

#### **1.3.3.4.Mécanismes biologiques**

La liaison amide entre acide gras et sphingosine du céramide est noyée à l'interface hydrophile / hydrophobe de la bicouche lipidique et n'est pas directement accessible à l'action enzymatique. En conséquence, la céramidase acide, qui est hydrosoluble, doit pénétrer au moins partiellement dans la membrane hydrophobe pour pouvoir atteindre son substrat, ou alors, ce substrat doit être expulsé de la membrane vers le site actif de l'enzyme. Les lipides à courte partie hydrophobe sont plus facilement extraits de la membrane. De plus, il a été montré que la taille de la chaîne d'acide gras influençait l'hydrolyse de céramide. Les céramides à longue chaîne acylée nécessitent plus de temps pour rencontrer le site actif de la céramidase acide et être hydrolysés.

Un modèle d'hydrolyse du céramide membranaire a été proposé (49) : La céramidase acide s'approche de la membrane grâce à des interactions électrostatiques et hydrophobes non spécifiques. Les interactions électrostatiques produisent ensuite l'énergie nécessaire à une bonne orientation de la céramidase acide pour l'hydrolyse. Une pénétration membranaire partielle est facilitée par des interactions non polaires entre les parties hydrophobes de la céramidase acide et les lipides membranaires. La réaction d'hydrolyse se produit quand le substrat atteint le centre actif de l'enzyme. Les phospholipides lysosomiaux anioniques et le dolichol phosphate jouent un rôle important dans le rapprochement et la pénétration de la céramidase acide dans la membrane lipidique en créant une zone chargée négativement à proximité de l'interface hydrophile/hydrophobe.

Dans ce modèle, les SAP dont il a été montré qu'ils ont des capacités de liaison avec les lipides (93 ; 95) favorisent indirectement l'hydrolyse du céramide en créant les perturbations de la bicouche lipidique nécessaire à une meilleure pénétration de la céramidase acide dans celle-ci et lui permettent d'atteindre son substrat hydrophobe. La présence de lipides anioniques augmente leur liaison à la

membrane. A pH 4 la liaison entre SAP et lipides anioniques est maximale alors qu'à pH 6 elle est 15 fois inférieure.

#### **1.3.4.REPARTITION TISSULAIRE DE LA CERAMIDASE ACIDE**

Le céramide a été mis en évidence dans le rein, le foie, les poumons, la substance grise et la substance blanche du système nerveux (59 ; 80 ; 89) et les plaquettes (46 ; 92). Il se trouve en quantité abondante dans la couche cornée de la peau (32).

#### **1.3.5.ROLES DU CERAMIDE**

Le céramide sert d'ancrage membranaire aux sphingolipides par sa partie hydrophobe. Les sphingolipides sont des composants des membranes plasmiques.

Le céramide joue un rôle important dans le métabolisme cellulaire : Il est impliqué en tant que second messenger dans le cycle de la sphingomyéline (37) et sert de médiateur dans la dégénérescence cellulaire (97), l'apoptose et la différenciation de nombreux types cellulaires (38).

## 2.MANIFESTATIONS GENERALES

### 2.1.SEMIOLOGIE

#### 2.1.1.MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

L'atteinte articulaire est constante dans la Maladie de Farber. Elle consiste, au début, en une tuméfaction douloureuse et une rougeur des articulations limitant les mouvements. Elle touche électivement les doigts, le carpe de façon symétrique, puis s'étend aux autres articulations des membres (coude, genou, cheville) (112).

Plus tard le gonflement généralisé des extrémités diminue et l'atteinte articulaire se traduit par des épaissements nodulaires au niveau des régions périarticulaires et des gaines des tendons.

Enfin, se développent des contractures articulaires : d'abord les doigts sont fixés en flexion aux articulations interphalangiennes, puis les genoux et les poignets sont atteints. La mobilisation passive est douloureuse (112).

Chez les patients plus âgés présentant une forme modérée de la Maladie de Farber, on constate simplement une légère contracture en flexion des genoux, des poignets et des doigts.

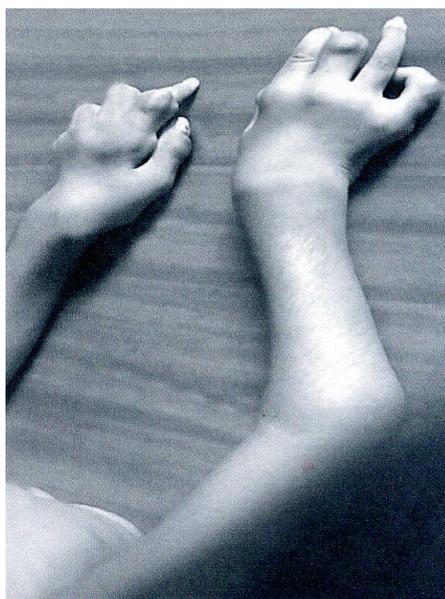


Figure 4: atteinte articulaire (d'après Mondal et coll.) (58)



**Figure 5: atteinte articulaire (patiente du Centre de soins dentaires de Nantes)**

### **2.1.2.MANIFESTATIONS CUTANÉES ET SOUS-CUTANÉES**

La peau est parfois de consistance « caillouteuse » et peut montrer une coloration brune (112) surtout au niveau des articulations atteintes.

On retrouve chez tous les patients des nodules sous-cutanés érythémateux évoluant vers le jaune, de consistance ferme et mobiles sous la peau. Ils sont d'abord discrets puis augmentent en taille et en nombre au cours de l'évolution. Ils sont localisés le plus souvent à proximité des articulations interphalangiennes, au niveau du coude, du poignet et de l'épaule ; de façon moins systématique ils peuvent se situer au niveau de la conjonctive, du pavillon de l'oreille, de la narine, de la bouche et du larynx. On peut également les retrouver aux points soumis à une pression mécanique comme l'occiput ou la région lombosacrée (112 ; 87). Dans quelques cas, les nodules peuvent régresser spontanément et même disparaître.



**Figure 6: nodule sous-cutané (d'après Sana et coll.) (81)**



**Figure 7: nodules sous-cutanés (d'après Sana et coll.) (81)**



**Figure 8: nodules sous-cutanés (d'après Elhert et coll.) (23)**

### **2.1.3. MANIFESTATIONS ORL**

#### **2.1.3.1. Nez et sinus**

On peut observer de façon inconstante l'apparition de nodules sous-cutanés au niveau des narines et des sinus entraînant une gêne à la respiration (39).

### **2.1.3.2.Oreilles**

Des nodules sous-cutanés peuvent se trouver au niveau du pavillon de l'oreille (64).

### **2.1.3.3.Larynx**

On observe la présence d'un granulome et d'un gonflement de l'épiglotte ainsi que du larynx responsables d'un stridor à l'inspiration et l'expiration, à quoi s'ajoute une raucité de la voix pouvant aller jusqu'à l'aphonie. Ceci entraîne aussi des difficultés respiratoires et une rétraction costo-sternale (112).

## **2.1.4.MANIFESTATIONS OCULAIRES**

L'œil est atteint de manière inconstante et peut présenter :

- une opacification de la cornée
- une opacification du cristallin
- une lésion granulomateuse de la conjonctive
- une lésion granulomateuse de la paupière inférieure (39).

## **2.1.5.MANIFESTATIONS PULMONAIRES**

Les épisodes répétés de pneumopathie sont fréquents chez les patients présentant une forme sévère de la Maladie de Farber. La formation de granulomes intra-parenchymateux et les épisodes de surinfection concourent à l'atteinte pulmonaire qui est la cause habituelle de la mort (87).

## **2.1.6.SYSTEME NERVEUX CENTRAL**

L'atteinte est variable en fonction de l'évolution et des différentes formes de la maladie.

Dans les formes sévères on observe une atteinte importante et progressive du développement psychomoteur.

Dans les cas moins sévères le retard psychomoteur est léger et certains patients présentent une intelligence considérée comme normale (63).

### **2.1.7.MANIFESTATIONS CARDIAQUES ET VASCULAIRES**

On retrouve souvent un souffle systolique correspondant probablement à des lésions granulomateuses des valves cardiaques.

Ces granulomes se forment au niveau du péricarde, des valves aortique, mitrale et tricuspide ainsi qu'au niveau du chordae tendineae, des artères coronaires, de l'aorte et de l'artère pulmonaire (28).

### **2.1.8.MANIFESTATIONS SPLENOGANGLIONNAIRES**

Une splénomégalie modérée est parfois retrouvée et certains patients présentent des adénopathies généralisées dont la forme est modérée (112).

Une analyse aux rayons X au niveau de l'épaule a montré une calcification du nœud lymphatique axillaire (58).

### **2.1.9.MANIFESTATIONS HEPATIQUES**

On observe de façon inconstante une hépatomégalie modérée chez certains patients (112).

### **2.1.10.MANIFESTATIONS PONDERALES, MUSCULAIRES ET SQUELETTIQUES**

Un amaigrissement est observé de façon constante et une atrophie des muscles et du tissu adipeux y est associée évoluant vers la cachéxie dans les formes graves.

Une atrophie musculaire est pratiquement constante et une hypotonie est fréquente. Ceci est secondaire à une surcharge lipidique de la corne antérieure de la moelle épinière, une atteinte du nerf périphérique et aussi à l'immobilisation et à une dénutrition des malades.

Dans quelques cas une myopathie est associée à la maladie de Farber.

Au niveau des os, on observe une réduction de la minéralisation du squelette et un amincissement de la corticale (39) mais il n'y a pas de destruction osseuse (112). Il a été observé par rayons X une ostéopénie au niveau du genou, de la cheville et des poignets associée à une ostéopénie juxta-articulaire (58).

Une scoliose sévère peut apparaître (39).

### **2.1.11.MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES**

Les patients souffrent de vomissements importants et de diarrhées répétées. (110).La muqueuse gastro-intestinale présente de larges érosions (43).

## **2.2.ANATOMO-PATHOLOGIE**

La lésion élémentaire est un nodule formé de cellules histiocytaires qui, de la périphérie vers le centre, voient leur cytoplasme augmenter de volume et se charger d'enclaves claires très peu colorables. Cette hypertrophie peut s'accompagner d'une formation de cellules plurinucléées. Elle aboutit à la nécrose des histiocytes et s'associe presque toujours à une formation importante de fibres de collagène (6).

### **2.2.1.NIVEAU ARTICULAIRE**

On observe des nodules jaunes graisseux semblant provenir de la synoviale, du tissu conjonctif, du cartilage, de la gaine des tendons et des ligaments périarticulaires.

La première lésion de la synoviale consiste en une prolifération du mésothélium garnissant l'espace articulaire et des cellules du tissu conjonctif périvasculaire. Les cellules s'agglomèrent en nappe et se ballonnissent, leur cytoplasme devient riche et finement granulé. Durant cette phase, un infiltrat inflammatoire polymorphe apparaît donnant à cette lésion un aspect granulomateux semblable aux lésions granulomateuses des histiocytoses.

Dans un deuxième temps, on observe une évolution des cellules histiocytaires vers un état de cellules spumeuses (macrophages d'aspect mousseux dont le cytoplasme est gonflé de gouttelettes lipidiques) et une fibrose apparaît. Les lésions articulaires se développent de façon multicentrique et se regroupent pour former un nodule. Elles s'étendent au cartilage articulaire sous-jacent et aux ligaments voisins.

Dans les atteintes sévères, les lésions oblitèrent complètement l'espace articulaire, détruisent les surfaces articulaires et envahissent l'os sous-jacent où il se produit alors une réaction périostée avec déposition ostéoïde et nouvelle formation osseuse sur la corticale.

Dans quelques articulations, le granulome se forme dans le cartilage adjacent aux vaisseaux nourriciers et au tissu conjonctif périvasculaire. Les cellules de surcharge semblent provenir soit des cellules du tissu conjonctif périvasculaire, soit des cellules du périoste qui subissent normalement une métaplasie en chondrocytes et forment le cartilage (2).

### **2.2.2.NIVEAU CUTANE ET SOUS CUTANE**

On observe au départ, une infiltration granulomateuse polymorphe contenant des couches de grandes cellules histiocytaires lâches regroupées dans un stroma

vasculaire jonché de lymphocytes et de plasmocytes. Ces cellules histiocytaires ont un cytoplasme abondant et finement granulé. Les cellules du tissu conjonctif interstitiel situées entre les fibres de collagène et les histiocytes périvasculaires présentent par endroit, un aspect transitionnel avec les grandes cellules histiocytaires.

A un stade plus évolué, une granulation basophile apparaît dans les cellules histiocytaires qui deviennent spumeuses et s'accompagnent d'une fibrose.

Finalement, les histiocytes deviennent vacuolaires et dégénèrent, la fibrose devient apparente (6).

### **2.2.3.NIVEAU LARYNGE**

Les cellules de surcharge proviennent des cellules du stroma réticulaire de l'endolarynx et du tissu conjonctif des cordes vocales. Dans le larynx, on peut observer une prolifération et un gonflement des cellules du tissu conjonctif périchondral et du mésothélium garnissant les espaces laryngés articulaires (2).

Les nodules laryngés sont formés de fibres de collagène denses interposées entre des cellules spumeuses, des histiocytes et des cellules mésenchymateuses (59).

### **2.2.4.NIVEAU PULMONAIRE**

Les lésions sont très étendues, plus diffuses et moins nodulaires que dans les autres tissus. Les espaces intra-alvéolaires contiennent des cellules histiocytaires au cytoplasme spumeux (1). La sclérose interstitielle est importante et s'accompagne de larges plages de calcifications. Les aires de condensation contiennent des cellules spumeuses, des lymphocytes, des cellules plasmiques et de rares cellules géantes. Les plaques de cartilage bronchique sont entourées de bandes de fibres de collagène qui présentent par endroits une dégénérescence fibrinoïde.

## **2.2.5.AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX**

### **2.2.5.1.Système nerveux central**

L'atteinte corticale est surtout marquée au niveau des deuxième et troisième couches corticales où l'on observe une perte neuronale accompagnée d'une gliose fibreuse, d'une prolifération microgliale et d'une démyélinisation légère limitée aux régions de déplétion neuronale. Au niveau de l'hippocampe, du putamen et du noyau caudé, on observe aussi une légère perte neuronale avec réaction gliale. Les cellules pyramidales sont distendues et leur noyau refoulé en périphérie suggérant l'accumulation d'une substance de surcharge. Dans le tronc cérébral, les neurones sont distendus au niveau de la protubérance et des noyaux du toit. Au niveau du cervelet, quelques cellules de Purkinje sont distendues et on observe une démyélinisation respectant le hile et le manteau des noyaux dentelés. Enfin, les neurones de la corne antérieure de la moelle épinière sont constamment atteints et présentent une distension de leur cytoplasme et un refoulement de leur noyau en périphérie. Il y a une nécrose neuronale et on observe de nombreux nodules neurophagiques s'accompagnant d'une réaction microgliale et astrocytaire. Parfois une démyélinisation respectant les faisceaux spino-cérébelleux est observée.

### **2.2.5.2.Système nerveux périphérique**

Les cellules de Schwann sont distendues par des inclusions cytoplasmiques mais la myéline est normale. Les axones des neurones sont parfois distendus. La surcharge atteint les cellules ganglionnaires de la racine postérieure de la moelle et les neurones de quelques ganglions du système nerveux autonome.

## **2.2.6.NIVEAU CARDIAQUE**

Les valves aortique et mitrale sont épaissies et présentent des nodules verruqueux au-delà des lignes de fermeture valvulaire. L'endocarde et les cordons tendineux sont aussi atteints (2).

Des granulomes se forment au niveau des valves, du chordae tendineae, du péricarde, des artères coronaires, aortiques et pulmonaires. Ils se caractérisent par la présence de travées d'histiocytes au cytoplasme clair et spumeux, chargé en matériel lipidique, sous l'endothélium endocardique (28).

### **2.2.7.NIVEAU SPLENO-GANGLIONNAIRE**

La rate peut présenter une atteinte granulomateuse caractérisée par la présence de nombreuses cellules spumeuses (1).

Au niveau des ganglions, on observe des nodules granulomateux présentant des cellules de surcharge qui peuvent être nombreuses dans le cortex ainsi que dans les sinus médullaires et détruire l'architecture nodulaire normale (59).

### **2.2.8.NIVEAU HEPATIQUE**

On observe de nombreuses cellules de Kupffer au volume augmenté dont le cytoplasme apparaît vacuolisé. Plusieurs hépatocytes présentent aussi des vacuoles cytoplasmiques (1).

### **2.2.9.TUBE DIGESTIF**

L'intestin grêle présente une hypertrophie des plaques de Peyer et la muqueuse colique des nodules dont le nombre diminue au niveau du colon sigmoïde et qui n'atteignent pas le rectum.

Le tissu lymphoïde intestinal présente des nodules étendus au niveau des plaques de Peyer de l'intestin grêle et de l'appendice. On observe que les cellules

épithélioïdes refoulent le tissu lymphocytaire normal. La partie centrale du nodule est nécrosée, siège d'une importante sclérose collagène (21).

### **2.2.10.MOELLE OSSEUSE**

La moelle osseuse présente des réserves en fer augmentées, des lymphocytes au cytoplasme vacuolisé et quelques rares cellules spumeuses (1).

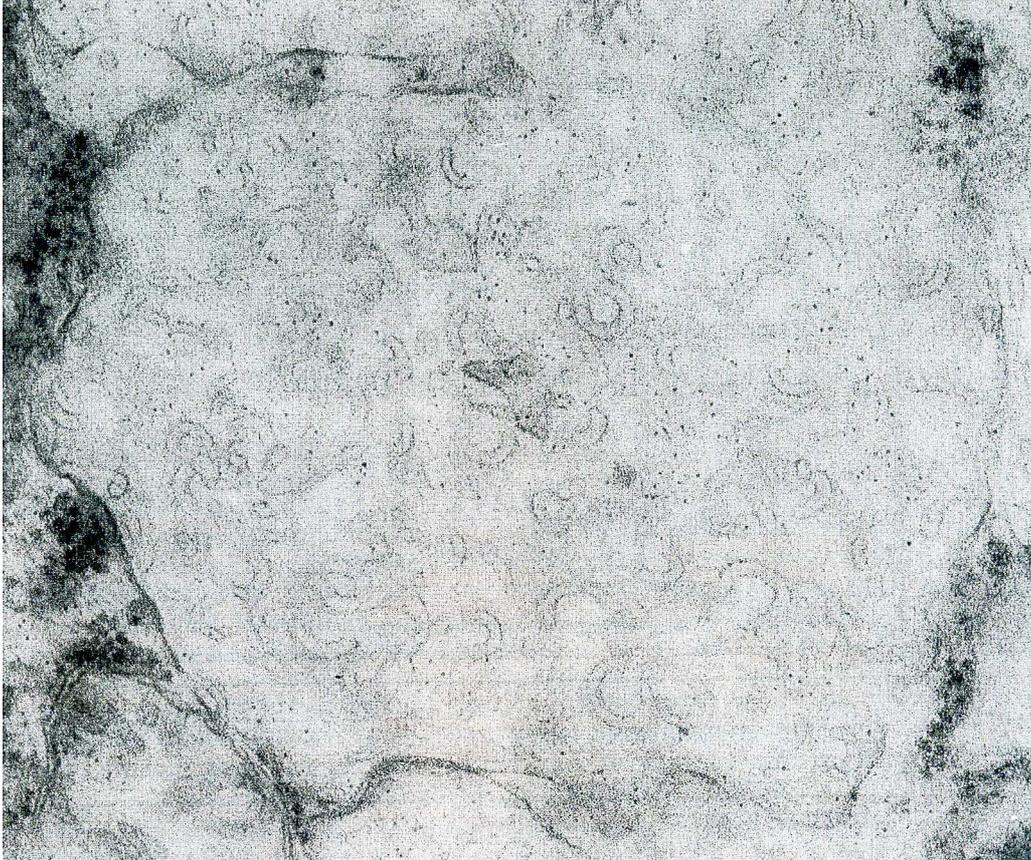
## **2.3.ANALYSE ULTRASTRUCTURALE**

Plusieurs types de structures ont été identifiés au niveau des cellules épithéliales du canal des glandes sudoripares, dans les cellules de Schwann, les histiocytes, les fibroblastes, les cellules de Kupffer et les hépatocytes.

Quatre éléments caractéristiques sont retrouvés chez les patients atteints de la maladie de Farber, cependant ils ne sont pas spécifiques à cette maladie : structures curvilinéaires, corps « banane », structures zébrées et structures lamellaires concentriques (1).

### **2.3.1.STRUCTURES CURVILINEAIRES**

Ces structures sont aussi nommées corps tubulaires, corps tubulaires curvilignes ou corps de Farber. Ce sont des structures tubulaires en forme de virgule constituées de 2 feuillets membranaires simples, denses, séparés d'un espace clair d'environ 17 nm de large.



**Figure 9: structures curvilinéaires (d'après Abenosa et Sibley) (1)**

On les retrouve initialement dans des agrégats compacts et radio-denses à l'intérieur des lysosomes. Au fur et à mesure que le céramide s'accumule, ces agrégats s'agrandissent et ne laissent apparaître que la délimitation partielle d'une membrane unique. Dans les cellules sévèrement atteintes, on observe une confluence d'agrégats voisins entraînant le déplacement et l'oblitération des autres organelles de la cellule : C'est à ce stade avancé que l'on peut observer, en microscopie optique, des cellules présentant un cytoplasme spumeux (1).

Ces structures curvilignes sont les éléments les plus caractéristiques de la maladie de Farber mais elles ne sont pas pour autant pathognomoniques (83 ; 84). On les retrouve dans les fibroblastes (79), les histiocytes, les cellules endothéliales, les cellules du ganglion rétinien (110), les hépatocytes et les cellules de Kupffer.

Elles sont en relation étroite avec plusieurs corps lamellaires concentriques trouvés principalement dans les hépatocytes et avec les structures zébrées dans les cellules du ganglion rétinien. Il a été suggéré que cela traduisait différentes étapes

d'un même processus métabolique ou l'association avec plusieurs types de sphingolipides.

Des structures similaires aux corps curvilignes ont été identifiées dans d'autres maladies de surcharge comme la lipofuscinose céréoïde neuronale et une lipidose rare non classifiée (111 ; 19).

### 2.3.2.CORPS « BANANE »



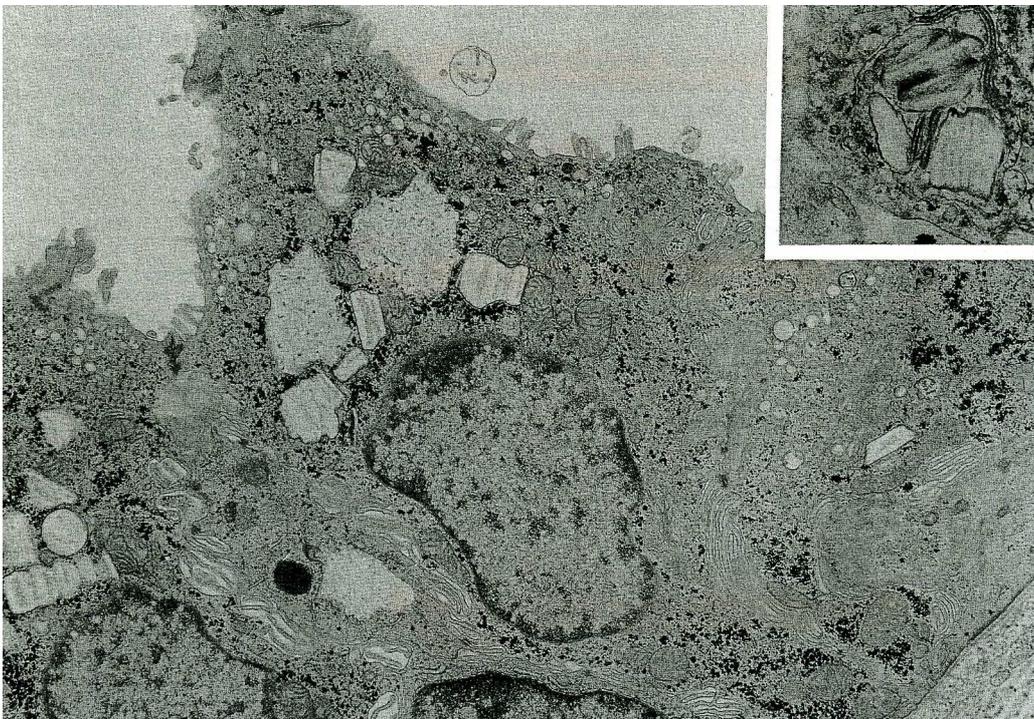
Figure 10: corps banane (d'après Abenosa et Sibley) (1)

Ce sont des structures qui ont une forme en fuseau courbé et qui quand elles sont de petite taille peuvent se trouver complètement liées à la membrane plasmique. Elles sont souvent retrouvées adjacentes à des plus petites structures en forme d'aiguille ou à de larges espaces radio-clairs, ronds, partiellement délimités par une seule membrane.

On les trouve dans les cellules de Schwann (74) et on constate souvent une dégénération myélinique associée.

La spécificité de ces structures à la maladie de Farber n'a pas non plus été établie : des structures similaires qui sont curvilinéaires, de forme éclatée sont retrouvées dans les cellules de Schwann de patients atteints de la maladie de Krabbe.

### 2.3.3.STRUCTURES ZEBREES



**Figure 11: structures zébrées (d'après Abenosa et Sibley) (1)**

Il s'agit de matériels radio-denses disposés en tas parallèles et espacés par des intervalles radio-clairs. L'ensemble de la structure est délimité par une unique membrane.

Ces structures ont été observées au niveau des cellules endothéliales, des neurones et des cellules épithéliales ainsi que dans les cellules épithéliales du canal des glandes sudoripares et les hépatocytes.

On les retrouve fréquemment dans les cas de mucopolysaccharidoses mais ils sont aussi présents dans d'autres sphingolipidoses telles que la gangliosidose généralisée et la leucodystrophie métachromatique (1).

#### **2.3.4.STRUCTURES LAMELLAIRES CONCENTRIQUES**

Elles se composent de matériel lamellaire ayant une apparence membranaire, radio-dense et concentrique.



**Figure 12: structures lamellaires concentriques (d'après Abenosa et Sibley) (1)**

On les retrouve aussi dans la leucodystrophie métachromatique, la gangliosidose généralisée et la maladie de Sandhoff (1).

#### **2.3.5.SPECIFICITE**

Le fait de retrouver des structures curvilignes et des corps « banane » chez un malade suspecté de souffrir d'un trouble métabolique est fortement évocateur d'une maladie de Farber cependant le diagnostic doit être confirmé par une étude de l'activité enzymatique de la céramidase acide (1).

### **2.4.GENETIQUE**

### **2.4.1. GENE DE LA CERAMIDASE ACIDE**

Le brin complet de l'ADNc de la céramidase acide a été isolé à partir de culture de fibroblastes de la peau et du tissu pituitaire en 1996 (42). La séquence complète comprend 2312 paires de bases dont 1185 forment la séquence codante pour un polypeptide de 395 acides aminés. Les sous-unités alpha et bêta de l'acide céramidase sont toutes deux issues du même ADNc.

Le gène humain de la céramidase acide est situé sur le bras court du chromosome 8 (p22-21.3), mesure environ 30 kilobases et contient 14 exons et 13 introns (48). Il est exprimé dans tous les tissus et organes avec des niveaux relativement élevés d'ARNm détectés au niveau du cœur, des reins et du foie (113). La région promoteur en 5' présente un lieu important de régulation. L'analyse de la séquence en amont du premier codon ATG montre de nombreuses séquences possibles de régulation : 9 SP1, 1 AP1 et trois CACC boxes. Il n'a pas été possible de détecter la séquence TATA box au niveau du promoteur (113).

Il est à noter que par hybridation génomique comparative de nombreuses tumeurs solides on a pu y observer une perte récurrente de séquences d'ADN dans la même région que celle où se trouve le gène de la céramidase acide à savoir le chromosome 8p22-21.3. La perte du bras court du chromosome 8 se trouve être associée aux métastases tumorales dans le carcinome hépatocellulaire. De plus, la perte de l'hétérozygotie au niveau du chromosome 8p22-21.3 est une anomalie récurrente dans le carcinome hépatocellulaire, le carcinome du poumon dit « non à petites cellules », le cancer colorectal et le cancer de la prostate ; un fragment issu du chromosome 8p22-21.3 est fréquemment supprimé dans ces maladies. Enfin, deux gènes suspectés d'être suppresseurs tumoraux (DLC-1 et FEZ1) ont été localisés dans cette région. Le gène de la céramidase acide se trouve donc ainsi situé dans une région souvent manquante dans diverses tumeurs humaines ; cependant les relations de cause à effet entre la délétion de cette partie du chromosome et sa tumorigenèse n'ont pas été démontrées (113).

### **2.4.2. MUTATIONS RENCONTREES DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE FARBER**

A ce jour, 17 mutations différentes touchant le gène de l'acide céramidase ont été recensées chez des patients atteints de la maladie de Farber : 12 sont des mutations ponctuelles conduisant à la substitution d'un seul acide aminé, 3 sont dues à des délétions de courte taille à l'intérieur du gène, une fait suite à une fin prématurée de la transcription et une conduit à une fusion anormale de la protéine (61 ; 16).

## **3.MANIFESTATIONS BUCCALES**

### **3.1.DIRECTES**

#### **3.1.1.NODULES BUCCAUX**

##### **3.1.1.1.Sémiologie**

Ces nodules apparaissent de façon inconstante et on les retrouve notamment au niveau gingival (81). Ils sont à rapprocher des nodules sous-cutanés rencontrés au niveau des articulations et des différents points de pression. Leur taille peut varier de 1 à 10 mm (64) et ils évoluent d'une forme papulaire érythémateuse à une forme nodulaire ferme et jaune (87). Ces granulomes sont douloureux, frêles et peuvent être un obstacle à l'ingestion d'aliments et au passage de l'air provoquant des difficultés respiratoires (39).

##### **3.1.1.2.Histopathologie**

Une analyse histo-pathologique de granulome gingival a été réalisée après résection chirurgicale par Haraoka G et coll. en 1997 (39).

Les observations en microscopie optique réalisées précédemment sur des nodules sous-cutanés montraient une accumulation de tissus fibreux autour et à l'intérieur de zones caractérisées par une abondance d'histiocytes et de macrophages (65). De plus, de nombreuses cellules spumeuses sont stockées au sein des granulomes (1).

Le cas présenté par Haraoka et coll. ne montre qu'une granulation non spécifique avec inflammation ; les structures curvilinéaires ou corps de Farber, caractéristiques ultra-structurales de la maladie de Farber, n'ont pas été observées.

### 3.1.2.LANGUE GEOGRAPHIQUE (GLOSSITE EXFOLIATRICE MARGINEE)

La langue géographique ou glossite exfoliatrice marginée a été observée dans un cas de la maladie de Farber (112).

#### 3.1.2.1.Description

Elle se manifeste par une atteinte bénigne de la langue apparaissant le plus souvent au niveau de la pointe, des bords latéraux et du dos de la langue. Plus rarement, les lésions s'étendent à la partie ventrale de celle-ci.

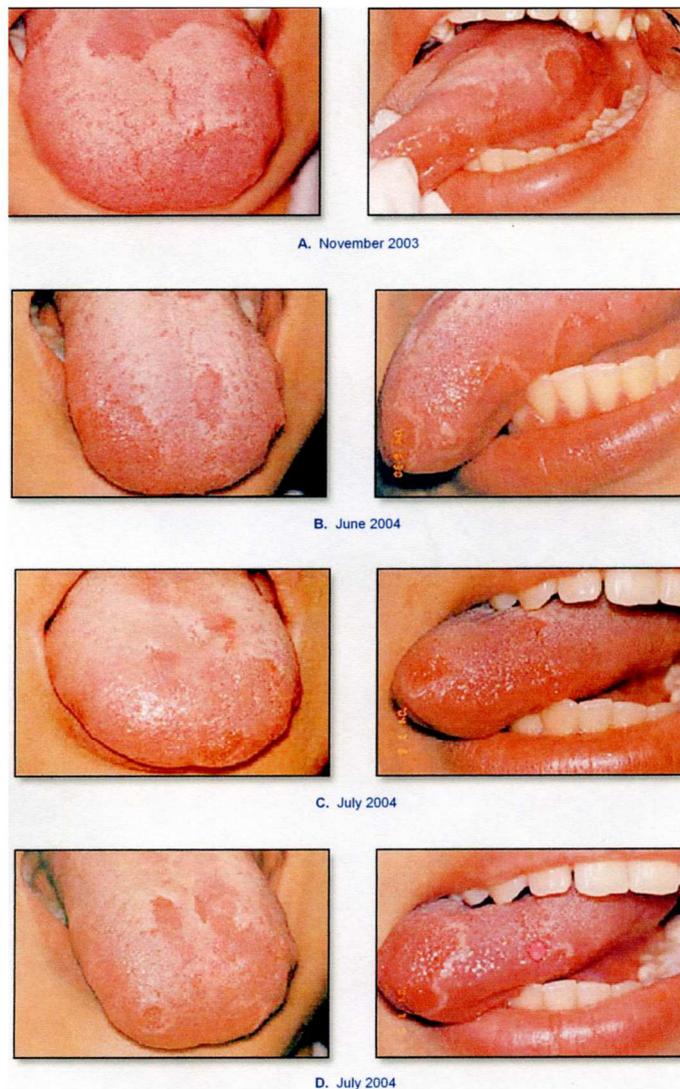


Figure 13: glossite exfoliatrice marginée et migration des lésions (d'après Jainkittivong et Langlais) (40)

La lésion élémentaire se caractérise par une ou plusieurs plaques érythémateuses multifocales, circonscrites et irrégulières bordées d'un liseré blanc ou crèmeux kératinisé légèrement surélevé. La plaque centrale érythémateuse est marquée par une atrophie des papilles filiformes et la partie périphérique se compose de papilles filiformes en régénération ainsi que d'un mélange de kératine et de granulocytes neutrophiles. Dans quelques cas, l'atrophie papillaire est prépondérante et la partie kératosique estompée, on n'observe alors qu'une plaque érythémateuse.

En général, la langue géographique est asymptomatique cependant on peut observer des sensations de brûlure ou une sensibilité aux aliments chauds ou épicés. Dans de rares cas seulement, une douleur significative et persistante peut apparaître.

L'évolution montre des périodes de rémission et d'exacerbation. Dans les périodes de rémission on n'observe pas de cicatrice. Quand la lésion réapparaît sur la langue, elle se situe volontiers à d'autres endroits par rapport à sa localisation initiale (40).

### **3.1.2.2. Autres étiologies**

La langue géographique n'est pas spécifique de la maladie de Farber et se rencontre dans d'autres circonstances. Les autres étiologies possibles sont :

- anomalie congénitale, hérédité (18 ; 47 ; 26)
- Syndrome de Reiter (102)
- troubles hormonaux (100)
- psoriasis (102; 67)
- stress émotionnel (76)
- patients atopiques (asthme et rhinite) (52 ; 53)
- facteurs locaux (langue fissurée) (15 ; 99 ; 75).
- idiopathique

### **3.3.3.MACROGLOSSIE**

La macroglossie est parfois mentionnée dans les symptômes de la maladie de Farber mais le nombre de cas n'a pas été chiffré (109 ; 112).

#### **3.3.3.1.Description**

La macroglossie se caractérise par une augmentation de volume de la langue. On la définit habituellement comme une langue tombante qui s'interpose entre les arcades dentaires. Elle n'est généralement pas douloureuse. On distingue la macroglossie « vraie » d'une pseudomacro glossie qui n'est, elle, que relative : La pseudomacro glossie n'est en fait qu'une augmentation apparente de volume de la langue car la mandibule est de petite taille (60).

Une macroglossie peut être primaire et liée à une hypertrophie ou hyperplasie des muscles linguaux, ou secondaire et liée à une infiltration de tissu normal par des éléments pathologiques (60).

Les conséquences d'une hypertrophie linguale peuvent être :

- ulcération voire nécrose de la pointe de la langue et des éléments comprimés par celle-ci (palais, gencives...) (20)

- troubles ODF : béance antérieure, prognathisme, augmentation de l'angle ramus/corps de la mandibule (77)

- difficultés pour déglutir entraînant des problèmes d'alimentation et en conséquence de développement (61)

- troubles respiratoires ; dans les cas extrêmes : obstruction des voies respiratoires (61)

- troubles psychologiques liés à une respiration bruyante, une difficulté à maintenir la salive dans le milieu buccal, le côté inesthétique d'une langue protubérante et des troubles d'élocution (60).

### **3.3.3.2. Autres étiologies (60)**

- hypothyroïdie
- lymphangiome
- hémangiome
- anomalies chromosomiques dont le syndrome de Beckwith-Wiedemann (101)
- amylose (77)
- hygroma kystique
- kystes dermoïdes
- neurofibromatose
- rhabdomyosarcome (103)
- acromégalie
- lymphome
- syphilis tertiaire
- tuberculose (103)
- tumeurs cancéreuses
- trisomie 21
- syndrome de Melkersson-Rosenthal

### **3.3.4. TROUBLES DE L'ATM**

La maladie de Farber se manifeste par une atteinte constante des articulations et touche particulièrement les doigts, le carpe, les coudes, genoux et chevilles. L'articulation temporo-mandibulaire peut également être touchée (39) et elle présente alors une contracture.

### **3.2.INDIRECTES**

Ce sont des manifestations buccales qui ne sont pas liées à des facteurs biologiques induits par la maladie de Farber mais qui sont la conséquence du handicap moteur lié à cette maladie. Elles sont notamment dues aux contractures articulaires des membres supérieurs et des doigts qui ne permettent pas une hygiène buccale et un contrôle de plaque satisfaisants.

On rencontre ainsi les diverses pathologies buccales favorisées par un manque d'hygiène :

- carie dentaire
- cellulites d'origine dentaire
- gingivites
- parodontites

De plus, du fait de la déminéralisation osseuse rencontrée chez plusieurs patients, ils pourraient s'avérer plus vulnérables aux maladies parodontales.

## **4.DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT**

### **4.1.DIAGNOSTIC**

Des signes cliniques et anathomo-pathologiques permettent de suspecter un cas de maladie de Farber mais le diagnostic positif ne peut être établi qu'après examen biochimique (activité enzymatique).

#### **4.1.1.CLINIQUE**

La maladie de Farber se manifeste le plus communément dans les premiers mois après la naissance et se caractérise par une triade de symptômes : des articulations douloureuses qui se déforment progressivement, des nodules sous-cutanés et une raucité progressive de la voix (81).

Les articulations sont généralement les premières à être affectées, particulièrement les articulations interphalangiennes proximales et distales, les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles et les métatarses (81 ; 16).

Les nodules sous-cutanés apparaissent plutôt à proximité des articulations et au niveau des points de pression. Moins fréquemment on les retrouve au niveau de la conjonctive, les narines, les oreilles et la cavité buccale (81).

#### **4.1.2.EXAMENS BIOLOGIQUES**

##### **4.1.2.1.Microscopie électronique**

L'analyse en microscopie électronique de fibroblastes de la peau ou de leucocytes permet d'observer dans ces cellules la présence de structures curvilinéaires ou « corps de Farber » ainsi que celle de corps « banane » (1 ; 63).

#### **4.1.2.2. Analyses biochimiques**

Ce sont ces examens qui permettent de confirmer avec certitude le diagnostic.

La maladie de Farber est diagnostiquée par la démonstration d'une faible activité enzymatique de la céramidase acide et d'un niveau anormalement élevé de céramide dans des cultures cellulaires issues d'échantillons provenant de biopsies, d'urine ou de leucocytes sanguins (8 ; 24 ; 63 ; 81).

#### **4.1.3. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

##### **4.1.3.1. Arthrite juvénile idiopathique**

Certains patients souffrant de maladie de Farber peuvent être mal pris en charge du fait de l'atteinte des articulations pouvant mener à un diagnostic erroné d'arthrite juvénile. La formation précoce de nodules autour des articulations et la raucité de la voix doit aider à différencier les deux et à demander des analyses lipidiques et enzymatiques montrant l'excès de céramide et la faible activité de céramidase acide (58).

##### **4.1.3.2. Troubles histiocytaires**

La maladie de Farber peut présenter un tableau clinique multi-systémique suggestif d'une histiocytose maligne et doit être considérée un élément de diagnostic différentiel pour les enfants souffrant de désordres multiples du système histiocytaire. Quand il y a une absence de raucité de la voix, la maladie de Farber peut être confondue avec d'autres maladies entraînant des granulomes chez le nouveau né et l'enfant comme la hyalinose systémique infantile, une autre forme de fibromatose hyaline juvénile. La réticulohistocytose multicentrique peut partager certains symptômes de la maladie de Farber comme l'arthrite et les multiples nodules mais elle apparaît plus tardivement chez l'adolescent et le jeune adulte (81).

#### **4.1.4.DIAGNOSTIC PRENATAL**

Un diagnostic prénatal peut être établi en détectant le niveau de céramidase acide dans des cultures issues des villosités chorioniques ou par amniocentèse (24 ; 58).

### **4.2.TRAITEMENT**

#### **4.2.1.TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE**

##### **4.2.1.1.Anti-inflammatoires**

###### **4.2.1.1.1.But**

Diminuer les douleurs articulaires et diminuer le nombre et le taille des nodules.

###### **4.2.1.1.2.Moyens**

Des patients bénéficient d'un traitement à base de stéroïdes (81) et d'autres se sont vus administrer de l'ibuprofène (400mg /jour) (24).

###### **4.2.1.1.3.Résultats**

Chez les patients traités par stéroïdes il n'a été observé ni amélioration de leur arthrite ni diminution des nodules, en nombre et en taille, pendant la période du traitement (24).

Ceux ayant bénéficié d'ibuprofène ont vu un effet minimal sur leurs articulations et les nodules (24).

## **4.2.1.2.Chirurgie des granulomes de la cavité buccale**

### **4.2.1.2.1.But**

Ce type de chirurgie à été réalisé par Haraoka G et coll. en 1997 (39) chez une patiente atteinte de maladie de Farber qui présentait des nodules granulomateux douloureux et de consistance fragile au niveau de la cavité buccale, du pharynx et des paupières. A cause de ces granulomes, elle ne pouvait ingérer que peu de nourriture oralement, était malnutrie - bénéficiant par conséquent d'une nutrition parentérale totale - et risquait de suffoquer.

Le but du traitement chirurgical est donc de permettre au patient de retrouver une alimentation orale en excisant les nodules granulomateux envahissant sa cavité buccale et de permettre une meilleure respiration en libérant ses voies aériennes supérieures.

### **4.2.1.2.2.Moyens**

A partir de l'âge de six ans des exérèses chirurgicales des granulomes gingivaux a été réalisée : 3 fois celles-ci ont été réalisées sous anesthésie locale et une fois sous anesthésie générale.

L'opération sous anesthésie générale a été réalisée à douze ans avec le consentement des parents. La patiente fut placée en position dorsale et la granulectomie réalisée. Les nodules étaient frêles et saignaient facilement. Ils furent excisés en incluant la muqueuse avec un laser KTP. Ce laser a une longueur d'onde de 532 nm ce qui est très proche de celle de l'absorption maximale de l'hémoglobine et permet par conséquent une incision satisfaisante d'un point de vue hémostatique. Aucune protection des dents ne fut utilisée. Pendant l'opération le saignement à partir des granulomes était surveillé et la perte totale de sang fut de 170 ml. Après excision les manques furent recouverts avec des lambeaux muqueux et suturés avec du fil en Vicryl.

Après l'opération la patiente fut transférée en unité de soins intensifs et l'intubation nasotrachéale laissée en place toute la nuit. L'intubation fut retirée sans difficulté et la patiente put réintégrer sa chambre dans des conditions satisfaisantes. (39).

#### **4.2.1.2.3.Résultats**

Un an et demi après l'intervention, la patiente pouvait s'alimenter oralement et présentait de bien meilleures analyses nutritives. De surcroît, et de façon inattendue, son élocution s'est avérée plus distincte. Ses conditions de vie furent donc améliorées et la patiente comme sa famille furent satisfaites du traitement.

Cependant les granulomes sont récidivants et de nouvelles interventions peuvent s'avérer nécessaires. Il apparaît donc que si ce traitement peut améliorer ponctuellement les conditions de vie d'un patient il n'en est pas pour autant définitivement curatif. Il ne permet donc d'intervenir que sur des symptômes de la maladie de Farber mais n'influe pas sur l'évolution générale de celle-ci.

En l'absence de traitement radical de la maladie de Farber il apparaît toutefois que le traitement chirurgical au laser KTP de nodules gingivaux semble apporter un bénéfice aux patients souffrant de cette maladie (39).

### **4.2.2.TRAITEMENT ETIOLOGIQUE**

#### **4.2.2.1.Greffe de moelle osseuse**

##### **4.2.2.1.1.But**

Il s'agit d'apporter à l'organisme une source cellulaire de céramidase acide afin de limiter l'excès de céramide dans les tissus. Dans d'autres maladies de surcharge lysosomale la greffe allogène est utilisée pour fournir une source d'hydrolase et peut s'avérer curative dans certaines conditions (106).

#### **4.2.2.1.2.Moyens**

Une transplantation de moelle osseuse a été réalisée d'une sœur hétérozygote présentant le même système HLA à une jeune patiente de 9 mois et demi atteinte de maladie de Farber et présentant des symptômes modérés de la maladie. Il lui a été administré avant la transplantation un traitement à base de busulfan oral (40mg/m<sup>2</sup> par dose toutes les 6h pendant 4 jours) et de cyclophosphamide par voie intraveineuse (50mg/kg par dose et par jour pendant 4 jours). Elle a aussi reçu un traitement anti rejet par ciclosporine, d'abord intraveineux puis oral, pendant 6 mois (107).

#### **4.2.2.1.3.Résultats**

Les nodules sous-cutanés ont substantiellement diminué en taille un mois après la greffe et ne sont plus visibles ni palpables deux mois après celle-ci. Durant cette période la raucité de la voix a complètement disparue et les capacités de mouvement des genoux, coudes et articulations interphalangiennes ont augmenté. Une diminution de la douleur a été constatée.

Après six mois, les contractures et les douleurs au niveau des articulations ont disparu et on a pu observer une amélioration du développement cognitif et du langage. Mais l'hypotonie subsiste et seuls de modestes progrès dans l'habileté motrice sont réalisés.

Après huit mois et demi, la patiente, âgée de 18 mois, pouvait saisir mais pas transporter les objets, pouvait s'asseoir sans assistance mais ni se tenir debout ni ramper. Au même moment sa voix et son vocabulaire se sont détériorés et elle commença à éprouver des difficultés à avaler. Des analyses de la motilité oropharyngéale ne montrèrent pas de dysfonction de la déglutition, de reflux nasopharyngien ou gastro-oesophagien.

A l'âge de 19 mois le poids, la taille et la circonférence de la tête de la patiente qui avaient jusque là suivis une évolution normale commencèrent à montrer une évolution inférieure à la norme.

A 25 mois et demi, de nouvelles analyses de la déglutition montrèrent un reflux gastropharyngien sévère et une mauvaise coordination de la déglutition avec aspiration trachéale. Une alimentation entérale a commencé.

Les 18 mois suivants, les retards de poids, taille et circonférence craniale s'aggravèrent et la patiente développa une hypotonie progressive, une faiblesse musculaire, une perte du contrôle de sa tête, une incapacité à se tenir assise et une contracture en position fléchie de ses doigts, genoux et chevilles. De nouvelles observations neurologiques montrèrent un opistotonos (contraction généralisée de la tête, du tronc et des membres) et un affaissement de la langue.

La patiente nécessita de multiples hospitalisations pour stress respiratoire, bronchospasmes et pneumonies et décéda 28 mois après la transplantation à cause d'une déficience respiratoire. Il est à noter que la raucité de la voix et les nodules sous-cutanés ne sont jamais réapparus (107).

D'un point de vue biologique, le taux d'activité de céramidase acide dans les leucocytes sanguins périphérique passa de 6% avant la transplantation à 44% (soit le taux du donneur hétérozygote) 6 semaines après. De nombreuses analyses montrèrent une perte progressive de cellules issues du donneur au niveau de la circulation sanguine périphérique jusqu'à ce qu'on n'en trouve plus que 1% 21 mois après la greffe (contre 50% à huit mois et demi). Cependant, l'activité de la céramidase acide dans les leucocytes est restée dans des taux observés chez l'hétérozygote malgré la perte de cellules du donneur dans la circulation. Ceci suggère une production d'hydrolase maintenue par des cellules différentes des cellules circulatoires du donneur. Clairement, les cellules dérivées du donneur n'ayant pas été détectées dans la circulation périphérique ont continué la production de céramidase acide laquelle a été ensuite reprise par les leucocytes résidents. Il est suggéré que les cellules du donneur ont repeuplé les cellules hépatiques de Kupffer, les macrophages des alvéoles pulmonaires, les cellules cutanées de Langerhans et les macrophages tissulaires - c'est à dire les composants du système mononucléaire

de phagocytose – en dépit du retour de l'hématopoïèse par les cellules d'origine du receveur. Ces cellules non circulatoires issues du donneur ont pu transférer la céramidase acide aux leucocytes résidents soit par contact cellulaire direct ou par sécrétion de l'hydrolase dans le plasma puis endocytose par les cellules du patient (107).

La régression complète de la raucité vocale et des lipogranulomes peut être expliquée par la présence de macrophages donneurs dans les tissus sous-muqueux et sous-cutanés. Malgré la persistance d'une activité enzymatique de la céramidase acide dans les leucocytes, la perte de cellules circulatoires du donneur est associée à la dégradation de l'état neurologique et du neurodéveloppement de l'enfant. Des études précliniques avaient montré que la microglie était progressivement et complètement remplacée par des cellules du donneur après la greffe et transférait aux neurones du système nerveux central l'hydrolase lysosomale. Le repeuplement entier du compartiment microglial après une greffe de moelle est 4 fois plus long que pour le système phagocytaire mononucléaire et nécessite au moins 1 an chez l'homme ; une hématopoïèse soutenue issue des cellules du donneur est apparemment nécessaire pendant toute cette période pour produire une quantité adéquate de progéniteurs des macrophages du système nerveux central (107).

Le manque d'implantation de cellules hématopoïétiques donneuses ne permet pas d'établir de conclusion définitive sur les effets d'une greffe de moelle osseuse sur les manifestations neurologiques de la Maladie de Farber. Même avec une implantation durable et solide, l'éventualité qu'une greffe de moelle puisse stabiliser ou empêcher la dégénérescence neurologique chez des patients avec une atteinte minimale du système nerveux central au moment de la transplantation reste indécise. Du fait de la lenteur de la repopulation du système phagocytaire cérébral il apparaît que seule une greffe réalisée très tôt – dans les premières semaines de la vie – pourrait stabiliser le statut neurologique des patients en maximisant le temps de remplacement de la microglie par des cellules enzymatiquement normales. En revanche, pour les patients présentant un phénotype plus léger avec une espérance de vie plus longue et peu ou pas d'atteinte neurologique – type 2 et 3 – une greffe de moelle osseuse pourrait potentiellement s'avérer curative (23). Dans cette situation,

la mortalité relative à la transplantation doit être mise en balance avec le gain espéré pour le patient – lipogranulomes, voix rauque, perte de mobilité articulaire (107).

#### **4.2.2.2. Thérapie génique**

##### **4.2.2.2.1. But**

Les traitements actuels de la Maladie de Farber sont principalement symptomatiques puisque pour l'instant, aucun d'entre eux ne permet d'agir sur le déficit enzymatique en cause. Si la greffe de moelle osseuse permet d'éradiquer une partie des symptômes, elle n'est possible que lorsqu'un donneur ciblé est disponible et d'autre part, elle n'a pas montré, à l'heure actuelle, d'efficacité sur les troubles neurologiques dont sont victimes nombre de patients affectés par cette maladie (72).

La thérapie génique pourrait permettre un traitement curatif dans la mesure où des vecteurs comme les rétrovirus ont la possibilité de s'intégrer à long terme dans les cellules traitées et leur progéniture (55).

##### **4.2.2.2.2. Moyens**

La Maladie de Farber est une cible intéressante pour la thérapie génique car elle est causée par une anomalie n'incluant qu'un seul gène ; de plus, la séquence d'ADNc de la céramidase acide a été clonée (48).

Il a déjà été montré in vitro que l'infection de cellules issues d'un patient atteint de Maladie de Farber par un rétrovirus permettant l'expression de céramidase acide pouvait restaurer leur activité enzymatique. Les rétrovirus offrent l'avantage d'insérer leur ADN viral dans le génome des cellules de l'hôte et de le transmettre ainsi à leur descendance ce qui autorise un transfert de gène sur le long terme (54). De surcroît, l'enzyme sécrétée par ces cellules peut être intégrée par endocytose à des cellules non transfectées en suivant la voie du mannose 6 phosphate et restaurer ainsi leur activité enzymatique (55). Ce phénomène nommé coopération métabolique est

important pour la thérapie génique car il permet à un nombre limité de cellules transfectées par le virus d'avoir un meilleur effet thérapeutique.

Des résultats similaires ont été observés avec un nouveau rétrovirus recombinant et un lentivirus ; l'étude de ces nouveaux vecteurs a été développée in vivo (72). Le nouveau rétrovirus est basé sur une séquence virale permettant une meilleure expression transgénique et est doté d'une enveloppe qui n'est pas inactivée par le sérum humain. Un lentivirus a été développé pour sa capacité à transfecter des populations cellulaires se divisant plus lentement et le tropisme de son enveloppe envers des cellules telles que les progéniteurs hématopoïétiques et certaines cellules neurales. Les 2 vecteurs sont équipés de marqueurs CD25 humains afin de suivre et étudier les cellules infectées par les virus mais aussi de pouvoir utiliser ces marqueurs comme cible antigénique pour éliminer les cellules transfectées en cas de mutations et de développement d'une leucémie (72).

#### **4.2.2.2.3.Résultats**

Les mesures ont montré que l'activité enzymatique des cellules porteuses du virus avait augmenté significativement et que la quantité de céramide stocké avait diminué. Il a aussi été montré que l'enzyme fonctionnelle était sécrétée et pouvait être prise en charge et utilisée par des cellules non traitées par le virus. De plus, les cellules transfectées par le virus sécrètent une plus bien plus grande quantité de céramidase acide que des fibroblastes normaux ce qui laisse espérer un meilleur effet thérapeutique in vivo par rapport à une transplantation utilisant les cellules d'un donneur normal (72).

L'effet de l'administration d'un lentivirus exprimant la céramidase acide et le marqueur CD25 humain a été testé sur des animaux en période néonatale : Le fait que la barrière hémato-encéphalique et le système immunitaire ne soient pas complètement développés contribuent à une meilleure efficacité du traitement en facilitant le passage vers le cerveau et la tolérance aux cellules porteuses du virus. De plus, l'administration du traitement avant l'apparition des symptômes prévient les dommages irréversibles causés au système nerveux central. Chez la souris il a été montré une persistance des vecteurs et une expression de céramidase acide transgénique en quantité et à long terme (72).

L'administration des vecteurs au niveau des cellules souches hématopoïétiques fournit une source d'enzyme circulatoire et les cellules descendantes peuvent se différencier en cellules résidant dans tout l'organisme dont les cellules microgliales du cerveau. L'injection néonatale des virus via la veine temporale a montré leur intégration dans de nombreux types cellulaires ce qui permettrait d'avoir un meilleur effet thérapeutique sur les effets neurologiques de la maladie de Farber. De plus, l'apport en cellules traitées au cerveau pourrait être facilité en utilisant des facteurs de croissance vasculaire et endothéliaux afin de perméabiliser la barrière hémato-encéphalique (72).

Toutefois cette approche est limitée à un diagnostic précoce (prénatal ou néonatal) de la maladie et de plus amples études doivent être réalisées sur des modèles animaux avant d'envisager une application humaine pour ces nouveaux traitements (72).

## CONCLUSION

La Maladie de Farber est une maladie génétique rare qui affecte le gène de la céramidase acide et entraîne une surcharge de céramide dans tous les tissus de l'organisme.

Elle se manifeste principalement par une atteinte des articulations, l'apparition de nodules sous-cutanés, une raucité de la voix et une atteinte plus ou moins sévère du système nerveux. Elle est souvent mortelle.

On peut également retrouver des manifestations buccales de cette maladie telles que des nodules gingivaux ou des affections de la langue comme la macroglossie ou la langue géographique, ainsi qu'une contracture de l'articulation temporo-mandibulaire.

Si le traitement de la Maladie de Farber est pour l'instant principalement symptomatique et si son pronostic reste mauvais dans les atteintes sévères, des avancées prometteuses, bien qu'encore expérimentales, ont été réalisées en matière de traitement de cette maladie. Il se pourrait donc que le chirurgien dentiste au vu, d'une part de l'espérance de vie prolongée dans les cas moins sévères, et d'autre part de l'évolution des traitements, soit exceptionnellement amené à rencontrer des patients atteints de Maladie de Farber et présentant des symptômes buccaux en rapport avec celle-ci.

Enfin, les nouveaux traitements espérés pourraient amener le praticien à devoir prendre des précautions particulières en rapport avec ceux-ci et une conduite à tenir devrait alors être proposée.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1. ABENOZA P et SIBLEY RK.**

Farber's disease: a fine structural study.

Ultrastruct Pathol 1987;**11**(4):397-403.

**2. ABUL-HAJ SK, MARTZ DG, DOUGLAS WF et GEPPERT LJ.**

Farber's disease. Report of a case with observations on its histogenesis and notes on the nature of the stored material.

J Pediatr 1962;**61**:221-232.

**3. BÁNÓCZY J, SZABÓ L et CSIBA A.**

Migratory glossitis. A clinical-histologic review of seventy cases.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975;**39**(1):113-121.

**4. BÄR J, LINKE T, FERLINZ K et coll.**

Molecular analysis of acid ceramidase deficiency in patients with Farber disease.

Hum Mutat 2001;**17**(3):199-209.

**5. BARENHOLZ Y, ROITMAN R et GATT S.**

Enzymatic hydrolysis of sphingolipids. II. Hydrolysis of sphingomyelin by an enzyme from rat brain.

J. Biol Chem 1966;**241**(16):3731-3737.

**6. BARRIÈRE H et GILLOT F.**

La lipogranulomatose de Farber.

Nouv Presse Med 1972;**2**(12):767-770.

**7. BARTON DH, SPIER SK et CROVELLO TJ.**

Benign migratory glossitis and allergy.

Pediatr Dent 1982;**4**(3):249-250.

**8. BEDIA C, CAMACHO L, ABAD JL et coll.**

A simple fluorogenic method for determination of acid ceramidase activity and diagnosis of Farber disease.

J Lipid Res 2010;**51**(12):3542-3547.

**9. BRADY RO et KOVAL GJ.**

The enzymatic synthesis of sphingosine.

J Biol Chem 1958;**233**(1):26-31.

**10. BRAUN PE, MORELL P et RADIN NS.**

Synthesis of C18- and C20-dihydrosphingosines, ketodihydrosphingosines, and ceramides by microsomal preparations from mouse brain.

J Biol Chem 1970;**245**(2):335-341.

**11. BRAUN PE et SNELL EE.**

The biosynthesis of dihydrosphingosine in cell-free preparations of *Hansenula ciferri*.

Proc Natl Acad Sci USA 1967;**58**(1):298-303.

**12. CALLAHAN JW, KHALIL M et PHILIPPART M.**

Sphingomyelinases in human tissues. II. Absence of a specific enzyme from liver and brain of Niemann-Pick disease, type C.

Pediatr Res 1975;**9**(12):908–913.

**13. CHIGORNO V, VALSECCHI M et SONNINO S.**

Biosynthesis of gangliosides containing C18:1 and C20:1 [3-<sup>14</sup>C]sphingosine after administrating [1-<sup>14</sup>C]palmitic acid and [1-<sup>14</sup>C]stearic acid to rat cerebellar granule cells in culture.

Eur J Biochem 1994; **221**(3):1095-1101.

**14. CHOJNACKI T et DALLNER G.**

The biological role of dolichol.

Biochem J 1988;**251**(1):1-9.

**15. CHOSACK A, ZADIK D et EIDELMAN E.**

The prevalence of scrotal tongue and geographic tongue in 70,359 israeli school children.

Community Dent Oral Epidemiol 1974;**2**(5):253-257.

**16. CVITANOVIC-SOJAT L, JURASKI RG, SABOURDY F et coll.**

Farber lipogranulomatosis type 1 - Late presentation and early death in a Croatian boy with a novel homozygous ASAH1 mutation.

Eur J Paediatr Neurol 2011;**15**(2):171-173.

**17. DA VEIGA PEREIRA L, DESNICK RJ, ADLER DA et coll.**

Regional assignment of the human acid sphingomyelinase gene (SMPD1) by PCR analysis of somatic cell hybrids and in situ hybridization to 11p15.1-p15.4.

Genomics 1991;**9**(2):229–234.

**18. DAWSON TA et PIELOU WD.**

Geographical tongue in three generations.  
Br J Dermatol 1967;**79**(12):678-681.

**19. DE BAECQUE CM, POLLACK MA et SUZUKI K.**

Late infantile neuronal storage disease with curvilinear bodies.  
Arch Pathol Lab Med 1976;**100**(3):139-144.

**20. DOLAN EA, RISKI JE et MASON RM.**

Macroglossia: clinical considerations.  
Int J Orofacial Myology 1989;**15**(2):4-7.

**21. DUSTIN P, TONDEUR M, JONNIAUX G et coll.**

La maladie de Farber: étude anatomoclinique et ultrastructurale.  
Bull Acad R Med Belg 1974;**13**(9):733-762.

**22. EL BAWAB S, BIRBES H, RODDY P et coll.**

Biochemical characterization of the reverse activity of rat brain ceramidase. A CoA-independent and fumonisin B1-insensitive ceramide synthase.  
J Biol Chem 2001;**276**(20):16758-16766.

**23. ELHERT K, ROTH J, FROSCHE M et coll.**

Farber's disease without central nervous system involvement: bone-marrow transplantation provides a promising new approach.  
Ann Rheum Dis 2006;**65**(12):1665-1666.

**24. EL SHARKAWY L, ABDALLAH H et MARZOUK S.**

Farber disease: a cause of hoarseness of the voice in children.  
Rev Laryngol Otol Rhinol 2000;**121**(4):261-265.

**25. FARBER S.**

A lipid metabolic disorder – disseminated “lipogranulomatosis”- a syndrome with similarity to, and important difference from, Niemann-Pick and Hand-Schüller-Christian disease.  
Am J Dis Child 1952;**84**(4):499.

**26. FENERLI A, PAPANICOLAOU S, PAPANICOLAOU M et LASKARIS G.**

Histocompatibility antigens and geographic tongue.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;**76**(4):476-479.

- 27. FERLINZ K, KOPAL G, BERNARDO K et coll.**  
Human acid ceramidase: processing, glycosylation, and lysosomal targeting.  
J Biol Chem 2001;**276**(38):35352-35360.
- 28. FERRANS VJ, RODRIGUEZ ER et MCALLISTER HA JR.**  
Granulomatous inflammation of the heart.  
Heart Vessels 1985;**1**(Suppl.):262-270.
- 29. FUJINO Y et NAKANO M.**  
Enzymatic conversion of labeled ketodihydrosphingosine to ketosphingosine in rat liver particulates.  
Biochim Biophys Acta 1971;**239**(2):273-279.
- 30. FÜRST W et SANDHOFF K.**  
Activator proteins and topology of lysosomal sphingolipid catabolism.  
Biochim Biophys Acta 1992;**1126**(1):1-16.
- 31. GRASSME H, JEKLE A, RIEHLE A et coll.**  
CD95 signaling via ceramide-rich membrane rafts.  
J Biol Chem 2001;**276**(23):20589-20596.
- 32. GRAY GM et WHITE RJ.**  
Glycosphingolipids and ceramides in human and pig epidermis.  
J Invest Dermatol 1978;**70**(6):336-341.
- 33. GULBINS, E.**  
Regulation of death receptor signaling and apoptosis by ceramide.  
Pharmacol Res 2003;**47**(5):393–399.
- 34. HAKOGI T, MONDEN Y, TAICHI M et coll.**  
Synthesis of sphingomyelin carbon analogues as sphingomyelinase inhibitors.  
J Org Chem 2002;**67**(14):4839–4846.
- 35. HAMADA M, LIKUBO K, ISHIKAWA Y et coll.**  
Biological activities of alpha-mangostin derivatives against acidic sphingomyelinase.  
Bioorg Med Chem Lett 2003;**13**(19):3151–3153.
- 36. HAMMOND RK et SWEELEY CC.**  
Biosynthesis of unsaturated sphingolipid bases by microsomal preparations from oysters.  
J Biol Chem 1973;**248**(2):632-640.

**37. HANNUN YA.**

The sphingomyelin cycle and the second messenger function of ceramide.  
J Biol Chem 1994;**269**(5):3125-3128.

**38. HANNUN YA et OBEID LM.**

Ceramide: an intracellular signal for apoptosis.  
Trends Biochem Sci 1995;**20**(2):73-77.

**39. HARAOKA G, MURAOKA M, YOSHIOKA N, et coll.**

First case of surgical treatment of Farber's disease.  
Ann Plast Surg 1997;**39**(4):405-410.

**40. JAINKITTIVONG A et LANGLAIS RP.**

Geographic tongue: clinical characteristics of 188 cases.  
J Contemp Dent Pract 2005;**6**(1):123-135.

**41. KASPER D, DITTMER F, VON FIGURA K et POHLMANN R.**

Neither type of mannose 6-phosphate receptor is sufficient for targeting of lysosomal enzymes along intracellular routes.  
J Cell Biol 1996;**134**(3):615-623.

**42. KOCH J, GÄRTNER S, LI CM et coll.**

Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase. Identification Of the first molecular lesion causing Farber disease.  
J Biol Chem 1996;**271**(51):33110-33115.

**43. KOGA M, ISHIHARA T, UCHINO F et FUJIWAKI T.**

An autopsy case of Farber's lipogranulomatosis in a Japanese boy with gastrointestinal involvement.  
Acta Pathol Jpn 1992;**42**(1):42-48.

**44. KOLESNICK RN et KRÖNKE M.**

Regulation of ceramide production and apoptosis.  
Annu Rev Physiol 1998;**60**:643-665.

**45. KOLZER M, ARENZ C, FERLINZ K et coll.**

Phosphatidylinositol-3,5-bisphosphate is a potent and selective inhibitor of acid sphingomyelinase.  
Biol Chem 2003;**384**(9):1293–1298.

**46. KRIVIT W et HAMMARSTRÖM S.**

Identification and quantitation of free ceramides in human platelets.  
J Lipid Res 1972;**13**(4):525-530.

**47. KURAMOTO Y, TADAKI T, HATCHOME N et TAGAMI H.**

Geographic tongue in two siblings.  
Dermatologica 1987;**174**(6):298-302.

**48. LI CM, PARK JH, HE X et coll.**

The human acid ceramidase gene (ASAH): structure, chromosomal location, mutation analysis, and expression.  
Genomics 1999;**62**(2):223-231.

**49. LINKE T, WILKENING G, SADEGHLAR F et coll.**

Interfacial regulation of acid ceramidase activity. Stimulation of ceramide degradation by lysosomal lipids and sphingolipid activator proteins.  
J Biol Chem 2001;**276**(8):5760-5768.

**50. LIU P et ANDERSON RG.**

Compartmentalized production of ceramide at the cell surface.  
J Biol Chem 1995;**270**(45):27179-27185.

**51. MALISAN F et TESTI R.**

Lipid signaling in CD95-mediated apoptosis.  
FEBS Lett 1999;**452**(1/2):100-103.

**52. MARKS R et CZARNY D.**

Geographic tongue: sensitivity to the environment.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984;**58**(2):156-159.

**53. MARKS R et SIMONS MJ.**

Geographic tongue: a manifestation of atopy.  
Br J Dermatol 1979;**101**(2):159-162.

**54. MEDIN JA et KARLSSON S.**

Viral vectors for gene therapy of hematopoietic cells  
Immunotechnology 1997;**3**(1): 3-19.

**55. MEDIN JA, TAKENATA T, CARPENTIER S et coll.**

Retrovirus-mediated correction of the metabolic defect in cultured Farber disease cells.

Hum Gene Ther 1999;**10**(8):1321-1329.

**56. MERRILL AH JR, VAN ECHTEN G, WANG E, et SANDHOFF K.**

Fumonisin B1 inhibits sphingosine (sphinganine) N-acyltransferase and de novo sphingolipid biosynthesis in cultured neurons in situ.

J Biol Chem 1993;**268**(36):27299-27306.

**57. MICHEL C, VAN ECHTEN-DECKERT G, ROTHER J et coll.**

Characterization of ceramide synthesis. A dihydroceramide desaturase introduces the 4,5-trans-double bond of sphingosine at the level of dihydroceramide.

J Biol Chem 1997;**272**(36):22432-22437.

**58. MONDAL RK, NANDI M, DATTA S et HIRA M.**

Disseminated lipogranulomatosis.

Indian Pediatr 2009;**46**(2):175-177.

**59. MOSER HW, PRENSKY AL, WOLFE HJ et ROSMAN NP.**

Farber's lipogranulomatosis. Report of a case and demonstration of an excess of free ceramide and ganglioside.

Am J Med 1969;**47**(6):869-890.

**60. MURTHY P et LAING MR.**

Macroglossia.

Br Med J 1994;**309**(6966):1386-1387.

**61. MYER CM 3rd, HOTALING AJ et REILLY JS.**

The diagnosis and treatment of macroglossia in children.

Ear Nose Throat J 1986;**65**(10):444-448.

**62. OKINO N, HE X, GATT S et coll.**

The reverse activity of human acid ceramidase.

J Biol Chem 2003;**278**(32):29948-29953.

**63. PARK JH et SCHUCHMAN EH.**

Acid ceramidase and human disease.

Biochim Biophys Acta 2006;**1758**(12); 2133-2138.

**64. PAVONE L, MOSER HW, MOLLICA F et coll.**

Farber's lipogranulomatosis: ceramidase deficiency and prolonged survival in three relatives.

Johns Hopkins Med J 1980;**147**(5):193-196.

**65. PELLISIER JF, BERARD-BADIER M et PINSARD N.**

Farber's disease in two siblings, sural nerve and subcutaneous biopsies by light and electron microscopy.

Acta Neuropathol 1986;**72**(2):178-188.

**66. PERRY DK, CARTON J, SHAH AK et coll.**

Serine palmitoyltransferase regulates de novo ceramide generation during etoposide-induced apoptosis.

J Biol Chem 2000;**275**(12):9078-9084.

**67. POGREL MA et CRAM D.**

Intraoral findings in patients with psoriasis with a special reference to ectopic geographic tongue (erythema circinata).

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;**66**(2):184-189.

**68. POHLMANN R, BOEKER MW et VON FIGURA K.**

The two mannose 6-phosphate receptors transport distinct complements of lysosomal proteins.

J Biol Chem 1995;**270**(45):27311-27318.

**69. PONTING CP.**

Acid sphingomyelinase possesses a domain homologous to its activator proteins: saposins B and D.

Protein Sci 1994;**3**(2):359-361.

**70. QUINTERN LE, SCHUCHMAN EH, LEVRAN O et coll.**

Isolation of cDNA clones encoding human acid sphingomyelinase: occurrence of alternatively processed transcripts.

EMBO J 1989;**8**(9):2469-2473.

**71. QUINTERN LE, WEITZ G, NEHRKORN H et coll.**

Acid sphingomyelinase from human urine: purification and characterization.

Biochim Biophys Acta 1987;**922**(3):323-336.

**72. RAMSUBIR S, NONAKA T, GIRBÈS CB et coll.**

In vivo delivery of human acid ceramidase via cord blood transplantation and direct injection of lentivirus as novel treatment approaches for Farber disease.

Mol Genet Metab 2008;**95**(3):133-141.

**73. RAMU Y, XU Y et LU Z.**

Inhibition of CFTR Cl<sup>-</sup> channel function caused by enzymatic hydrolysis of sphingomyelin.

Proc Natl Acad Sci USA 2007;**104**(15):6448-6453.

**74. RAUCH HJ et AUBÖCK L.**

"Banana bodies" in disseminated lipogranulomatosis (Farber's disease).

Am J Dermatopathol 1983;**5**(3):263-266.

**75. REDMAN RS.**

Prevalence of geographic tongue, fissured tongue, median rhomboid glossitis, and hairy tongue among 3,611 Minnesota schoolchildren.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1970;**30**(3):390-395.

**76. REDMAN RS, VANCE FL, GORLIN RJ et coll.**

Psychological component in the etiology of geographic tongue.

J Dent Res 1966;**45**(5):1403-1408.

**77. RIZER FM, SCHECHTER GL et RICHARDSON MA.**

Macroglossia: etiologic considerations and management techniques.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1985;**8**(3):225-236.

**78. ROTHER J, VAN ECHTEN G, SCHWARZMANN G et SANDHOFF K.**

Biosynthesis of sphingolipids: dihydroceramide and not sphinganine is desaturated by cultured cells.

Biochem Biophys Res Commun 1992;**189**(1):14-20.

**79. RUTSAERT J, TONDEUR M, VAMOS-HURWITZ E et DUSTIN P.**

The cellular lesions of Farber's disease and their experimental reproduction in tissue culture.

Lab Invest 1977;**36**(5):474-480.

**80. SAMUELSSON K et ZETTERSTRÖM R.**

Ceramides in a patient with lipogranulomatosis (Farber's disease) with chronic course.

Scand J Clin Lab Invest 1971;**27**(4):393-405.

**81. SANA C, LARBI E, SAMIR A et coll.**

Farber disease in a newborn.  
Pediatr Dermatol 2009;**26**(1):44-46.

**82. SANTANA P, PEÑA LA, HAIMOVITZ-FRIEDMAN A et coll.**

Acid sphingomyelinase-deficient human lymphoblasts and mice are defective in radiation-induced apoptosis.  
Cell 1996;**86**(2):189-199.

**83. SCHMOECKEL C.**

Subtle clues to diagnosis of skin diseases by electron microscopy. "Farber bodies" in disseminated lipogranulomatosis (Farber's disease).  
Am J Dermatopathol 1980;**2**(2):153-156.

**84. SCHMOECKEL C et HOHLFED M.**

A specific ultrastructural marker for disseminated lipogranulomatosis (Faber).  
Arch Dermatol Res 1979;**266**(2):187-196.

**85. SCHUCHMAN EH, SUCHI M, TAKAHASHI T et coll.**

Human acid sphingomyelinase. Isolation, nucleotide sequence and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs.  
J Biol Chem 1991;**266**(13):8531–8539.

**86. SCRIBNEY M.**

Enzymatic synthesis of ceramide.  
Biochim Biophys Acta 1966;**125**(3); 542-547.

**87. SINGHI PD, PADMINI P et MANTRI SB.**

Farber's disease.  
Indian Pediatr 1991;**28**(11):1338-1341.

**88. STOFFEL W, ASSMANN G et BISTER K.**

Metabolism of sphingosine bases. XVII. Stereospecificities in the introduction of the 4t-double bond into sphinganine yielding 4t-sphingenine (sphingosine).  
Hoppe Seylers Z Physiol Chem 1971; **352**(11):1531-1544.

**89. SUGITA M, CONNOLLY P, DULANEY JT et MOSER HW.**

Fatty acid composition of free ceramides of kidney and cerebellum from a patient with Farber's disease.  
Lipids 1973;**8**(7):401-406.

**90. TABAS, I.**

Secretory sphingomyelinase.  
Chem Phys Lipids 1999;**102**(1/2):123–130.

**91. TAGUCHI M, GODA K, SUGIMOTO K et coll.**

Biological evaluation of sphingomyelin analogues as inhibitors of sphingomyelinase.  
Bioorg Med Chem Lett 2003;**13**(21):3681–3684.

**92. TAO RV, SWEELEY CC et JAMIESON GA.**

Sphingolipid composition of human platelets.  
J Lipid Res 1973;**14**(1):16-25.

**93. TATTI M, SALVIOLI R, CIAFFONI F et coll.**

Structural and membrane-binding properties of saposin D.  
Eur J Biochem 1999;**263**(2):486-494.

**94. VACCARO AM, CIAFFONI F, TATTI M et coll.**

pH-dependent conformational properties of saposins and their interactions with phospholipid membranes.  
J Biol Chem. 1995;**270**(51):30576-30580.

**95. VACCARO AM, SALVIOLI R, BARCA A et coll.**

Structural analysis of saposin C and B. Complete localization of disulfide bridges.  
J Biol Chem 1995;**270**(17):9953-9960.

**96. VARKI A.**

Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct.  
Glycobiology 1993;**3**(2):97-130.

**97. VENABLE ME, LEE JY, SMYTH MJ et coll.**

Role of ceramide in cellular senescence.  
J Biol Chem 1995;**270**(51):30701-30708.

**98. VITAL C, BATTIN J, RIVEL J et HEHUNSTRE JP.**

Aspects ultrastructuraux des lésions du nerf périphérique dans un cas de maladie de Farber.  
Rev Neurol (Paris) 1976;**132**(6):419-423.

**99. VÖRÖS-BALOG T, VINCZE N et BANOCZY J.**

Prevalence of tongue lesions in Hungarian children.  
Oral Dis 2003;**9**(2):84-87.

**100. WALTIMO J.**

Geographic tongue during a year of oral contraceptive cycles.  
Br Dent J 1991;**171**(3/4):94-96.

**101. WANG E, NORRED WP, BACON CW et coll.**

Moniliforme Inhibition of sphingolipid biosynthesis by fumonisins. Implications for diseases associated with Fusarium.  
J Biol Chem 1991;**266**(22):14486-14490.

**102. WEATHERS DR, BAKER G, ARCHARD HO et BURKES EJ Jr.**

Psoriasiform lesions of the oral mucosa (with emphasis on "ectopic geographic tongue").  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1974;**37**(6):872-288.

**103. WEISS LS et WHITE JA.**

Macroglossia: a review.  
J LA State Med Soc 1990;**142**(8):13-16.

**104. WYSOCKI GP et DALEY TD.**

Benign migratory glossitis in patients with juvenile diabetes.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;**63**(1):68-70.

**105. YAMANAKA T et SUZUKI K.**

Acid sphingomyelinase of human brain: purification to homogeneity.  
J. Neurochem 1982;**38**(6):1753-1764.

**106. YEAGER AM**

Hematopoietic cell transplantation in storage diseases.  
In: BLUME K, FORMAN SJ, THOMAS ED, eds. Hematopoietic Cell Transplantation.  
2<sup>e</sup> ed.  
Malden: Blackwell Science, 1999:1182-1191.

**107. YEAGER AM, ARMFIELD UHAS K, COLES CD et coll.**

Bone marrow transplantation for infantile ceramidase deficiency (Farber disease).  
Bone Marrow Transplant 2000;**26**(3): 357-363.

**108. YOKOMATSU T, MURANO T, AKIYAMA T et coll.**

Synthesis of non-competitive inhibitors of sphingomyelinases with significant activity.  
Bioorg Med Chem Lett 2003;**13**(2):229-236.

**109. ZAPPATINI-TOMMASI L, DUMONTEL C, GUIBAUD P et GIROD C.**  
Farber disease : an ultrastructural study. Report of a case and review of the literature.  
Virchows Archiv A Pathol Anat 1992 ;**420**(3):281-290.

**110. ZARBIN MA, GREEN WR, MOSER HW et MORTON SJ.**  
Farber's disease. Light and electron microscopic study of the eye.  
Arch Ophthalmol 1985;**103**(1):73-80.

**111. ZEMAN W et DONAHUE S.**  
Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy.  
Acta Neuropathol 1963;**3**:144-149.

**112. ZETTERSTRÖM R.**  
Disseminated lipogranulomatosis (Farber's disease).  
Acta Paediatr 1958;**47**(5):501-510.

**113. ZHANG Z, MANDAL AK, MITAL A et coll.**  
Human acid ceramidase gene: novel mutations in Farber disease.  
Mol Genet Metab 2000;**70**(4):301-309.

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1: CONSTITUTION CHIMIQUE DU CERAMIDE.....	14
FIGURE 2: SPHINGOLIPIDES.....	15
FIGURE 3: SYNTHÈSE DU CERAMIDE .....	16
FIGURE 4: ATTEINTE ARTICULAIRE (D'APRES MONDAL ET COLL.) (58) .....	27
FIGURE 5: ATTEINTE ARTICULAIRE (PATIENTE DU CENTRE DE SOINS DENTAIRE DE NANTES) ..	28
FIGURE 6: NODULE SOUS-CUTANÉ (D'APRES SANA ET COLL.) (81).....	29
FIGURE 7: NODULES SOUS-CUTANÉS (D'APRES SANA ET COLL.) (81) .....	29
FIGURE 8: NODULES SOUS-CUTANÉS (D'APRES ELHERT ET COLL.) (23).....	29
FIGURE 9: STRUCTURES CURVILINEAIRES (D'APRES ABENOSA ET SIBLEY) (1).....	38
FIGURE 10: CORPS BANANE (D'APRES ABENOSA ET SIBLEY) (1) .....	39
FIGURE 11: STRUCTURES ZÉBRÉES (D'APRES ABENOSA ET SIBLEY) (1) .....	40
FIGURE 12: STRUCTURES LAMELLAIRES CONCENTRIQUES (D'APRES ABENOSA ET SIBLEY) (1) ..	41
FIGURE 13: GLOSSITE EXFOLIATRICE MARGINÉE ET MIGRATION DES LÉSIONS (D'APRES JAINKITTIVONG ET LANGLAIS) (40).....	45

**ENFREIN (Cédric)** – Manifestations générales et buccales de la Maladie de Farber - 81 f. ;  
113 réf. ; 13 ill. ; 30 cm – (Thèse Chir. Dent. ; 2011)

**Résumé :**

La Maladie de Farber est une maladie lysosomiale rare classée parmi les lipidoses. Elle se transmet génétiquement selon un mode autosomique récessif et est due à un déficit enzymatique de la céramidase acide qui se traduit par une accumulation de céramide dans les tissus. Elle se manifeste précocément par l'apparition d'une triade de symptômes associant une voix rauque, une atteinte articulaire et des nodules sous-cutanés. Seule une centaine de cas a été décrite et l'évolution est souvent mortelle. Une patiente atteinte de cette maladie a été admise en consultation au centre de soins dentaire de Nantes et nous avons décidé de présenter une revue des manifestations observées dans la Maladie de Farber.

**Mots-clés :**

Lipogranulomatose de Farber - céramide acide - maladies lysosomiales - lipidoses

**Mots-clés MeSH :**

Farber lipogranulomatosis - acid ceramidase - lysosomal storage diseases - lipidoses

**Rubrique de classement :**

Pathologie et thérapeutique

**Jury :**

Président : Monsieur le Professeur Wolf BOHNE  
Assesseur : Madame le Professeur Brigitte ALLIOT-LICHT  
Co-directeur : Monsieur le Docteur Tony GOURE  
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur LAGARDE